

Disfunzione autonoma gastro-enterica e genito-urinaria

Vincenza Spallone

Dipartimento di Medicina Interna, Endocrinologia, Università di Tor Vergata, Roma

In questa rassegna sulle alterazioni gastroentericali e urogenitali correlate alla neuropatia autonoma diabetica, saranno trattate le tematiche con contenuti più innovativi, quindi la gastroparesi, la disfunzione urinaria e quella erettile.

Gastroparesi

Sintomi gastroentericali nel diabete

Recenti studi epidemiologici nei pazienti diabetici hanno documentato una prevalenza di sintomi gastroentericali del 50% rispetto al 38% dei controlli e una prevalenza di sintomi del tratto gastroentericale superiore (sazietà precoce, ripienezza post-prandiale, tensione epigastrica, nausea e vomito) del 18% rispetto al 15% dei controlli e di quelli intestinali del 26% nei diabetici rispetto al 19% dei controlli, con un *odds ratio* rispettivamente di 1,7 e 1,8 (1, 2). Quindi, la prevalenza dei sintomi gastroentericali sembra maggiore nel diabete che nella popolazione generale ma non in maniera drammatica. Ciò non toglie che quando presenti, i sintomi gastroentericali siano associati a una riduzione significativa della qualità di vita anche nei diabetici e ad alti costi diagnostici, terapeutici e per ricoveri ospedalieri (2).

La relazione tra i sintomi gastroentericali e la neuropatia autonoma risulta essere incostante e debole. L'eziologia dei sintomi è verosimilmente multifattoriale con un ruolo sostanziale di disturbi psichiatrici, di fattori demografici come il sesso femminile in cui sono descritti uno svuotamento gastrico più lento e influenze ormonali inibitorie sulla motilità gastrica (progesterone), dell'uso di farmaci (da ricordare l'associazione tra stipsi e uso di calcio-antagonisti) e anche di influenze delle variazioni glicemiche acute sulla sensi-

bilità viscerale, non solo a livello gastrico ma anche esofageo, duodenale, e anrettale. Infine, anche l'associazione tra sintomi ed alterazioni dello svuotamento gastrico appare debole, con soggetti asintomatici malgrado un marcato ritardo di svuotamento e viceversa soggetti sintomatici con svuotamento normale. Il sintomo che sembra mostrare la migliore predittività sullo svuotamento gastrico è la ripienezza epigastrica (2-4).

Definizione ed epidemiologia della gastroparesi

La gastroparesi si può definire come un disordine cronico sintomatico dello stomaco caratterizzato da ritardato svuotamento in assenza di ostruzione meccanica (5). Oltre ai casi eclatanti di gastroparesi documentati alla gastroscopia (cibo trattenuto dopo 8-12 ore di digiuno) o radiologicamente (aumento del residuo a digiuno), è descritta negli studi scintigrafici di svuotamento gastrico la presenza di un ritardo di svuotamento nel 30-60% dei diabetici tipo 1 e 2 con lunga durata di malattia. Si tratta in genere di un ritardo modesto e forse il termine gastroparesi dovrebbe essere limitato ai casi di ritardo di svuotamento più marcato. Più recentemente è emersa una condizione opposta di accelerato svuotamento gastrico prevalentemente ma non esclusivamente in diabetici tipo 2 con breve durata di malattia e in rari casi di diabete tipo 1 (2-4).

Conseguenze cliniche delle alterazioni dello svuotamento gastrico nel diabete

I sintomi del tratto gastroentericale superiore hanno un rapporto debole e incostante con gli indici scintigrafici di svuotamento gastrico riconoscendo, come già detto, una patogenesi multifattoriale.

Uno svuotamento gastrico imprevedibile può causare un'alterata coordinazione tra assorbimento intestinale di glucosio e azione dell'insulina esogena o degli

antidiabetici orali, un disaccoppiamento glucosio-insulina responsabile potenzialmente di ipoglicemie postprandiali inattese con successive iperglicemie e quindi di oscillazioni glicemiche e di cattivo controllo glicemico. È inoltre possibile un'interferenza con l'assorbimento e la farmacocinetica degli antidiabetici orali, essendo noto che lo svuotamento gastrico influenza l'assorbimento dei farmaci orali (2, 3).

La storia naturale delle alterazioni dello svuotamento gastrico nel diabete prevede una sostanziale stabilità degli indici di svuotamento a fronte di un deterioramento dei test cardiovascolari. Non sembra confermato in uno studio più recente che lo svuotamento gastrico sia un predittore indipendente di mortalità come suggerito inizialmente. Probabilmente solo forme di grave gastroparesi, generalmente associate a neuropatia autonoma avanzata e ad altre complicanze croniche del diabete, sono chiaramente gravate da prognosi negativa (2).

Un accelerato svuotamento gastrico può causare iperglicemie postprandiali, in quanto lo svuotamento determina circa il 35% delle variazioni glicemiche dopo carico orale di glucosio. Nel diabete tipo 2 questa condizione presente precocemente con una prevalenza non definita, accentuerebbe gli effetti sulla glicemia postprandiale del caratteristico difetto della 1^a fase della risposta insulinica al pasto. Sostanze come gli analoghi dell'amilina e del *glucagon-like polypeptide-1* (GLP-1) capaci di rallentare lo svuotamento gastrico, inibire la secrezione postprandiale di glucagone e nel caso del GLP-1 di stimolare la secrezione insulinica, sono potenzialmente in grado di correggere l'accelerato svuotamento gastrico se presente e di ripristinare la coordinazione tra incremento glicemico postprandiale e risposta insulinica.

Alterazioni neuromuscolari gastriche nel diabete

Nel diabete sono descritte una serie di alterazioni neuromuscolari gastriche (Figura 1):

- 1) ridotto rilasciamento del fondo potenzialmente responsabile di sintomi dispeptici;
- 2) alterata attività elettrica registrata a livello cutaneo con l'elettrogastrogramma, definita come bradigastria (attività a 1-2,4 cpm) o tachigastria (3,6-9,9 cpm) o tachiaritmia (combinazione di bradigastria e tachigastria) che interferisce con la peristalsi e lo svuotamento gastrico;
- 3) ipomotilità antrale registrata alla manometria antroduodenale causa di ritardo dello svuotamento gastrico e di incoordinazione antroduodenale;

4) dilatazione antrale documentata ecograficamente, associata a sintomi dispeptici;

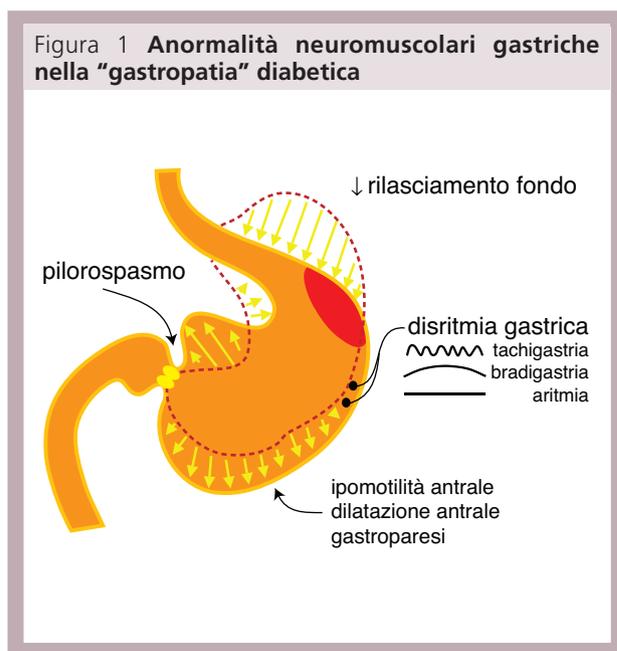
5) pilorospasmo o contrazioni irregolari del piloro come causa di resistenza allo svuotamento.

In realtà più di recente alcune di queste alterazioni, come l'aritmia gastrica, non sono state confermate in condizioni di normoglicemia e quindi sono verosimilmente attribuibili agli effetti dell'iperglicemia acuta (2, 6).

Secondo un modello proposto da Koch (6) le anomalie descritte possono essere presenti da sole o associate, essere di diversa gravità e avere un diverso impatto finale sullo svuotamento e sui sintomi gastrici, svolgendo un ruolo patogenetico diverso nel singolo paziente e realizzando uno spettro di forme cliniche con sintomi e gravità variabili di cui la gastroparesi sarebbe la forma estrema.

I processi patogenetici che si ritengono responsabili delle alterazioni evidenziate nel diabete sono la neuropatia autonoma diabetica, le alterazioni dei neuroni enterici e delle cellule interstiziali di Cajal, come di recente dimostrato (7), una disfunzione del rilascio di ormoni gastrointestinali e di neurotrasmettitori. Quindi l'assunto che la gastroparesi diabetica sia espressione unicamente o prevalentemente di un danno vagale irreversibile all'interno di una neuropatia autonoma generalizzata non è più sostenibile.

