

a cura di Carla Greco¹, Massimiliano Cavallo²
e Referenti Regionali YoSID

¹Unità di Endocrinologia, Dipartimento di Scienze Biomediche, Metaboliche e Neuroscienze, Università di Modena e Reggio Emilia; ²Medicina interna, Azienda Ospedaliera "Santa Maria" di Terni

Neuropatia diabetica e depressione: uovo o gallina? ◆ Diabetic neuropathy and depression: chicken or egg?

Umberto Capece, Chiara M.A. Cefalo,
Francesca Cinti, Andrea Giaccari

Fondazione Policlinico Universitario A. Gemelli
IRCCS–Università Cattolica del Sacro Cuore, Roma

DOI: <https://doi.org/10.30682/ildia2203g>

ABSTRACT

Background: Painful diabetic neuropathy has been identified as the major determinant of depressive symptoms in people with diabetes. It is also known that the manifestations of diabetic neuropathy can be heterogeneous and sometimes insidious to recognize and treat.

Clinical case: We present the diagnostic-therapeutic course of a case in which diabetic neuropathy was strongly influenced by a significant psychopathological component.

Discussion/Conclusions: The boundary between depression and neuropathy can be blurred, and determining which pathology came first is controversial.

KEYWORDS

Neuropathy, depression, pain, diabetes.

INTRODUZIONE

La neuropatia diabetica è comunemente considerata come la Cenerentola delle complicanze del diabete: poco studiata, diagnosticata e trattata. Tuttavia, nella sua forma di polineuropatia diabetica (PND) interessa il 20% dei pazienti affetti da diabete (30% se consideriamo casistiche di ambulatori specialistici) e del 15% se consideriamo la forma dolorosa di PND (NDD), sebbene i dati di prevalenza siano marcatamente variabili a seconda delle casistiche considerate e dei metodi diagnostici utilizzati (1-2). Invece nella sua forma di neuropatia diabetica autonoma interessa il 20% dei soggetti diabetici, 30% nei

soggetti con diabete di tipo 1 e 60% in quelli di tipo 2 di età avanzata o maggiore durata del diabete. Inoltre, una forma precoce di neuropatia autonoma è presente nel 15,3% dei soggetti con diabete tipo 2 (3).

Una classificazione completa, e tra le più utilizzate, suddivide le forme di neuropatia diabetica in due grandi gruppi: forme focali e multifocali e forme generalizzate (4). A quest'ultima categoria appartengono le forme precedentemente menzionate (polineuropatia diabetica con e senza dolore, neuropatia autonoma).

Sebbene rimanga poco indagata e dunque diagnosticata, la neuropatia diabetica dolorosa (NDD) è stata individuata come il maggior determinante di sintomi depressivi in persone con diabete, in quanto interferisce con la capacità di godere della vita, con le attività quotidiane e con il sonno (5-6). È noto, inoltre, come le manifestazioni della neuropatia diabetica possano essere eterogenee e talora insidiose, sia da riconoscere che da trattare (7-8).

Di seguito illustreremo l'iter diagnostico-terapeutico di un caso in cui il quadro di neuropatia diabetica era fortemente influenzato da una significativa componente psicopatologica.

CASO CLINICO

GG è una donna di 52 anni, giunta a ricovero nel nostro reparto proveniente da Pronto Soccorso per la comparsa di deficit motorio agli arti inferiori. Riferiva un precedente

Figura 1 ♦ Questionario DN4 per la valutazione della presenza e dell'intensità del dolore neuropatico

