

Raccomandazioni sull'uso dei test cardiovascolari nella diagnosi di neuropatia autonoma diabetica

Vincenza Spallone, Giuseppe Bax, Federico Bellavere, Katherine Esposito, Pierluigi Melga, Roberto Morganti, Roberto Quadri, Luciano Scionti, Giorgio Viviani, per il Gruppo di Studio SID "Neuropatia Diabetica"

Presentazione

Da sempre, chi si occupa di neuropatia autonoma diabetica (NAD) si sente chiedere: ma che valore hanno i test cardiovascolari nella diagnostica di NAD? Quasi a dire con più esplicito scetticismo "chi ve lo fa fare di perdere tutto quel tempo su numeri e tracciati?" Fino a un recente passato non era facile rispondere a questo fondamentale quesito e a molti è sembrato che alla ricerca diagnostica preferissero riti esoterici per iniziati sostenuti da cabale numeriche di incomprensibile significato. In realtà la prevalente formazione culturale clinico-biochimica del diabetologo portata al riscontro pragmatico-tissutale del danno organico, può spesso essere dissonante da principi clinico-fisiologici basati sulla sintesi numerica (la formula matematica), che però sottende in una breve espressione un enorme lavoro di ricerca precedente e conosciuto, come per tutte le formule matematiche, solo a iniziati.

Ora però il tempo è cambiato e sulla scorta di sempre più incalzanti evidenze possiamo sostenere che i test cardiovascolari servono, eccome, quantomeno per: a) obiettivare il sospetto clinico di NAD, b) quantificare il grado di NAD, c) rilevare una NAD sub-clinica, d) percepire il rapporto di efficienza fra le due principali vie efferenti, simpatica e parasimpatica, e) valutare elementi di prognosi associati a NAD (possibile morte precoce, morte improvvisa, cardiopatia ischemica silente...).

In dettaglio cercherò ora di dare ragione delle cinque asserzioni di cui sopra richiamandomi a una breve cronistoria dei test cardiovascolari e quindi alla loro progressivamente reclamata necessità d'impiego.

Se i sintomi clinici di disfunzione del sistema nervo-

so autonomo in corso di diabete erano già noti oltre un secolo fa, la diagnosi sistematica di NAD risale però alla metà del secolo scorso (Jordan, Arch Intern Med 1936; Rundles, Medicine 1945; Ellenberg, Ann Intern Med 1958). Tuttavia la diagnosi clinica, come tutti noi sappiamo, ha bisogno di obiettivazione, la più possibile accurata, che trascenda dall'elemento di giudizio umano di per sé parziale e impreciso. Ecco quindi che nei primi anni '70, per merito di due fiorentissimi centri britannici (King's College a Londra e Royal Infirmary a Edimburgo) nasce l'interesse per questa obiettivazione partendo da un assunto fondamentale: nel diabete, proprio per le caratteristiche di vasta compromissione d'organo di questa malattia, la NAD è diffusamente presente nell'organismo, pur potendosi presentare con maggior evidenza in alcuni distretti anziché in altri (tesi questa, va ricordato, all'epoca assai contestata oltre oceano). Or dunque, poiché erano già allora noti i principi fondamentali del controllo nervoso del cuore, in particolare sulla regolazione del ritmo cardiaco, si pensò di affidare a manovre che fossero di semplice esecuzione, facilmente interpretabili, ben riproducibili, e non invasive, il compito di 'sondare' l'attività (e quindi l'integrità) del sistema nervoso autonomo sull'organo ove più facilmente tali peculiarità potessero essere applicate: il cuore per l'appunto. Tutti sapevano che il ritmo cardiaco dipendeva dall'induzione 'decelerante' o 'accelerante' sulla frequenza cardiaca di fibre nervose con ruolo contrapposto: parasimpatiche e simpatiche rispettivamente. Tuttavia, nessuno si era cimentato a misurarne l'efficienza e l'interazione sul battito cardiaco con semplici stimoli fisiologici. Così, a poca distanza di tempo, Wheeler e Watkins a Londra nel 1973 (Br Med J 1973) e Baldwin e Ewing a

Edimburgo nel 1977 (Br Heart J 1977), dimostrarono tramite il test della respirazione profonda (deep breathing) e della manovra di Valsalva standardizzata (Valsalva manoeuvre) che nei diabetici vi erano vari gradi di compromissione del sistema nervoso autonomo, introducendo così nella pratica clinica i primi due test cardiovascolari 'obiettivanti'.