La debole correlazione tra la neuropatia autonoma cardiovascolare e il ritardo di svuotamento gastrico



Mod. da (6)

co è evidente negli studi raccolti nella Tabella 1 (4) che mostra come sia il rapporto con i sintomi gastrici sia con la neuropatia autonómica è incostante, mentre vi è una relazione significativa in alcuni studi con la glicemia durante l'esame e con l'emoglobina glicata (HbA_{1c}).

Effetti delle variazioni glicemiche acute sullo svuotamento gastrico e sulla motilità gastrica

L'insieme dei numerosi studi riguardanti gli effetti delle variazioni glicemiche acute sullo svuotamento gastrico dimostra in maniera chiara che l'iperglicemia acuta causa ritardo dello svuotamento sia di solidi sia di liquidi in soggetti normali, nei diabetici tipo 1, nei diabetici tipo 2, nei diabetici tipo 1 disautonomici con eventuale preesistente compromissione dello svuotamento gastrico. L'effetto ritardante è dose-dipendente e avviene anche a livelli fisiologici sia nei normali sia nei diabetici tipo 1, nel senso che una glicemia di soli 144 mg/dL è in grado di ritardare significativamente lo svuotamento gastrico di solidi e liquidi sia in normali sia in diabetici tipo 1 rispetto alla normoglicemia di 72 mg/dL. L'entità del ritardo di svuotamento è del 40-80% nei normali e del 15-40% nei diabetici (2, 4, 8).

L'iperglicemia acuta è anche in grado di interferire con l'azione dei gastrocinetici, riducendo l'effetto pro-cinetico dell'eritromicina nei normali (anche a livelli fisiologici) e nei diabetici. Inoltre nei diabetici con gastroparesi l'effetto della cisapride sullo svuotamento gastrico almeno dei liquidi risulta essere dipendente dalle concentrazioni glicemiche (2, 4, 8).

Non solo l'iperglicemia ma anche l'ipoglicemia è in

grado di modificare significativamente lo svuotamento gastrico. Sia in soggetti normali sia in diabetici tipo 1 l'ipoglicemia insulino-indotta (con un nadir a 36 mg/dL) determina accelerazione dello svuotamento gastrico sia di solidi sia di liquidi. Questa accelerazione è prevenuta nei soggetti normali dalla somministrazione di atropina suggerendo un meccanismo di attivazione colinergica vagale.

I dati disponibili indicano una sorta di eterogeneità regionale degli effetti dell'iperglicemia sull'attività neuromotoria gastrica. A livello del fondo l'iperglicemia esercita un effetto di rilasciamento sia nei normali sia nei diabetici tipo 1 però solo a valori sopra-fisiologici (270 mg/dL). A livello del pacemaker l'iperglicemia induce tachigastria sia nei normali sia nei diabetici tipo 1. A livello antrale determina inibizione della motilità (numero, frequenza, ampiezza e propagazione delle onde di pressione antrali a digiuno e postprandiali) anche a livelli fisiologici sia nei normali sia nei diabetici tipo 1. A livello del piloro una iperglicemia sopra-fisiologica (270 mg/dL) stimola l'attività contrattile e le onde pressorie fasiche almeno nei normali. Infine l'iperglicemia (180 mg/dL) esercita un effetto sinergico con il meccanismo di feedback duodeno-gastrico che, attivato dall'arrivo dei nutrienti in duodeno, determina un incremento del tono e dell'attività contrattile del piloro con conseguente ritardo dello svuotamento. Malgrado questa eterogeneità distrettuale dell'azione della iperglicemia sulla funzione motoria gastrica con differenze delle regioni gastriche nella sensibilità ai livelli glicemici e nel tipo di influenza inibente o stimolante, l'azione dell'iperglicemia sembra

Tabella 1 Correlati clinici dello svuotamento gastrico (SG) in 6 studi con numerosità >30, selezione casuale e valutazione di multiple variabili cliniche

Studio	n°	Diabete	% con ↓ SG	Sintomi	Neuropatia	Glicemia	Sesso	Altro
Ziegler, 1996	34	tipo 1	35	±	+	-	-	-
Jones, 1997	40	tipo 1	58	+*	-	+	+	-
Merio, 1997	83	tipo 1	26	-	+	-	-	-
Annese, 1997	35	tipo 2	56	-	-	ne	ne	HbA _{1c}
Jones, 2001	101	tipo 1-2	65	+*	-	+	+	BMI
De Block, 2002	40	tipo 1	55	-	-	-	-	HbA _{1c}

+ e - indicano presenza o assenza di correlazione; ne: non valutato

* relazione solo con il sintomo distensione-ripienezza epigastrica

BMI: body mass index

Mod. da (4).

comunque finalizzata a una riduzione dello svuotamento gastrico (Figura 2) (2, 4, 8).

Diversi meccanismi sono stati ipotizzati per giustificare gli effetti sulla motilità gastrica dell'iperglicemia, alcuni con maggiore sostegno sperimentale, come la modulazione inibitoria a livello del sistema nervoso centrale della attività efferente vagale e la compromissione reversibile della funzione efferente vagale, altri più ipotetici come un'azione diretta sui neuroni gastrointestinali o sui miociti gastrointestinali, e la mediazione delle prostaglandine, della motilina o dell'insulina.

È stato anche ipotizzato che l'effetto dell'iperglicemia acuta sullo svuotamento gastrico sia mediato da un deficit reversibile dell'ossido nitrico (NO), neurotrasmettitore dei nervi inibitori non-adrenergici, non-colinergici gastrointestinali che esercita una modulazione inibitoria sulla funzione gastrointestinale, in particolare inducendo rilasciamento sia del fondo gastrico sia del piloro con possibili effetti opposti sullo svuotamento gastrico. Sperimentalmente il diabete da STZ (streptozotocina) nel topo determina deficit della sintesi neuronale di NO (nNOS) più pronunciato a livello pilorico e ritardo di svuotamento gastrico che viene corretto sia con insulina

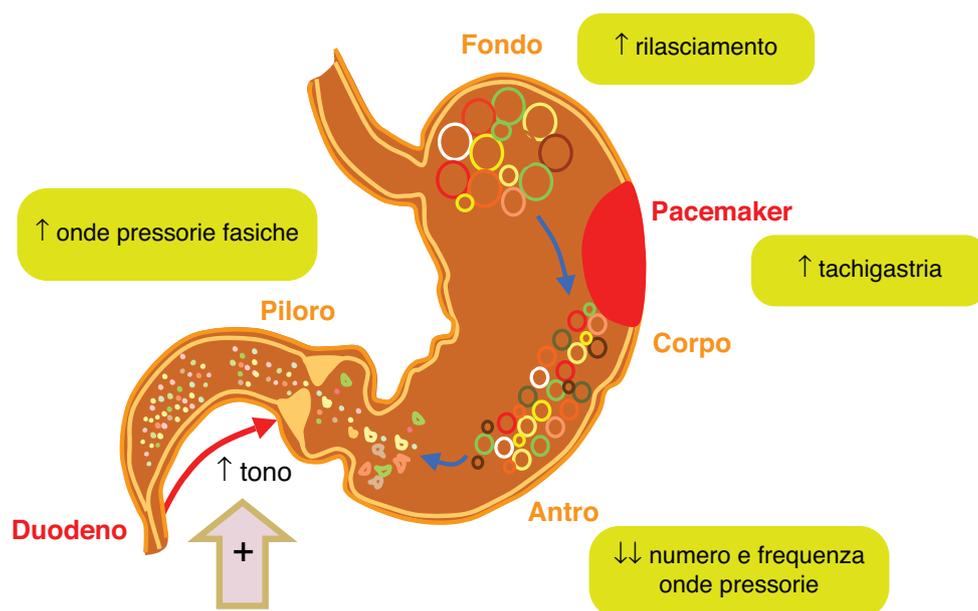
sia con sildenafil, donatore di NO (9). Comunque, non è possibile una semplice estrapolazione di questi dati da modelli animali all'uomo per l'esistenza di possibili differenze specie-specifiche della distribuzione regionale del difetto di nNOS nel diabete e per l'evidenza nell'uomo di molteplici e non univoci effetti di NO sulla funzione motoria gastrica. Inoltre, non vi è documentazione che le azioni dell'iperglicemia acuta sullo svuotamento gastrico siano mediate da NO.

Ruolo fisiologico degli effetti delle variazioni glicemiche acute sullo svuotamento gastrico

Nei normali il ritardo dello svuotamento gastrico indotto dall'iperglicemia postprandiale può configurarsi come un meccanismo di regolazione del rilascio di nutrienti all'intestino; l'iperglicemia amplifica gli effetti sulla funzione sensitiva gastrica dell'interazione tra nutrienti e piccolo intestino, aumenta i segnali gastrointestinali di sazietà indotti dall'ingestione di cibo, come la percezione di ripienezza indotta dalla distensione gastrica e duodenale e dalla infusione di nutrienti nel piccolo intestino (8).