DOMANDA 1		
Il dolore ha una o più delle seguenti caratteristiche?		
• Bruciante/urente	Si	No
• Sensazione di freddo doloroso	Si	No
• Scosse elettriche	Si	No
DOMANDA 2		
Il dolore è associato a uno o più dei seguenti sintomi nell'area del dolore stesso?		
• Formicolio	Si	No
• Punture di spillo	Si	No
• Intorpidimento	Si	No
• Prurito	Si	No
Esame del paziente		
DOMANDA 3		
Il dolore è localizzato nella stessa area dove l'esame fisico può rivelare una o più delle seguenti caratteristiche?		
• Ipoestesia al tatto	Si	No
• Ipoestesia alla puntura	Si	No
DOMANDA 4:		
Nell'area dolente il dolore può essere causato o peggiorato dallo:		
• Sfiocamento della pelle	Si	No

TIA sei mesi prima, in assenza di esiti. Inoltre, in anamnesi emergono: diabete mellito tipo LADA da circa 12 anni, ipertensione arteriosa essenziale, ipotiroidismo in tiroidite cronica autoimmune e depressione. In PS veniva sottoposta a una TC senza mdc, che risultava negativa per eventi emorragici acuti, gli esami ematochimici effettuati apparivano nei limiti della norma fatta eccezione per la glicemia (354 mg/dl).

Il diabete era trattato con schema insulinico basal-bolus (lispro 6 UI- 10 UI- 6 UI, glargine U-100 18 UI la sera), mentre per il disturbo depressivo la paziente assumeva una multipla terapia con paroxetina 20 mg ½ cp (un inibitore selettivo del re-uptake della serotonina), lorazepam 1 mg (benzodiazepina) cui era stata recentemente aggiunta dal Medico di Medicina Generale una dose minima di pregabalin 25 mg (un antiepilettico). Assumeva inoltre terapia tiroxinica e con ACE-inibitore. Dal colloquio con GG emergevano ulteriori informazioni cliniche. Poco più di un anno fa, la paziente aveva riportato una caduta accidentale con fratture vertebrali e del bacino, pertanto era stata costretta ad un utilizzo sempre più frequente

della carrozzina e del deambulatore. Ciò aveva determinato uno stato di sedentarietà progressivo e perdita del tono muscolare. A tale quadro si erano aggiunti, da circa 6 mesi, l'insorgenza di parestesie e intenso bruciore, dapprima agli arti inferiori e successivamente anche alla mano destra, ed una sensazione di sazietà precoce e nausea in seguito all'assunzione di cibo che aveva portato la paziente a ridurre progressivamente il suo introito calorico con un conseguente repentino calo ponderale (12 kg in 6 mesi). Il BMI calcolato era di 17 Kg/m². Riferiva frequenti ipoglicemie (diario delle glicemie non in visione) delle quali era particolarmente preoccupata, e che l'avevano spesso indotta a ridurre le unità di insulina da somministrare. Ammetteva, tuttavia, di non essere costante nelle misurazioni della glicemia e che il controllo glicemico era scarso con grande variabilità nel corso della giornata. I sintomi riferiti, insieme alla difficile gestione del diabete, avevano inciso sensibilmente sul suo umore. I parenti della paziente riferivano di aver notato negli ultimi mesi un iniziale rallentamento nell'eloquio e nello svolgimento delle attività della vita quotidiana e che i suoi discorsi

si erano progressivamente orientati su tematiche di natura ipocondriaca.

Indagando meglio la storia diabetologica della paziente, GG aveva assunto, con scarso beneficio, terapia con metformina e poi con metformina e gliclazide per i primi 5 anni. Solo in seguito al dosaggio degli anticorpi anti-GAD, risultati positivi, la paziente era stata indirizzata ad una terapia insulinica multi-iniettiva, sospendendo la terapia orale. Riferiva inoltre di aver ricevuto una prescrizione dietetica e gli strumenti per il monitoraggio della glicemia, ma che le dosi di insulina erano “fisse”, con minima educazione di correzione delle iperglicemie pre-prandiali e nessun rudimento di carbo-counting.