La fortuna di questi due test fu enorme dato che chiunque fosse stato in possesso di un semplice elettrocardiografo diveniva in grado di: a) obiettivare un sospetto clinico di NAD, b) quantificare il grado di compromissione di NAD, c) rilevare strumentalmente la presenza di NAD non ancora evidente a livello clinico (diagnosi sub-clinica).

Per una maggiore definizione in chiave fisiopatologica Ewing introdusse più tardi (Ewing et al., Br Med J 1978) come ulteriori test: il calcolo delle variazioni di frequenza cardiaca al cambio di postura (lying to standing), dei decrementi di valore pressorio all'immediato ortostatismo (postural hypotension), e degli incrementi pressori alla contrazione isometrica prolungata (sustained handgrip), proponendo così la 'classica' batteria dei cinque test cardiovascolari che porta appunto il suo nome. Si aprì pertanto la strada a un'altra importante traccia di indagine del sistema nervoso autonomo: d) percepire la relazione di efficienza esistente tra la via 'cardiodeceleratrice' parasimpatica e 'cardioacceleratrice' simpatica. Dato che i primi tre test citati, basati sull'analisi di variazioni di frequenza cardiaca, e gli ultimi due citati, basati sull'analisi di variazioni pressorie, erano ritenuti appunto esplorare rispettivamente l'efficienza delle due principali vie nervose efferenti (vedi più avanti sul significato fisiopatologico).

L'utilizzo della batteria 'classica' dei test di Ewing arrivò persino alla valutazione semplicizzata (forse eccessivamente) tramite punteggio (scoring system) introdotta nel 1983 (Bellavere et al., Br Med J 1983) con l'intento di rendere i test il più possibile facili da interpretare, e alla portata di qualunque clinico.

Ma la storia e il significato progressivamente assunti dai test cardiovascolari non si fermano certo qui, tanto che ancor ora ne è invalso l'impiego in ogni parte del mondo. Un'ulteriore motivazione al loro impiego è a tutt'oggi molto discussa, seppure pare trovare conferme sempre maggiori: e) valutare elementi prognostici di maggior mortalità, di morte improvvisa e (forse) di cardiopatia ischemica silente associati a NAD, elementi questi, riconosciuti essere sempre più, purtroppo, caratteristici della malattia diabetica.

Già Ewing nel 1976 (Ewing et al., Lancet 1976) aveva dimostrato in un notissimo, quanto contestato, lavoro, come i pazienti con NAD si caratterizzano per una gravissima prognosi di mortalità precoce pari a un tasso di decessi di circa il 50% a distanza di 5 anni dall'insorgenza dei sintomi, e pari a un tasso del 14% di morti improvvise all'interno del gruppo dei deceduti. Numerosi successivi studi, allestiti quasi con l'intento di contraddire detti risultati hanno solo parzialmente diminuito il formidabile impatto negativo dei dati di Ewing, dimostrando ancora come i test cardiovascolari si prestino come variabile indipendente nel computo prognostico di morte precoce e morte improvvisa. Seppure il dibattito su questo tema si protragga vivace a tutt'oggi, nessuno ora comunque pone dubbi sull'utilità dei test cardiovascolari anche in questo campo. Altresì, si può invece affermare che essi stanno emergendo come probabili predittori pure per altri fenomeni patologici caratteristici della malattia diabetica quale, ad esempio, la cardiopatia ischemica silente come dimostrato dallo studio DIAD (Detection of Ischemia in Asymptomatic Diabetics) del 2004 (Wackers et al., Diabetes Care 2004).

Infine, sulla traccia dei test cardiovascolari classici si sono elaborati, nelle ultime due decadi, sistemi più raffinati e complessi di valutazione dell'efficienza del controllo nervoso del cuore fra cui si citano qui solamente: l'analisi spettrale delle variazioni di frequenza cardiaca e l'analisi della funzione barorecettoriale, il cui utilizzo sta uscendo sempre più dai laboratori di ricerca per espandersi anche in ambiente clinico.

Va accennato ancora in questa breve cronistoria come i test cardiovascolari si stiano recentemente affermando anche nella diagnostica di altre malattie, oltre al diabete, caratterizzate da disfunzioni del sistema nervoso autonomo così in cardiologia e, soprattutto, in neurologia, ove essi sono ormai considerati presidio diagnostico corrente nelle degenerazioni extrapiramidali e ponto-cerebellari (Autonomic Failure. Mathias CJ, Bannister R (Eds). Oxford University Press, 1999).

Dopo quanto sopra asserito, credo debbano rimanere pochi margini di dubbio sul quesito inizialmente posto sull'effettivo valore diagnostico dei test cardiovascolari nella NAD (e non solo); le cinque motivazioni d'impiego elencate e discusse non mi sembrano affatto poca cosa e ritengo se ne debba convenire senza esitazione.