L'accelerato svuotamento gastrico durante ipoglice-

Figura 2 **Alterazioni motorie gastriche indotte dall'iperglicemia**



nia, invece, può essere visto come un meccanismo di controregolazione finalizzato ad aumentare rapidamente la concentrazione di glucosio mediante un più rapido assorbimento dello stesso.

La glicemia è quindi da considerare un fattore interferente negli studi sullo svuotamento gastrico e il cattivo controllo glicemico può accentuare le ricadute cliniche della gastroparesi.

Iter diagnostico della gastroparesi

La diagnosi di gastroparesi si ottiene dimostrando il ritardo di svuotamento gastrico in un paziente sintomatico dopo l'esclusione di altre cause. L'iter diagnostico in un paziente sintomatico prevede una accurata anamnesi ed esame obiettivo e l'esclusione di cause reversibili di ritardo dello svuotamento gastrico come uso di farmaci (anticolinergici, β -agonisti, oppioidi, antidepressivi triciclici, dopaminergici, calcio-antagonisti ecc.), squilibri elettrolitici o ipotiroidismo. Una esofagogastroduodenoscopia è di solito necessaria; nei casi eclatanti può documentare presenza di cibo dopo 8-12 ore di digiuno e, in ogni caso, serve per escludere alterazioni della mucosa mentre la presenza di reflusso gastroesofageo non esclude la coesistenza di gastroparesi. In assenza di evidenze significative, si può procedere ad un ciclo di terapia *ex adiuvantibus* con procinetici per 4 settimane e se i sintomi persistono o recidivano, allo studio scintigrafico garantendo il controllo delle glicemie durante l'esame. Pur in mancanza di dati epidemiologici certi, per l'associazione tra controllo glicemico e gastroparesi e il miglioramento del controllo glicemico osservato in alcuni studi clinici dopo trattamento della gastroparesi (levosulpiride e stimolazione elettrica gastrica), un diabete instabile può suggerire il sospetto di gastroparesi e l'opportunità di avviare uno screening per gastroparesi.

Lo studio scintigrafico dello svuotamento gastrico è tuttora l'esame *gold-standard*, il più accurato e al momento la modalità d'elezione. La gastroparesi è definita come una velocità di svuotamento al di sotto di 2 deviazioni standard dal range di riferimento. La tecnica, relativamente semplice nell'esecuzione e non invasiva, anche se non largamente disponibile, prevede una dose di radiazioni equivalente ad un singolo esame Rx dell'addome, ma presenta ancora problemi di standardizzazione, con disomogeneità tra diversi laboratori e conseguente difficoltà a confrontare i risultati. La non identità dei meccanismi che regolano lo svuotamento di solidi e liquidi nutrienti e la loro povera correlazio-

ne nei diabetici, renderebbe necessario l'utilizzo di un pasto con componente solida e liquida marcate con due isotopi. Dovendo usare un solo isotopo è preferibile misurare lo svuotamento di solidi o semisolidi, garantendo un adeguato tempo d'osservazione. È importante un sufficiente *washout* farmacologico (48-72 ore) e l'esecuzione dell'esame in condizioni di euglicemia o perlomeno di glicemie <200 mg/dL, utilizzando una metodica standardizzata in relazione al pasto e alla tecnica e disponendo di valori normativi (10). Il test del respiro al carbonio è un emergente e promettente strumento di screening, caratterizzato da semplicità, economicità e sicurezza (non radiazioni), ma non ancora adeguatamente diffuso e validato (2).

Trattamento della gastroparesi

La terapia della gastroparesi si avvale di misure non farmacologiche, come il garantire per quanto possibile un buon controllo glicemico, una dieta con piccoli pasti, a basso contenuto di grassi e fibre, e l'esclusione di farmaci che ritardino lo svuotamento. In realtà mancano chiare conferme che sia il controllo glicemico sia le misure dietetiche siano efficaci. Vi sono segnalazioni non controllate di miglioramento dopo trapianto di pancreas.

I procinetici con diverso meccanismo d'azione determinano un miglioramento dose-dipendente dello svuotamento gastrico, con una risposta più evidente nei casi con maggior ritardo di svuotamento. Soprattutto con la metoclopramide (10-20 mg x 4/die os) può verificarsi tachifilassi (utili sospensioni). Gli eventi avversi sono frequenti; la comparsa di sintomi extrapiramidali (nel 20% dei casi) pone indicazione alla sospensione, caute-la occorre nell'epilessia perché abbassa la soglia di crisi. Il domperidone sarebbe efficace fino a 1 anno (10-20 mg x 4/die os) e meglio tollerato della metoclopramide. L'uso della cisapride, dopo la documentazione di gravi aritmie cardiache e decessi, è consentito negli adulti solo per brevi periodi nelle esacerbazioni acute e gravi di gastroparesi dimostrata dopo fallimento di altre opzioni terapeutiche. Il suo uso è da evitare in pazienti con rischio di aritmie, in associazione con succo di pompelmo o con farmaci che allungano l'intervallo QT, che determinano deplezione di elettroliti o che inibiscono il metabolismo della cisapride (inibizione del citocromo P₄₅₀ 3A4). Questi presupposti rendono problematico ormai l'uso della cisapride nei pazienti diabetici specialmente se con neuropatia autonoma. La somministrazione parenterale di eritromicina (3 mg/kg pc/die e.v.)

può essere utile nella fase iniziale del trattamento di casi gravi per la potenza d'azione del farmaco per questa via. La somministrazione orale (250 mg x 3/die os) è meno efficace, è da preferire la formulazione in sospensione. Ne possono derivare problemi di resistenza batterica e di interferenza farmacologica (inibisce il citocromo P₄₅₀ e il metabolismo dei farmaci, non usare con la cisapride). Lo sviluppo di agonisti della motilina privi di azione antibatterica non ha ancora condotto a risultati soddisfacenti. La levosulpiride (25 mg x 3/die os) ha dimostrato di migliorare dopo 6 mesi di somministrazione il controllo glicemico in diabetici tipo 1 con neuropatia autonoma e ritardo dello svuotamento gastrico (2, 11).

La chirurgia è riservata a casi gravi di gastroparesi non responsivi alla terapia medica, in cui può essere necessaria la nutrizione enterale mediante digiunostomia, la gastrostomia per decompressione, mentre sono da riservare a casi estremi e centri specializzati varie forme di gastrectomia dalla piloroplastica con antrectomia a gastrectomia totale o parziale con esofagodigiunostomia o gastrodigiunostomia con ansa a Y alla Roux.

Sono in corso di sperimentazione nuovi agonisti della 5-HT₄ come il tegaserod che in soggetti normali dimostra proprietà procinetiche su tutto il tratto intestinale. Il sildenafil, trovato efficace in casi aneddotici, è risultato invece inefficace in una casistica maggiore (12). La grelina, oltre a stimolare il GH, ha una azione procinetica potente ed è stata utilizzata endovena in uno studio in aperto e in uno controllato con buona efficacia in acuto sullo svuotamento gastrico ma non sui sintomi (13). Il trattamento dello spasmo pilorico segnalato nel diabete con infiltrazioni endoscopiche di botulino nel piloro è stato provato in pochi casi in studi in aperto, e richiederebbe la ripetizione periodica della procedura.

La stimolazione elettrica gastrica (GES), mediante 2 elettrodi impiantabili nella parete muscolare dello stomaco collegati ad un neurostimolatore posizionato sottocute, può essere a bassa frequenza (3 cpm) in grado di normalizzare la disritmia gastrica e accelerare lo svuotamento gastrico e ad alta frequenza (12 cpm) che pur non modificando invariabilmente lo svuotamento gastrico è efficace sui sintomi nausea e vomito, probabilmente potenziando le afferenze inibitorie sensitive e attivando meccanismi centrali di controllo di nausea e vomito. Le indicazioni della GES approvata dalla *Food and Drug Administration* (FDA) a scopo umanitario, sono nausea e vomito (>7/settimana) da più di 12 mesi, refrattari a terapia medica

(con impossibilità di nutrizione), in presenza di ritardato svuotamento gastrico alla scintigrafia. È stata documentata efficacia della GES sui sintomi e sulla qualità della vita anche a 3 anni con affrancamento da nutrizione enterale o parenterale in circa 100 pazienti con gastroparesi refrattaria, anche diabetici (14). In pazienti diabetici si è osservato anche un miglioramento dell'HbA_{1c} (15). I limiti della GES sono la sua invasività (con necessità almeno nelle prime casistiche di rimozione nel 5-10% dei casi), i costi, l'assenza di studi in cieco a lungo termine e l'incompleta standardizzazione e validazione.

Disfunzione urinaria nel diabete

Spettro delle alterazioni della funzione vescicale nel diabete

Nella forma classica di cistopatia diabetica si osserva inizialmente una riduzione delle afferenze sensitive con ridotta sensibilità vescicale al riempimento e aumentata capacità; successivamente riduzione delle efferenze parasimpatiche al detrusore con iporefflessia e poi arefflessia detrusoriale e conseguente ritenzione urinaria, e infine riduzione delle efferenze simpatiche allo sfintere interno con incontinenza da sovrariempimento.