Durante la degenza. La paziente effettuava gli esami ematochimici di routine che documentavano scompenso glicemico e colesterolo LDL non a target: emoglobina 14.1 g/dl, glicemia 203 mg/dl, HbA1c 9.3%, creatinina 0.63 mg/dl, eGFR 103.1 ml/min, colesterolo totale 205 mg/dl, HDL 66 mg/dl, trigliceridi 103 mg/dl, LDL-C 117 mg/dl.

Ad approfondimento dell'ipostenia agli arti inferiori la paziente eseguiva RM encefalo che risultava nella norma. Esclusa pertanto la genesi ischemica, veniva posto il sospetto di un interessamento neuropatico: l'esame obiettivo neurologico degli arti inferiori documentava un'alterazione della sensibilità vibratoria (valutata sia con diapason che con biotesiometro) e della sensibilità pressoria (monofilamento: 6/10 risposte corrette al piede destro, 5/10 al sinistro) una lieve riduzione della sensibilità dolorifica, mentre la forza muscolare risultava conservata ai quattro arti e il riflesso achilleo non evocabile. Quadro fortemente suggestivo per Polineuropatia diabetica. A ciò si associava la presenza di dolore neuropatico caratterizzato attraverso la somministrazione del questionario DN4 (9) (Fig. 1), che riportava un punteggio di 8/10.

Per valutare, invece, l'intensità del dolore neuropatico e il suo impatto sulle comuni attività giornaliere, venivano utilizzati i seguenti strumenti: Visual analog scale (VAS) e Brief Pain Inventory (BPI) (10), quest'ultimo sottolineava come il sintomo dolore influisse su una ridotta qualità di vita della paziente.

La successiva elettroencefalografia eseguita al nervo surale bilateralmente documentava valori di ampiezza del potenziale di azione nervoso sensitivo inferiori alla norma con velocità di conduzione conservata, compatibili con polineuropatia diabetica. La terapia antidepressiva veniva ottimizzata con l'ausilio del consulente psichiatra (paroxetina 20 mg 1 cp die), mentre il pregabalin veniva incrementato fino a 75 mg x3.

Per ottimizzare al meglio la terapia insulinica, si optava per un sistema di monitoraggio in continuo della glicemia tramite sensore FGM,

che evidenziava marcata iperglicemia notturna in assenza di episodi di ipoglicemia (pur riferiti dalla paziente anche per glicemie >100 mg/dl). Un progressivo aumento della dose di insulina basale (Glargine U-300 32 UI, Lispro 6-10-6 UI) permetteva di dimettere la paziente con un evidente miglioramento dei profili glicemici, seppure con persistenza di una certa variabilità glicemica. Inoltre, veniva consegnato piano dietetico normocalorico con pasti molto frazionati, a schema glucidico fisso e a basso indice glicemico in attesa che la paziente apprendesse la conta dei carboidrati. Veniva inoltre iniziata terapia con statina (atorvastatina 40 mg) e confermata terapia con paroxetina 20 mg, pregabalin 75 mg x3 e lorazepam 1 mg, oltre a levotiroxina 75 mg e ramipril 5 mg. Programmati inoltre una EGDS (per escludere una patologia gastrica di tipo organico) ed una scintigrafia gastrica (nel sospetto clinico di gastroparesi che spesso si associa alla PND).

Controllo ad 1 mese. GG giungeva presso l'ambulatorio di Diabetologia. I dati registrati del sensore FGM mostravano ancora una variabilità giornaliera dei valori glicemici ma in miglioramento rispetto al mese precedente, con un time in range pari a 51% a confronto con 32% durante il ricovero, con la presenza di qualche raro evento di ipoglicemia.

Il dolore neuropatico si era notevolmente ridotto, così come il suo impatto sulla qualità della vita (come evidenziato dai questionari DN4 e BPI a confronto con i precedenti).

L'EGDS era risultata nella norma; anche la scintigrafia gastrica (eseguita con un pasto marcato con ^{99m}Tc -DTPA) documentava svuotamento gastrico ritmico costante nel tempo, escludendo pertanto la gastroparesi diabetica. La deambulazione appariva notevolmente migliorata, l'umore in ripresa e riferiva inoltre di aver iniziato ad alimentarsi più volentieri con un incremento ponderale di 2 kg.

La paziente lamentava, tuttavia, vertigini e cali pressori nel passaggio dalla posizione distesa a quella seduta, nonché scarsa tolleranza allo sforzo, reperti che ponevano il sospetto di un interessamento del sistema nervoso autonomo cardiovascolare. Come indicato dalle linee guida sul tema (11), venivano eseguiti Deep Breathing, Lying to Standing, Manovra di Valsalva (test che valutano modifiche della frequenza cardiaca) e test dell'ipotensione ortostatica (test che valuta modifiche della pressione arteriosa), si otteneva uno score autonomico pari a 7/8 diagnostico di neuropatia autonoma cardiovascolare (Cardiovascular Autonomic Neuropathy, CAN).

Controlli diabetologici successivi. Mediante il progressivo apprendimento della conta dei carboidrati la paziente otteneva una notevole riduzione della variabilità glicemica, con emoglobina glicata pressoché stabile intorno al 7%. Le ipoglicemie erano rare e la paura delle stesse scompariva, in parte grazie all'utilizzo del moni-

toraggio continuo della glicemia, in parte grazie alla ripresa di una corretta alimentazione e dello stato psicologico della paziente. Nelle visite successive veniva sospeso il pregabalin, senza riacutizzazione della sintomatologia dolorosa. La paziente riferiva con soddisfazione di aver proseguito i controlli psichiatrici con miglioramento del tono dell'umore.

DISCUSSIONE

La Polineuropatia Diabetica (PND) è definita come la presenza di segni e/o sintomi di disfunzione del nervo periferico in soggetti diabetici dopo che siano state escluse altre cause. È tipicamente simmetrica, sensitivo-motoria e lunghezza-dipendente (12). La presentazione sensitiva della neuropatia diabetica è caratterizzata da un corredo sintomatologico particolarmente ampio ed eterogeneo. I sintomi vengono divisi in “negativi” e “positivi”. Tra i primi si annovera un’ipoestesia che riguarda tutte le sensibilità: tattile superficiale, propriocettiva, termica e dolorifica. La distribuzione di tale sintomatologia assume una caratteristica localizzazione “distale” a calza o a guanto. Mentre i sintomi “positivi” sono caratterizzati essenzialmente da parestesie, disestesie, allodinie o dolore. I sintomi motori invece sono caratterizzati da riduzione della motilità e della forza segmentaria, senso di peso muscolare ed astenia, facile faticabilità dopo sforzi moderati.

La neuropatia autonoma è una compromissione del sistema nervoso autonomo nell’ambito del diabete (e pre-diabete) non attribuibile ad altre cause. Può avere diverse manifestazioni cliniche a seconda dei distretti interessati: cardiovascolari, gastrointestinali (principalmente gastroparesi e alterazioni dell’alvo), genitourinarie, sudomotorie e pupillari. Quelle cardiovascolari costituiscono la CAN (*Cardiovascular Autonomic Neuropathy*) che può presentarsi con tachicardia, ridotta variabilità della frequenza cardiaca, allungamento del QT, ipotensione ortostatica e *reverse dipping*, ridotta risposta simpatico-adrenergica all’ipoglicemia. La CAN è un fattore di rischio per mortalità e morbilità cardiovascolare per tutte le cause (11, 13). Nel caso di GG le manifestazioni neuropatiche evidenziate sono la PND e la CAN. La prima può essere sospettata in base a segni e/o sintomi suggestivi, ma la diagnosi definitiva può essere conferita solo dall’elettro-neurografia (Fig. 2) (12).