La prevalenza di cistopatia non è chiara per scarsità di casistiche, indefinitezza dei criteri di selezione e dei criteri diagnostici. Vecchi dati indicano evidenza strumentale di disfunzione vescicale nel 25-40% dei pazienti diabetici (16). Kaplan et al. (17), valutando retrospettivamente i dati urodinamici di 182 pazienti diabetici con sintomi di disfunzione urinaria, hanno documentato per la prima volta che le alterazioni urodinamiche più frequenti nei diabetici con sintomi urinari non sono né l'arefflessia detrusoriale né l'ipocontrattilità detrusoriale tipiche della cistopatia diabetica ma l'instabilità detrusoriale non solo negli uomini ma anche nelle donne.

L'approccio corrente alla disfunzione vescicale nel diabete tende a considerare la cistopatia diabetica come punto estremo di una condizione progressiva che inizia probabilmente con una vescica iperattiva ed incontinenza ed esita in cistopatia e vescica neurogena con un quadro clinico che pone nel primo caso la necessità di distinzione rispetto alla condizione frequente di sintomi urinari (*lower urinary tract symptoms*, LUTS) nell'uomo e di incontinenza nella donna, e nel secondo caso rispetto alla ipertrofia prostatica benigna (IPB)

(18). Quindi si configura una situazione caratterizzata da uno spettro di alterazioni funzionali di cui la cistopatia rappresenta l'emergenza più avanzata, ma non più frequente (Figura 3).

Disfunzione urinaria nella donna diabetica

Due dati emergono in letteratura nella donna diabetica: la cistopatia è diagnosticata tardi anche se avanzata, e vi è un' aumentata prevalenza di incontinenza urinaria. Nel 22% di 176 diabetiche di età media di 62 anni, mai trattate per disturbi urinari, è riportata evidenza flussimetrica di cistopatia avanzata, con ridotto flusso massimo (<12 mL/s) e residuo postmizionale (>100 mL), rispetto al 5,6% di 162 non diabetiche, con un rischio relativo di 4,8 (19).

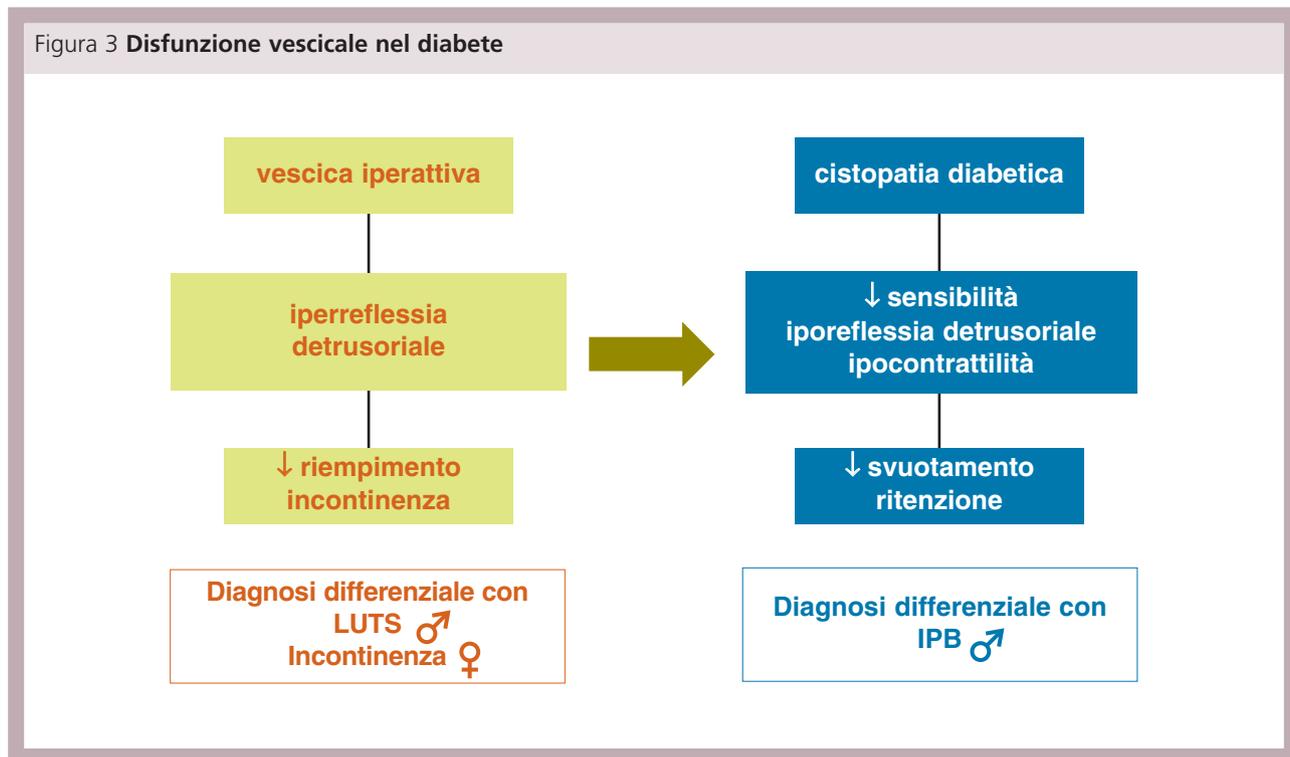
Vi è associazione tra incontinenza e diabete nelle donne con ictus, cardiopatia e nell'età avanzata. Il rischio per incontinenza da urgenza e di incontinenza severa è aumentato nelle donne diabetiche con rispettivamente un rischio relativo di 3,5 (nelle insulinotratate) e di 1,97 (18). Nello studio longitudinale *Diabetes Prevention Programme* l'intervento intensivo sullo stile di vita si associava a prevalenza di incontinenza da

stress significativamente ridotta a 3 anni (38% rispetto al 45,7% del gruppo non trattato) (20).

Batteriuria asintomatica e infezioni urinarie sintomatiche nelle donne diabetiche

Nelle donne diabetiche è documentato in più di 12 studi un rischio da doppio a quadruplo di sviluppare batteriuria asintomatica, così come è aumentato quello di forme complicate di batteriurie asintomatiche, in particolare di evoluzione a infezioni urinarie sintomatiche nel diabete tipo 2, e di evoluzione a pielonefrite e insufficienza renale nel diabete tipo 1 (18). Anche il rischio di infezioni urinarie sintomatiche è raddoppiato nelle donne diabetiche in postmenopausa (*odds ratio* 2,2) se in terapia farmacologica per il diabete (se antidiabetici orali *odds ratio* 2,9, se insulina *odds ratio* 2,6) (21).

Sono quasi esclusivo appannaggio dei diabetici complicanze delle infezioni urinarie di inusuale gravità, quali cistite enfisematosa, pielonefrite, ascessi e necrosi papillare renale e gli organismi patogeni implicati sono spesso non comuni (*Klebsiella*, *Gram-negativi*, *Candida Albicans*) (18).



Condizione progressiva che inizia probabilmente con vescica iperattiva e incontinenza ed esita in cistopatia e vescica neurogena, con un quadro clinico che pone nel primo caso la necessità di distinzione rispetto ai LUTS nell'uomo e all'incontinenza nella donna, e nel secondo caso rispetto alla IPB nell'uomo.

Disfunzione vescicale nell'uomo diabetico

Nel considerare la disfunzione vescicale nell'uomo diabetico occorre riferire della difficoltà di distinguere sul solo piano clinico sintomi da disfunzione vescicale diabeto-correlata da sintomi da IPB, condizione molto frequente nella popolazione adulta maschile. Comunque è descritta una frequenza maggiore di LUTS negli uomini diabetici (rischio relativo 1,25-2) e di forme sintomatiche di IPB, mentre non sembra che ci sia una maggiore frequenza di IPB nel diabete (dati controversi). Disfunzione vescicale diabetica e IPB condividono un comune percorso patogenetico con iniziale alterata eccitabilità con conseguente iperattività detrusoriale e pollachiuria e successiva ipocontrattilità per miopia e incompleto svuotamento (18).

Patogenesi della disfunzione vescicale nel diabete

La patogenesi della disfunzione vescicale diabetica viene infatti ritenuta multifattoriale con 3 elementi in gioco che interagiscono tra loro: l'alterazione della fisiologia del muscolo liscio detrusoriale, la compromissione dell'innervazione o della funzione della componente neuronale e la disfunzione uroteliale (22).

Il ruolo della neuropatia periferica è documentato nel diabete sperimentale dall'evidenza istologica di demielinizzazione segmentaria e compromissione della conduzione nervosa delle fibre afferenti viscerali nella parete vescicale e nell'uomo dalla riduzione dell'attività acetilcolinesterasica in biopsie di vescica di 14 pazienti con grave diabete tipo 1 (23).