La seconda può essere indagata mediante quattro test: tre che valutano modifiche nella frequenza cardiaca e uno che valuta modifiche nella pressione arteriosa. La diagnosi è confermata quando risultano positivi due dei test sulla frequenza, mentre si parla di CAN avanzata quando oltre a questi è positivo anche il test dell’ipotensione ortostatica (Fig. 3) (11).

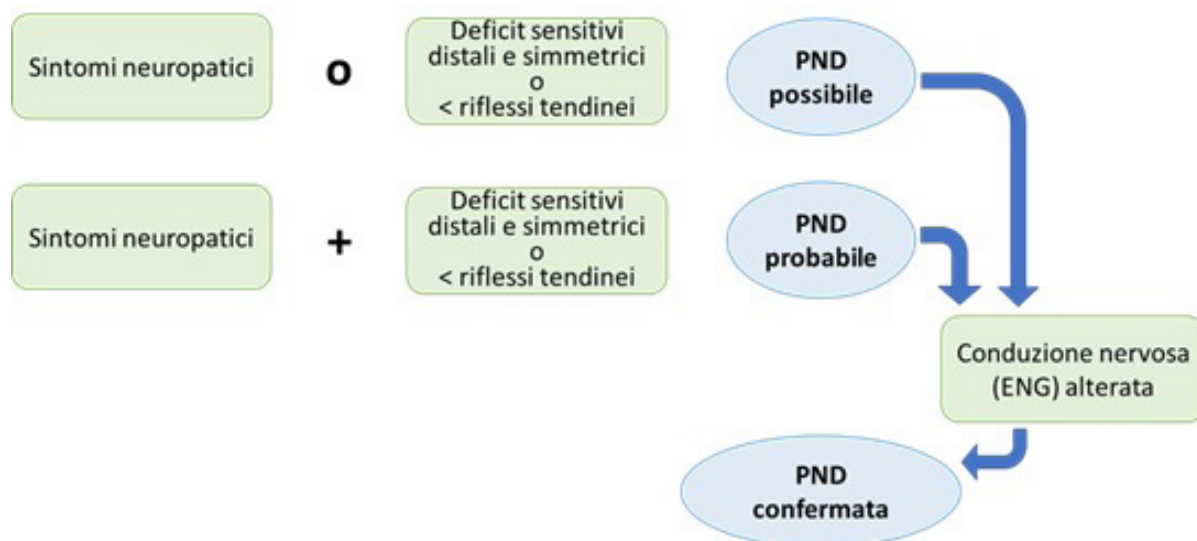
Sebbene assente in questo caso clinico, la diagnosi di gastroparesi richiede la presenza di sintomi (questionari GCSI e Compass 31) + documentazione di ritardo dello svuotamento gastrico mediante scintigrafia gastrica (esame gold standard) o, in alternativa, con il breath test all’acido ottanoico con ^{13}C (14). Nel caso di GG i sintomi quali dispepsia e anoressia sono di non facile inquadramento e potrebbero essere manifestazioni della depressione, così come della paura dell’iperglicemia e parziale rifiuto del diabete. Allo stesso modo il calo ponderale può essere associato tanto all’anoressia, quanto allo stato di sedentarietà con perdita progressiva del tono muscolare o allo stesso scompenso glicemico.

Non è possibile escludere che tra i determinanti dello stato depressivo vi fosse il dolore neuropatico presente in circa la metà delle forme di PND. Allo stesso tempo il dolore potrebbe essere una somatizzazione della patologia psichiatrica che sarebbe la componente preponderante nel caso della paziente in oggetto; oppure essere secondario alla neuropatia ma estremamente acuito dalla patologia psichiatrica.

Inoltre è fondamentale distinguere il dolore neuropatico dal dolore nocicettivo (non associato alla PND). In questo possono essere d’aiuto alcuni dispositivi come il DN4 con alta specificità e buona sensibilità (9, 15).

Per valutare la risposta al trattamento possono venire in supporto ulteriori dispositivi come il Brief Pain Inventory che valuta l’intensità del dolore, la sede, l’eventuale modifica in associazione al trattamento e l’interferenza con le attività quotidiane, il sonno, l’umore, il camminare, il lavoro (10). Va ribadito che anche trattando adeguatamente il dolore, attenendosi alle linee guida più attuali, il successo terapeutico non è sempre raggiunto. Il trattamento è principalmente sintomatico. I trattamenti patogenetici finora ipotizzati quali l’acido alfa-lipoico, le vitamine del gruppo B, la vitamina D non possiedono dati certi di efficacia (16).

Sul trattamento sintomatico le linee guida ADA 2017 considerano farmaci di I linea la duloxetina e il pregabalin in

Figura 2 ♦ Algoritmo diagnostico della PND


monoterapia oppure combinati (13). In caso di inefficacia o effetti collaterali questi farmaci possono essere sostituiti con quelli di II linea tra cui il gabapentin, la venlafaxina e i TCA. Gli oppioidi sono considerati una III linea e il loro inserimento va concordato con il terapeuta del dolore. Non esiste concordanza tra le linee guida sulla scelta del primo farmaco (17). Il pregabalin ha il vantaggio di poter essere utilizzato anche nell'insufficienza renale avanzata (sebbene con aggiustamenti posologici) mentre la duloxetina è controindicata se il eGFR è minore di 30 ml/min. Per il pregabalin il dosaggio di partenza nella PND dolorosa è 75 mg BID con titolazione di 75 mg ogni 4-7 giorni. La dose massima è 600 mg. Nel caso di GG, pertanto, la terapia di partenza con pregabalin 25 mg era certamente insufficiente per quanto riguarda il controllo della PDD. È nota l'azione ansiolitica per cui può essere una buona scelta nel paziente neuropatico e ansioso. Gli effetti collaterali più frequenti sono sonnolenza, capogiri e cefalea (16).

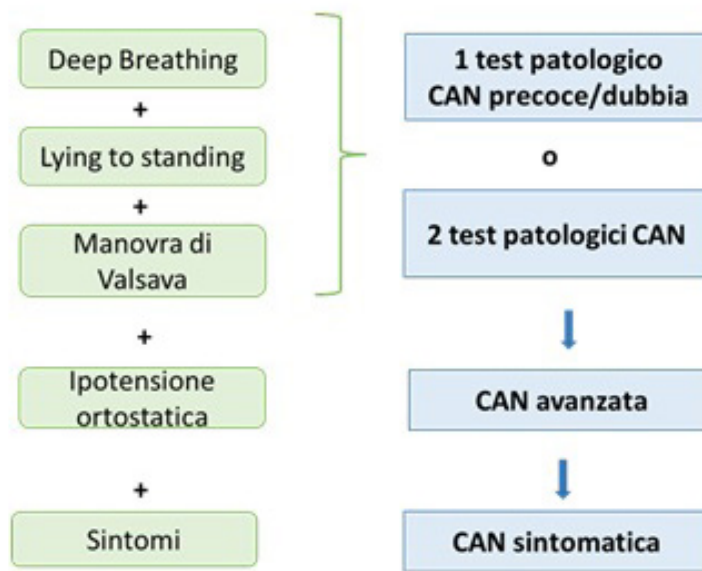
La presenza della forma dolorosa di PND non è tuttavia facilmente oggettivabile in questo caso clinico. Basti pensare che la sospensione del trattamento farmacologico non ha avuto alcun effetto sul dolore della paziente. Il dolore è un'esperienza soggettiva della persona e mentre per la diagnosi di PND esiste un test di conferma dato dalla elettro-neurografia per la valutazione del dolore esiste il racconto del paziente e il supporto dei questionari citati prima. La somatizzazione dei sintomi depressivi potrebbe

quindi essere il principale responsabile dei segni e sintomi riferiti.