Vi è recente evidenza sperimentale che la terapia genica con inoculazione nella parete vescicale di vettori di herpes simplex virus non replicante e codificante il gene del *nerve growth factor* (NGF) è in grado, rispetto ad un placebo, di reintegrare i livelli di NGF e ridurre la capacità vescicale e il residuo post-vuotamento senza però modificazioni della sensibilità nocicettiva. Quindi il deficit di NGF da ridotta produzione vescicale o ridotto trasporto alle vie nervose afferenti vescicali è un importante meccanismo patogenetico della cistopatia diabetica, attribuibile a un difetto delle fibre A δ e C e risultante in iporefflessia vescicale e ridotta sensibilità vescicale (22).

Disfunzione del muscolo liscio del detrusore nel diabete

Nel diabete sperimentale sono documentate ipertrofia, dilatazione della parete vescicale – pertinenti sia al muscolo liscio sia all'urotelio – e alterata funzione del

muscolo detrusore ma non sono chiari l'andamento temporale, i meccanismi e l'entità di questa alterazione che potrebbe svolgere un'azione favorente sullo scompenso vescicale in presenza di stenosi uretrale.

Le alterazioni del muscolo liscio del detrusore nel diabete sperimentale sarebbero in parte indirette e conseguenti alle alterazioni nervose e uroteliali e in parte dirette attraverso:

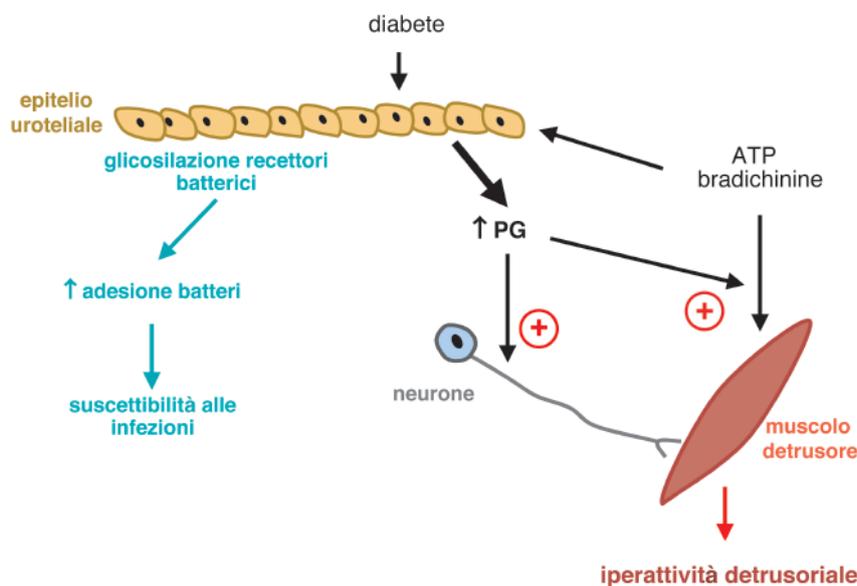
- 1) alterazioni dei meccanismi ionici con conseguente modificazione dell'eccitabilità cellulare e delle comunicazioni intercellulari,
- 2) alterazioni molecolari dei filamenti contrattili o modificazioni dell'espressione genica,
- 3) alterazioni farmacologiche recettoriali o postrecettoriali.

Quindi esiste una disfunzione diabeto-dipendente del muscolo detrusore che può contribuire alla disfunzione vescicale favorendo lo sfiancamento della parete (22).

Disfunzione uroteliale e diabete

L'urotelio è importante per la regolazione della permeabilità, trasporto ed endocitosi attraverso la parete vescicale (18), ma è emerso recentemente che non è solo una barriera passiva contro il passaggio di ioni e urea, ma funziona come un sensore in grado di controllare la funzione vescicale e può condividere con i nervi vescicali recettori, canali ionici, i meccanismi di suscettibilità a danno e infiammazione (22). L'urotelio ha recettori per ATP e bradichinina, importanti nella generazione e nel rilascio di prostaglandine (Pg), che a loro volta possono sensibilizzare i nervi sensitivi e il muscolo detrusore agli stimoli contrattili, meccanismo che può contribuire all'iperattività detrusoriale. Nel diabete sperimentale vi è un aumento del rilascio di Pg uroteliali e della risposta contrattile del detrusore a stimoli come ATP e bradichinina, ma solo nel ratto diabetico la risposta contrattile del detrusore è abolita dalla rimozione dell'urotelio. È quindi ipotizzabile nel diabete una iperproduzione uroteliale di Pg con sensibilizzazione del detrusore agli stimoli contrattili. (22). Alcuni tipi di *Escherichia coli* aderiscono di più a cellule diabetiche epiteliali, i loro recettori sono glicoproteine ed è stato ipotizzato che le cellule diabetiche uroepiteliali glicosilino i recettori glicoproteici di alcuni batteri (*Escherichia coli*) determinando una loro maggiore adesione, meccanismo potenziale della suscettibilità alla batteriuria nelle donne diabetiche (Figura 4) (22).

Figura 4 L'urotelio ha recettori per ATP e bradichinine, importanti nella generazione e nel rilascio di Pg, che a loro volta possono sensibilizzare i nervi sensitivi e aumentare la sensibilità detrusoriale a stimoli contrattili, contribuendo all'iperattività detrusoriale



Dati sperimentali rendono ipotizzabile nel diabete una iperproduzione uroteliale di Pg con sensibilizzazione detrusoriale agli stimoli contrattili. Inoltre è stato ipotizzato che le cellule uroepiteliali diabetiche glicosilino i recettori glicoproteici di alcuni batteri (*Escherichia Coli*) determinando una loro maggiore adesione, meccanismo potenziale della suscettibilità alla batteriuria nelle donne diabetiche.

Diagnosi della disfunzione vescicale nel diabete

La diagnosi della disfunzione vescicale si basa sulla storia clinica, sulla raccolta dei sintomi anche mediante questionari *ad hoc* – come quello usato per le patologie prostatiche (*International Prostate Symptom Score*) (24) – e sull'utilizzo di un diario urinario dove registrare apporto di liquidi, frequenza e volume delle minzioni, frequenza degli episodi di incontinenza. Esami strumentali di base sono l'ecografia per valutare il residuo post-minzionale, l'uroflussimetria per valutare la dinamica della minzione e lo studio pressione/flusso per discriminare tra deficit detrusoriale e ostruzione. Vari indici basati su sintomi, flusso massimo all'uroflussimetria e volume prostatico sono stati sviluppati allo scopo di predire la presenza di ostruzione (25). La cistomanometria è indicata nei casi più complessi e in presenza di vescica neurogena. I test cardiovascolari confermano la presenza di neuropatia autonoma.

Terapia della disfunzione vescicale nel diabete

Ha l'obiettivo di preservare la funzione renale, prevenire le infezioni urinarie, garantire un efficiente svuotamento vescicale, evitare il catetere, ottenere il raggiun-

gimento della continenza, ridurre i sintomi.

La terapia della cistopatia prevede:

- 1) misure comportamentali come minzioni ad orario (ogni 3-4 ore) e la minzione doppia con un intervallo di 5-10 minuti,
- 2) il trattamento delle infezioni,
- 3) l'autocaterismo intermittente.

Quest'ultimo garantisce il completo svuotamento vescicale, il controllo volontario da parte del paziente, il drenaggio ad orario di volumi >400 mL, il miglioramento dei sintomi irritativi, con relativamente scarse complicanze tra cui le infezioni che vanno riconosciute precocemente e trattate adeguatamente se sintomatiche, mentre non è vantaggiosa una profilassi delle infezioni con antibiotici a basse dosi né è di solito consigliabile eseguire urinocolture regolari in chi pratica l'autocaterismo, in quanto la positività non significa necessariamente presenza di infezione urinaria (26). Peraltro è messa in discussione l'utilità ai fini della prevenzione delle infezioni urinarie di ricercare e trattare le batteriurie asintomatiche nelle donne diabetiche (27).

La terapia chirurgica riservata ai casi non trattabili farmacologicamente, può prevedere la resezione del collo vescicale, la sfinterotomia esterna, lo stent uretra-

le, la cistoplastica riduttiva. La neuromodulazione sacrale del plesso pelvico è una nuova opzione terapeutica per le disfunzioni urinarie croniche particolarmente per forme gravi di iperattività detrusoriale con incontinenza e di ritenzione urinaria. La tecnica prevede un test transitorio di stimolazione sacrale e, in caso di risposta favorevole, il successivo impianto permanente di elettrodi a livello sacrale e dello stimolatore. Alternativa valida a procedure chirurgiche in casi refrattari a terapia farmacologica, con meccanismo d'azione poco noto (modulazione a livello spinale per stimolazione interneuroni inibitori), è una metodica ritenuta sicura in mani esperte, poco invasiva e molto promettente, anche se non valutata esplicitamente nella cistopatia diabetica (28).

Disfunzione erettile

Definizione ed epidemiologia nel diabete

La disfunzione erettile (DE) è definita come l'incapacità di ottenere e/o mantenere una erezione sufficiente per una attività sessuale soddisfacente (29). È quindi da considerare non categoria nosologica ma sintomo di altri stati patologici.