La depressione è una delle malattie più diffuse a livello globale. Nel corso della vita, la depressione colpisce un adulto su sei e le donne ne sono colpite due volte più spesso degli uomini (18). Si caratterizza per sintomi affettivi, cognitivi e comportamentali. Può inoltre manifestarsi a livello somatico. Alcuni pazienti possono, infatti, somatizzare la tristezza manifestando maggiormente sintomi somatici (stanchezza cronica, dolori diffusi, problemi gastro-intestinali). In alcuni casi si può arrivare a negare il disturbo dell'umore preoccupandosi solamente dei sintomi fisici, fino a manifestare veri e propri deliri ipocondriaci.

Come descritto nel DSMV, un disturbo depressivo può manifestarsi attraverso un'alterazione del ritmo sonno-veglia, variazioni nelle abitudini alimentari (con aumento o diminuzione dell'appetito), riduzione del desiderio sessuale e altre problematiche relative alla sfera sessuale. In casi di depressione molto profonda si può osservare un rallentamento generale della motricità del paziente (rallentamento psicomotorio). Inoltre, diversi studi sostengono l'ipotesi che la depressione possa influenzare il metabolismo, il sistema immunitario e il funzionamento del sistema nervoso autonomo (19). Ad esempio, lo stress acuto provoca l'attivazione immediata del sistema simpatico e la riduzione del parasimpatico. Alcune metanalisi hanno evidenziato una ridotta variabilità della frequenza

Figura 3 ♦ Algoritmo diagnostico della CAN



cardiaca nelle persone affette da depressione, sebbene secondo alcuni altri autori questo era spesso dovuto all'assunzione dei TCA caratterizzati da proprietà anticolinergiche (20-21).

CONCLUSIONI

Il caso clinico presentato ribadisce come il soggetto con diabete mellito sia molto spesso un paziente complesso, con plurime comorbidità e con una componente psicologica spesso determinante per il manifestarsi e il decorso della patologia stessa. La sintomatologia che aveva condotto la paziente al pronto soccorso era stata scaturita in parte da motivazioni organico-metaboliche conseguenti alla errata gestione del diabete, in parte da cause psicologiche legate al rifiuto della malattia e ad uno stato di rassegnazione con estraneazione dal sé e dal mondo circostante. Il confine tra depressione e neuropatia può essere labile e stabilire quale patologia sia sopraggiunta per prima è controverso. Alla luce di quanto esposto, si rimarca l'importanza di un approccio multidisciplinare (diabetologo, nutrizionista, psichiatra, neurologo, gastroenterologo ecc.) che possano accudire in toto le necessità, le esigenze e le problematiche del soggetto affetto da diabete; oltre alla necessità di affrontare con adeguati tool diagnostici il sospetto di neuropatia diabetica periferica.

BIBLIOGRAFIA

1. Ziegler D, Papanas N, Vinik AI, Shaw JE. Epidemiology of polyneuropathy in diabetes and prediabetes. *Handb Clin Neurol* 126:3-22, 2014. doi: 10.1016/B978-0-444-53480-4.00001-1.
2. Spallone V, Vermigli C. Neuropatia e assistenza al diabetico. In Bonora E, Sesti G (a cura di) *Il diabete in Italia*. Bologna, BUP, 2016: 233-256.
3. Zoppini G, Cacciatori V, Raimondo D, et al. Prevalence of cardiovascular autonomic neuropathy in a cohort of patients with newly diagnosed type 2 diabetes: The Verona newly diagnosed type 2 diabetes study (VNDS). *Diabetes Care* 38: 1487-933, 2015.
4. Thomas PK. Classification, differential diagnosis, and staging of diabetic peripheral neuropathy. *Diabetes* 46(Suppl 2): S54-7, 1997. doi: 10.2337/diab.46.2.s54.
5. D'Amato C, Morganti R, Greco C, et al. Diabetic peripheral neuropathic pain is a stronger predictor of depression than other diabetic complications and comorbidities. *Diab Vasc Dis res* 13: 418-28, 2016.
6. Zelman DC, Brandenburg NA, Gore M. Sleep impairment in patients with painful diabetic peripheral neuropathy. *Clin J Pain* 22(8): 681-85, 2006. doi: 10.1097/01.ajp.0000210910.49923.09.
7. Gore M, Dukes E, Rowbotham DJ, Tai KS, Leslie D. Clinical characteristics and pain management among patients with painful peripheral neuropathic disorders in