La prevalenza della DE nei pazienti diabetici è circa 3 volte quella della popolazione generale; in particolare in Italia è 35,8% in tutti i diabetici, 26,1% in quelli tipo 1, e 37,4% in quelli tipo 2 (30) rispetto al 12,8% della popolazione generale (31), e l'insorgenza è anticipata di almeno 5-10 anni.

Nel vasto studio multicentrico italiano QuED, la DE risultava presente nel 34% di una popolazione di diabetici tipo 2 di età media di 62 anni e in una valutazione trasversale la sua presenza si associava, come atteso, a significativa riduzione della qualità della vita anche dopo correzione per la presenza di depressione, peraltro associata sia al diabete sia alla DE (32).

Malgrado l'elevata prevalenza della DE e la sua ricaduta pesante sulla qualità della vita, vi è documentazione di una tendenza a misconoscere il problema sia da parte del paziente sia da parte del medico. In Italia nello studio QuED 2/3 dei diabetici tipo 2 non erano stati valutati riguardo alla funzione sessuale nell'ultimo anno (32).

Fattori di rischio per DE nel diabete in Italia

I fattori di rischio per DE che risultano dagli studi disponibili in Italia, sono variabili demografiche o legate allo

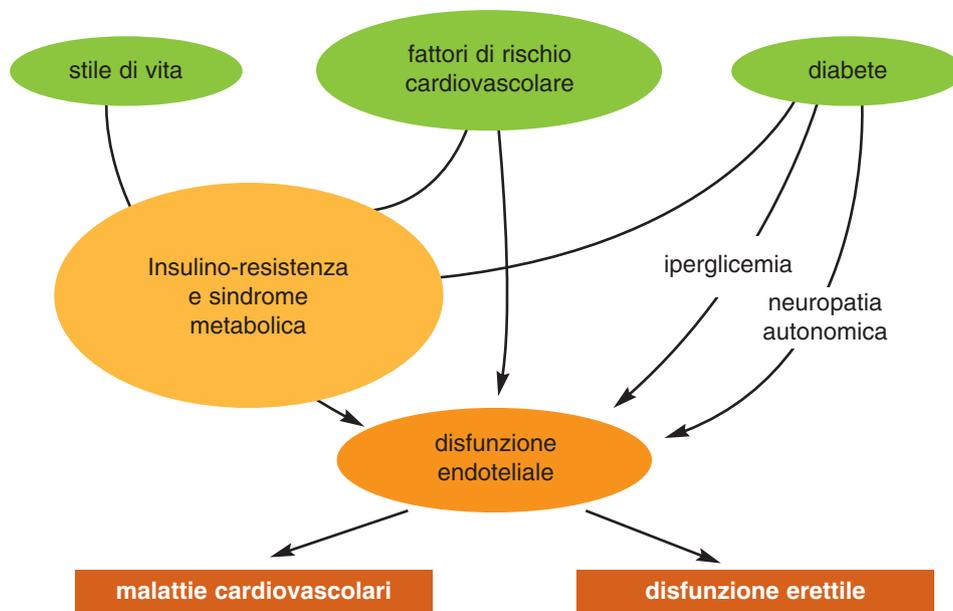
stile di vita come età, BMI (solo nel diabete tipo 1, nel senso che alto BMI è associato a maggiore prevalenza) e fumo, oppure variabili correlate al diabete come durata di malattia, controllo glicemico, complicanze tra cui la neuropatia, e altri fattori di rischio cardiovascolare come ipercolesterolemia e ipertensione; e ancora patologie psichiatriche come ansia e depressione, l'uso di farmaci (molti hanno effetti negativi sulla funzione erettile), le cardiopatie e altre comorbidità (32, 33). Tranne le variabili specifiche del diabete, non vi sono grandi differenze rispetto ai fattori di rischio segnalati nella popolazione generale (34).

DE e disfunzione endoteliale

La molteplicità dei fattori di rischio per DE ci introduce alla sua patogenesi multifattoriale che ha però come termine il sistema di NO. Dilatazione delle arterie cavernose e rilascio della muscolatura liscia degli spazi cavernosi sono i meccanismi che conducono alla erezione peniena e sono mediati dall'attivazione della via dilatatrice dell'ossido nitrico e del GMP ciclico. Le fonti di NO peniene sono le fibre nervose nonadrenergiche noncolinerliche (sintesi per opera della sintetasi nNOS) e l'endotelio arterioso e cavernoso (sintesi per opera della sintetasi eNOS). NO diffonde alle cellule muscolari lisce e conduce alla formazione di GMP ciclico che agisce come 2° messaggero; la sua inattivazione per opera di una fosfodiesterasi (PDE) (maggior isoforma presente a questo livello è la PDE-5) viene ridotta dagli inibitori della PDE-5. Questa via è critica per l'erezione ma anche centrale nella vasodilatazione endotelio-dipendente sistemica (35). Evidenze sperimentali e nell'uomo documentano che nella DE esiste un deficit di NO sostenuto da una serie di meccanismi potenzialmente attivi nel diabete e in condizioni affini, quali aumento dello stress ossidativo, degli AGE, dell'arginasi II, riduzione degli androgeni, e aumento della chinasi Rho, che concorrono ad aumentare la degradazione o a ridurre la sintesi di NO, riducendone quindi la biodisponibilità (35).

Queste evidenze corroborate da dati epidemiologici, tendono a suggerire che la DE condivide con la disfunzione endoteliale gli stessi fattori di rischio, meccanismi fisiopatologici e molecolari e scenari clinici. Esse hanno quindi portato a formulare un'ipotesi di lavoro in cui la disfunzione endoteliale assume un ruolo centrale in quanto esito di processi patogenetici attivi all'interno della sindrome metabolica o del diabete, e a sua volta determinante sia la disfunzione erettile sia la malattia cardiovascolare (Figura 5).

Figura 5 DE e disfunzione endoteliale condividono fattori di rischio, meccanismi fisiopatologici e molecolari e scenari clinici



Ipotesi di lavoro in cui la disfunzione endoteliale assume un ruolo centrale in quanto esito di processi patogenetici attivi all'interno della sindrome metabolica o del diabete e, a sua volta, determinante sia la disfunzione erettile sia la malattia cardiovascolare.

DE come sentinella e segno atipico di malattia cardiovascolare

In questa luce e sulla base di crescenti evidenze cliniche ed epidemiologiche, si è sviluppato il concetto di DE come sentinella di malattia cardiovascolare. Oltre all'associazione tra DE e cardiopatia ischemica, con un rischio doppio di infarto del miocardio in studi trasversali, il dato più interessante riguarda la predittività della DE sulla comparsa di cardiopatia ischemica. In uno studio recente in 8063 soggetti di età ≥ 55 anni senza malattia cardiovascolare di base seguiti per 5 anni nel *Prostate Cancer Prevention Trial*, la DE sia presente all'inizio dello studio o di nuova insorgenza costituiva un predittore indipendente di sviluppo di malattia cardiovascolare con un incremento di rischio del 45% (36). Questo dato trova conferma anche nel diabete tipo 2 con una connotazione particolare, vale a dire in quanto predittore di cardiopatia ischemica silente (37).

A questo proposito occorre notare che sia nello studio di Fedele et al. (30), sia in quello di Gazzaruso et al. (37) la neuropatia autonoma è predittore indipendente di DE (rischio relativo 5 e 51,1 rispettivamente nei 2

studi con limiti di confidenza un po' ampi nel secondo). Da una meta-analisi degli studi longitudinali disponibili in 1468 pazienti diabetici risulta un'associazione significativa tra ischemia miocardica silente e neuropatia autonoma con una prevalenza doppia nei pazienti con rispetto a quelli senza neuropatia autonoma (38). Infine, nello studio DIAD il test della manovra di Valsalva era il predittore più potente di ischemia miocardica silente in 1123 diabetici tipo 2 di età tra 50 e 75 anni. Quindi è legittimo ritenere che parte del significato predittivo della DE sulla cardiopatia ischemica silente possa essere mediato da una disfunzione autonoma (39).

Fattori determinanti la DE nel diabete

Nel diabete, quindi, si realizzano diverse condizioni che ne favoriscono l'insorgenza. La glicazione delle fibre elastiche conseguente a iperglicemia e all'età riduce il rilassamento dei corpi cavernosi. La vasculopatia periferica, favorita dal coesistere di più fattori di rischio cardiovascolare, riduce l'afflusso arterioso e arteriolare.

La disfunzione endoteliale da stress ossidativo ridu-

ce la disponibilità di NO come già detto e la vasodilatazione endotelio-dipendente. L'equilibrio tra meccanismi vasodilatatori e vasocostrittori si sposta a favore di questi ultimi per effetto della riduzione della vasodilatazione endotelio-dipendente mediata dall'*endothelium derived hyperpolarising factor* (EDHF). La neuropatia autonoma contribuisce al ridotto rilascio del NO neuronale al muscolo liscio dei corpi cavernosi. Si aggiungono fattori psicologici (ansia e depressione sono frequenti nel diabete), gli effetti della quasi costante polifarmacoterapia associata e quello di un ipogonadismo ipogonadotropo, di recente emerso all'attenzione generale.