- general practice settings. *Eur J Pain* 11(6): 652-64, 2007. doi: 10.1016/j.ejpain.2006.10.004.
8. Said G. Diabetic neuropathy- a review. *Nature Clinical Practice Neurology* 3(6): 331-40, 2007.
 9. Perez C, Galvez R, Huelbes S, et al. Validity and reliability of the Spanish version of the DN4 (Douleur Neuropathique 4 questions) questionnaire for differential diagnosis of pain syndromes associated to a neuropathic or somatic component. *Health Qual Life Outcomes* 4(5): 66, 2007. doi: 10.1186/1477-7525-5-66.
 10. Bonafé FSS, de Campos LA, Marôco J, Campos JADB. Brief Pain Inventory: A proposal to extend its clinical application. *Eur J Pain* 23(3): 565-76, 2019. doi: 10.1002/ejp.1330.
 11. Spallone V, Ziegler D, Freeman R et al. On behalf of the Toronto Consensus Panel on Diabetic Neuropathy. Cardiovascular autonomic neuropathy in diabetes; clinical impact, assessment, diagnosis and management. *Diabetes Metab Res Rev* 27: 639-53, 2016.
 12. Tesfaye S, Boulton AJM, Dyck P, et al. On behalf of The Toronto Diabetic Neuropathy Expert Group. Diabetic Neuropathies: Update on Definitions, Diagnostic criteria, Estimation of severity, and Treatments *Diab Care* 33: 2285-93, 2010.
 13. Rodica Pop-Busui, Andrew J.M. Boulton, Eva L. Feldman, et al. Diabetic Neuropathy: A Position Statement by the American Diabetes Association. *Diabetes Care* 40(1): 136-54, 2017.
 14. Camilleri M, Parkman HP, Shafi MA, Abell TL, Gerson L; American College of Gastroenterology. Clinical guideline: management of gastroparesis. *Am J Gastroenterol* 108(1): 18-37, 2013.
 15. Spallone V, Morganti R, D'Amato C, et al. Validation of DN4 as a screening tool for neuropathic pain in painful diabetic polyneuropathy. *Diabet Med* 40:136-54, 2012.
 16. Spallone V, Cefalo CMA. Trattamento del dolore neuropatico della polineuropatia diabetica. *Giornale Italiano di Diabetologia e Metabolismo* 28: 127-41, 2018.
 17. Spallone V. Management of painful diabetic neuropathy: guideline or jungle?. *Curr Diab Rep* 12: 403-13, 2012.
 18. Alonso J, Angermeyer MC, Bernert S, et al. Prevalence of mental disorders in Europe: results from the European Study of the Epidemiology of Mental Disorders (ESEMeD) project. *Acta Psychiatr Scand Suppl* 420: 21-27, 2004.
 19. Penninx B, Milaneschi Y, Lamers F, Vogelzangs N. Understanding the somatic consequences of depression: biological mechanisms and the role of depression symptom profile. *BMC Medicine* 2013, 11: 129, 2013.
 20. Rottenberg J. Cardiac vagal control in depression: a critical analysis. *Biol Psychol* 74: 200-11, 2007.
 21. Kemp AH, Quintana DS, Gray MA, et al. Impact of depression and antidepressant treatment on heart rate variability: a review and meta-analysis. *Biol Psychiatry* 67: 1067-74, 2010.