Infatti, un ipogonadismo ipogonadotropo (valori di testosterone libero $<50 \mu\text{g/mL}$ con valori bassi di LH) è stato descritto in un'ampia percentuale (32%) di 103 diabetici tipo 2 di 40-79 anni, con elementi di affinità con la condizione di ipogonadismo dell'età adulta, benchè non necessariamente siano condivisi gli stessi meccanismi patogenetici (40).

Diagnosi della DE nel diabete

Ogni paziente diabetico in grado di avere attività sessuale dovrebbe essere sottoposto a screening annuale

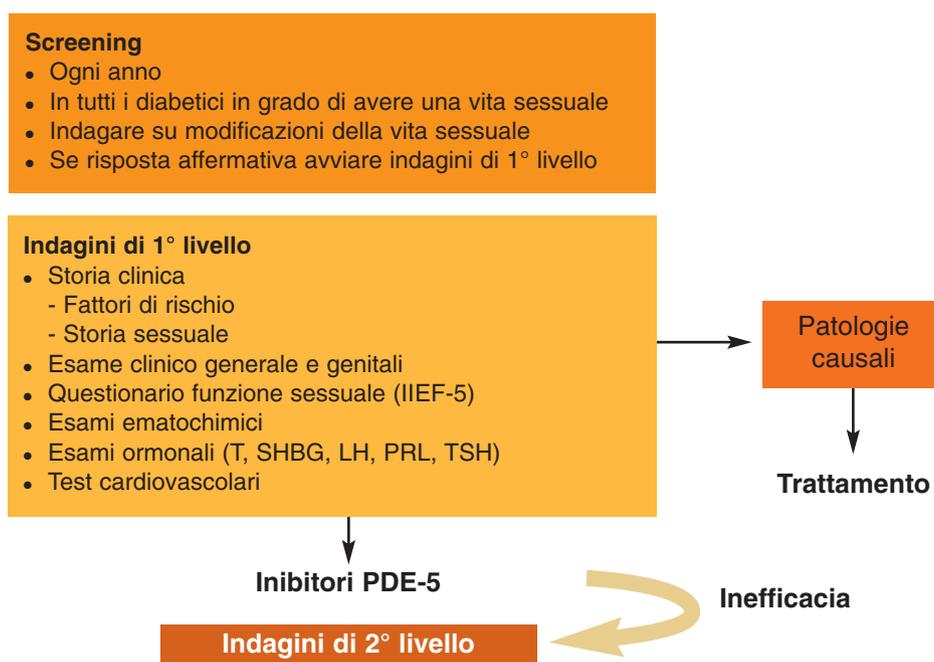
per la DE con domande relative alla presenza di cambiamenti negativi della sua vita sessuale e avviando in caso di risposta affermativa le indagini di 1° livello (Figura 6).

La diagnosi di 1° livello si basa su: 1) storia clinica relativa ai fattori di rischio e alla storia sessuale; 2) esame obiettivo generale e dei genitali; 3) questionario sulla funzione sessuale come l'*International Index of Erectile Function* per la funzione erettile (IIEF 1-5, 15), il *Sexual Health Inventory for Men* IIEF-5 (IIEF-5) o la *Structured Interview on Erectile Dysfunction* (SIEDY); 4) esami ematochimici generali e assetto lipidico; 5) esami ormonali (testosterone, se basso anche LH, PRL e SHBG e TSH). Se non emergono patologie causali specifiche, si avvia il paziente al trattamento con inibitori della PDE-5, riservandosi le indagini di 2° livello (farmacoiniezione intracavernosa di PGE₁, ecocolor-Doppler penieno basale e dopo PGE₁, erettometria notturna) ai casi di inefficacia (34).

Terapia della DE nel diabete

Comprende la terapia di condizioni patologiche causali, la terapia educativo-comportamentale (*counseling*

Figura 6 Screening e diagnosi di DE nel diabete



ed educazione, condivisione delle scelte terapeutiche con la partner), la terapia farmacologica con inibitori della PDE-5 che agiscono come condizionatori periferici e, nel caso di insuccesso, la farmacoiniezione intracavernosa con PGE₁ (previo eco-Doppler penieno) che agiscono come iniziatori periferici. La terapia chirurgica protesica è riservata alle forme di deficit completo erettivo, laddove sia avvenuto un rimpiazzo del muscolo liscio cavernoso con fibrosi e comporta un rischio di infezioni del 3,2-15% (41), mentre è prevista eventualmente la corporoplastica per la condizione di *induratio penis plastica*.

Gli inibitori della PDE-5, sildenafil (50-100 mg), vardenafil (10-20 mg) e tadalafil (10-20 mg) presentano differenze soprattutto in relazione alla durata d'azione che è maggiore per il tadalafil ($t_{1/2}$ =17,5 ore per il tadalafil rispetto alle 3-5 ore del sildenafil e alle 4 ore del vardenafil) consentendone l'assunzione anche a distanza dal momento dell'utilizzo o anche in continuo con 2-3 somministrazioni settimanali. L'interferenza di un pasto ricco di grassi sull'assorbimento del farmaco è possibile per sildenafil e vardenafil ma assente nel caso del tadalafil che, a differenza degli altri, non è influenzato nel suo metabolismo da induttori o inibitori del citocromo P₄₅₀ (34, 42).

Gli eventi avversi più frequenti sono cefalea, congestione nasale e dispepsia, ma è descritta una sostanziale buona tolleranza dei farmaci (42). Occorre ricordare un possibile effetto di accentuazione dell'ipotensione ortostatica nei pazienti disautonomici più prolungato nel caso del tadalafil. Per l'ormai lungo e largo uso (non sempre proprio) che si è fatto di questi farmaci nella popolazione generale ci sono casistiche vaste da cui ricavare informazioni sulla sicurezza. Una recente revisione ufficiale fatta in ambito cardiologico ha enfatizzato la sicurezza dei 3 farmaci in questione, purché usati nel rispetto delle controindicazioni (uso concomitante di nitrati o α -litici), indicando l'opportunità di eseguire un test da sforzo come screening per la cardiopatia ischemica silente nei pazienti con 3 fattori di rischio cardiovascolare tra età, diabete, ipertensione, dislipidemia, sedentarietà, fumo, familiarità e nei cardiopatici prima della ripresa dell'attività sessuale e puntualizzando l'assenza di controindicazioni in presenza di cardiopatia ischemica stabilizzata (43). Un ultimo suggerimento di questa revisione è l'invito a promuovere nei pazienti cambiamenti dello stile di vita, viste le recenti evidenze sulla relazione tra DE, disfunzione endoteliale e sindrome

metabolica e sugli effetti positivi delle modificazioni dello stile di vita (calo ponderale e attività fisica) sulla DE, disfunzione endoteliale e markers dell'infiammazione in soggetti obesi (44).

Non vi sono dati conclusivi che suggeriscano la superiorità di un farmaco rispetto agli altri nei diabetici. Meta-analisi degli studi con sildenafil e tadalafil hanno evidenziato una riduzione dei pazienti responsivi al trattamento tra i diabetici (63 e 76%, rispettivamente) rispetto alla popolazione generale (81 e 83%, rispettivamente) (45).

Questa minore efficacia nei diabetici può essere legata alla coesistenza nel diabete di molteplici fattori patogeni, ad esempio l'ipogonadismo ipogonadotropo o alla gravità dei fattori in gioco come neuropatia e disfunzione endoteliale.

Per questo, alla luce di quanto detto, l'approccio terapeutico più corretto ed efficace non può che essere rivolto a tutti i fattori in gioco trattabili oltre alla DE di per sé e quindi ai fattori di rischio legati allo stile di vita, all'iperglicemia, all'ipertensione, alla dislipidemia, e all'ipogonadismo se presente e se non vi sono controindicazioni.

Conclusioni

La disfunzione autonoma gastroenterica e genitourinaria comprende uno spettro di forme cliniche di cui gastroparesi e cistopatia rappresentano forme estreme. La loro patogenesi è multifattoriale con un ruolo di altri fattori oltre alla neuropatia come le variazioni glicemiche acute sulla funzione gastrica, gli effetti cronici dell'iperglicemia sulle componenti vescicali, la disfunzione endoteliale sulla funzione erettile. Sono frequenti e clinicamente rilevanti, nondimeno misconosciute e poco trattate. Segnali positivi di una inversione di tendenza sono il rinnovato interesse per queste tematiche e la crescita di conoscenze fisiopatologiche e di potenziali innovazioni terapeutiche.

Bibliografia

1. Bytzer P, Talley NJ, Leemon M, et al. Prevalence of gastrointestinal symptoms associated with diabetes mellitus: a population based survey of 15,000 adults. *Arch Intern Med* 161: 1989-1996, 2001.
2. O'Donovan D, Samson M, Feinle C, Jones KL, Horowitz M. Gastrointestinal tract. In: Gries FA, Cameron NE, Low PA, Ziegler D (Eds.), *Textbook of Diabetic Neuropathy*, Thieme

- 2003, 246-262.
3. Stacher G. Diabetes mellitus and the stomach. *Diabetologia* 44: 1080-93, 2001.
 4. Spallone V. Glycaemic control and gastric emptying. *Diab Nutr Metab* 17: 47-55, 2004.
 5. Parkman HP, Hasler WL, Fisher RS. American Gastro-enterological Association. American Gastroenterological Association technical review on the diagnosis and treatment of gastroparesis. *Gastroenterology* 127: 1592-1622, 2004.
 6. Koch KL. Diabetic gastropathy: gastric neuromuscular dysfunction in diabetes mellitus: a review of symptoms, pathophysiology, and treatment. *Dig Dis Sci* 44: 1061-1075, 1999.
 7. Forster J, Damjanov I, Lin Z, et al. Absence of the interstitial cells of Cajal in patients with gastroparesis and correlation with clinical findings. *J Gastrointest Surg* 9: 102-108, 2005.
 8. Rayner CK, Samsom M, Jones KL, Horowitz M. Relationships of upper gastrointestinal motor and sensory function with glycaemic control. *Diabetes Care* 24: 371-381, 2001.
 9. Watkins CC, Sawa A, Jaffrey S, et al. Insulin restores neuronal nitric oxide synthase expression and function that is lost in diabetic gastropathy. *J Clin Invest* 106: 373-384, 2000.
 10. Tougas G, Eaker EY, Abell TL, et al. Assessment of gastric emptying using a low fat meal: establishment of international control values. *Am J Gastroenterol* 95: 1456-1462, 2000.
 11. Melga P, Mansi C, Ciuchi E, et al. Chronic administration of levosulpiride and glycemic control in IDDM patients with gastroparesis. *Diabetes Care* 20: 55-58, 1997.
 12. Dishy V, Cohen Pour M, Feldman L, et al. The effect of sildenafil on gastric emptying in patients with end-stage renal failure and symptoms of gastroparesis. *Clin Pharmacol Ther* 76: 281-286, 2004.
 13. Murray CD, Martin NM, Patterson M, et al. Ghrelin enhances gastric emptying in diabetic gastroparesis: a double blind, placebo controlled, crossover study. *Gut* 54: 1693-1698, 2005.
 14. Mason RJ, Lipham J, Eckerling G, et al. Gastric electrical stimulation: an alternative surgical therapy for patients with gastroparesis. *Arch Surg* 140: 841-846, 2005.
 15. van der Voort IR, Becker JC, Dietl KH, et al. Gastric electrical stimulation results in improved metabolic control in diabetic patients suffering from gastroparesis. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 113: 38-42, 2005.
 16. Frimodt-Møller C. Diabetic cystopathy: epidemiology and related disorders. *Ann Intern Med* 92: 318-321, 1980.
 17. Kaplan SA, Te AE, Blaivas JG. Urodynamic findings in patients with diabetic cystopathy. *J Urol* 153: 342-344, 1995.
 18. Brown JS, Wessells H, Chancellor MB, et al. Urologic complications of diabetes. *Diabetes Care* 28: 177-185, 2005.
 19. Yu HJ, Lee WC, Liu SP, et al. Unrecognized voiding difficulty in female type 2 diabetic patients in the diabetes clinic: a prospective case-control study. *Diabetes Care* 27: 988-989, 2004.
 20. Brown JS, Wing R, Barrett-Connor E, et al. Diabetes Prevention Program Research Group. Lifestyle intervention is associated with lower prevalence of urinary incontinence: the Diabetes Prevention Program. *Diabetes Care* 29: 385-390, 2006.
 21. Boyko EJ, Fihn SD, Scholes D, et al. Diabetes and the risk of acute urinary tract infection among postmenopausal women. *Diabetes Care* 25: 1778-1783, 2002.
 22. Yoshimura N, Chancellor MB, Andersson KE, Christ GJ. Recent advances in understanding the biology of diabetes-associated bladder complications and novel therapy. *BJU Int* 95: 733-738, 2005.
 23. Van Poppel H, Stessens R, Van Damme B, et al. Diabetic cystopathy: neuropathological examination of urinary bladder biopsies. *Eur Urol* 15: 128-131, 1988.
 24. Madersbacher S, Alivizatos G, Nordling J, et al. EAU 2004 guidelines on assessment, therapy and follow-up of men with lower urinary tract symptoms suggestive of benign prostatic obstruction (BPH guidelines). *Eur Urol* 46: 547-554, 2004.
 25. Belal M, Abrams P. Noninvasive methods of diagnosing bladder outlet obstruction in men. Part 2: Noninvasive urodynamics and combination of measures. *J Urol* 176: 29-35, 2006.
 26. Fowler CJ, O'Malley KJ. Investigation and management of neurogenic bladder dysfunction. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 74 Suppl 4: iv27-iv31, 2003.
 27. Harding GK, Zhanel GG, Nicolle LE, Cheang M, Manitoba Diabetes Urinary Tract Infection Study Group. Antimicrobial treatment in diabetic women with asymptomatic bacteriuria. *N Engl J Med* 347: 1576-1578, 2002.
 28. Spinelli M, Giardiello G, Gerber M, et al. New sacral neuromodulation lead for percutaneous implantation using local anesthesia: description and first experience. *J Urol* 170: 1905-1907, 2003.
 29. NIH Consensus Conference. Impotence. NIH Consensus Development Panel on Impotence. *JAMA* 270: 83-90, 1993.
 30. Fedele D, Coscelli C, Santusano F, et al. Erectile dysfunction in diabetic subjects in Italy. Gruppo Italiano Studio Deficit Erettile nei Diabetici. *Diabetes Care* 21: 1973-1977, 1998.
 31. Parazzini F, Menchini Fabris F, Bortolotti A, et al. Frequency and determinants of erectile dysfunction in Italy. *Eur Urol* 37: 43-49, 2000.
 32. De Berardis G, Franciosi M, Belfiglio M, et al. for Quality of Care and Outcomes in Type 2 Diabetes (QuED) Study Group. Erectile dysfunction and quality of life in type 2 diabetic patients: a serious problem too often overlooked. *Diabetes Care* 25: 284-291, 2002.
 33. Fedele D, Bortolotti A, Coscelli C, et al. Erectile dysfunction in type 1 and type 2 diabetics in Italy. On behalf of Gruppo Italiano Studio Deficit Erettile nei Diabetici. *Int J Epidemiol* 29: 524-531, 2000.
 34. Corona G, Petrone L, Francavilla S, et al. Indicazioni diagnostiche e terapeutiche nella disfunzione erettile. *L'Endocrinologo* 6: 168-174, 2005.
 35. Ganz P. Erectile dysfunction: pathophysiologic mechanisms pointing to underlying cardiovascular disease. *Am J Cardiol* 96: 8M-12M, 2005.
 36. Thompson IM, Tangen CM, Goodman PJ, et al. Erectile dysfunction and subsequent cardiovascular disease. *JAMA* 294: 2996-3002, 2005.
 37. Gazzaruso C, Giordanetti S, De Amici E, et al. Relationship between erectile dysfunction and silent myocardial ischemia in apparently uncomplicated type 2 diabetic patients. *Circulation* 110: 22-26, 2004.
 38. Maser RE, Mitchell BD, Vinik AI, Freeman R. The association between cardiovascular autonomic neuropathy and mortality in individuals with diabetes: a meta-analysis. *Diabetes Care* 26: 1895-1901, 2003.
 39. Wackers FJ, Young LH, Inzucchi SE, et al. for Detection of

- Ischemia in Asymptomatic Diabetics Investigators. Detection of silent myocardial ischemia in asymptomatic diabetic subjects: the DIAD study. *Diabetes Care* 27: 1954-1961, 2004.
40. Dhindsa S, Prabhakar S, Sethi M, et al. Frequent occurrence of hypogonadotropic hypogonadism in type 2 diabetes. *J Clin Endocrinol Metab* 89: 5462-5468, 2004.
 41. Carson CC, Mulcahy JJ, Govier FE. Efficacy, safety and patient satisfaction outcomes of the AMS 700CX inflatable penile prosthesis: results of a long-term multicenter study. AMS 700CX Study Group. *J Urol* 164: 376-80, 2000.
 42. Basu A, Ryder RE. New treatment options for erectile dysfunction in patients with diabetes mellitus. *Drugs* 64: 2667-2688, 2004.
 43. Kostis JB, Jackson G, Rosen R, et al. Sexual dysfunction and cardiac risk (the Second Princeton Consensus Conference). *Am J Cardiol* 96: 85M-93M, 2005.
 44. Esposito K, Giugliano F, Di Palo C, et al. Effect of lifestyle changes on erectile dysfunction in obese men: a randomized controlled trial. *JAMA* 293: 2978-2984, 2005.
 45. Fonseca V, Seftel A, Denne J, Fredlund P. Impact of diabetes mellitus on the severity of erectile dysfunction and response to treatment: analysis of data from tadalafil clinical trials. *Diabetologia* 47: 1914-1923, 2004.