Federico Bellavere

Premessa alle Raccomandazioni.....	212	Commenti all'analisi dei test cardiovascolari	218
Ruolo dei sintomi nella diagnosi di neuropatia autonoma diabetica.....	213	Fattori confondenti e interferenti sui test cardiovascolari ...	219
Test cardiovascolari: test della frequenza cardiaca	214	Requisiti richiesti per i sistemi computerizzati per l'esecuzione e valutazione dei test cardiovascolari	226
Test cardiovascolari: test della pressione arteriosa.....	216	Esecuzione e interpretazione dei test cardiovascolari	228
Altri test cardiovascolari	217	Raccomandazioni finali	231
		Bibliografia	233

Premessa alle Raccomandazioni

La neuropatia autonoma diabetica (NAD) è una patologia strutturale delle fibre autonome colinergiche, adrenergiche e peptidergiche nell'ambito del diabete senza altre cause (1), con una fase sub-clinica diagnosticata solo con misure strumentali e una clinica con presenza di segni e sintomi. La NAD si manifesta in maniera multiforme potendo interessare in misura e tempi diversi le molteplici funzioni controllate dal sistema nervoso autonomo (Tabella 1).

La NAD è anche una complicanza frequente del diabete e a insorgenza precoce. Considerando l'unico studio di popolazione disponibile (2) e due ampi studi multicentrici europei (3, 4) si ottengono valori di prevalenza del 17-21% nei diabetici di tipo 1 e del 16-22% in quelli di tipo 2. Alterazioni dei test cardiovascolari o di altri indici di funzione autonoma cardiovascolare sono presenti già alla diagnosi sia nel diabete di tipo 1 (8%) che di tipo 2 (6-7%) (5-7).

Molti sono i correlati clinici della NAD: alcuni ovvi come l'età, la durata di malattia, il controllo glicemico, la neuropatia sensitivomotora e le complicanze microangiopatiche del diabete, altri emergenti come i fattori di rischio cardiovascolare, tra cui la pressione arteriosa (PA), le malattie cardiovascolari e i livelli di insulina nel diabete di tipo 2 (8, 9).

Per quanto la NAD spesso coesista con la neuropatia sensitivomotora (10), non esiste tra di esse un completo parallelismo e il loro sviluppo può divergere nei diabetici di tipo 2 (11). Quindi i test diagnostici per la neuropatia sensitivomotora non sono validi sostituti di quelli per la NAD e la NAD non può essere considerata una componente, piccola e oscura, della neuropatia sensitivomotora (12).

La NAD è causa di significativa morbilità per l'im-

patto disabilitante delle sue manifestazioni cliniche. Inoltre è evidenza consolidata che la NAD si associo a un rischio nettamente aumentato di mortalità. Dalla meta-analisi di 12 studi risulta una mediana di mortalità a 5 anni del 25% nei diabetici con NAD rispetto al 4% in quelli senza NAD, con un rischio relativo di 6 (8). Una meta-analisi ulteriore di 15 studi longitudinali documenta che una diagnosi di NAD, basata almeno su due test cardiovascolari anormali, comporta un rischio relativo di mortalità di 3,5 (12). La NAD si associa anche ad arresti cardiorespiratori durante anestesia, aumentata instabilità perioperatoria e anormali reazioni cardiovascolari anche in corso di chirurgia minore (13, 14).

Malgrado le ricadute cliniche e il valore prognostico negativo della NAD, la diffusione della sua diagnosi è estremamente limitata (12, 15) anche in Italia a dispetto del contributo scientifico alla diagnostica della NAD offerto dai ricercatori italiani. Tra i potenziali motivi di questo fenomeno vi sono uno scarso interesse per una complicanza di fatto poco conosciuta, lo scetticismo sulle opzioni terapeutiche disponibili e quindi sull'utilità della diagnosi, la solo relativamente recente disponibilità di metodiche diagnostiche standardizzate e infine la necessità di competenze per l'utilizzo dei test cardiovascolari, che solitamente resta di pertinenza del diabetologo. La disponibilità di software per l'esecuzione dei test ne ha favorito la diffusione ma ha anche evidenziato la necessità di conoscere le premesse fisiopatologiche per una corretta esecuzione e interpretazione. A differenza di alcune misure della funzione nervosa periferica, i test cardiovascolari non sono una misura diretta del sistema nervoso autonomo e risentono di molte possibili interferenze. Esistono infine ancora problemi di standardizzazione dei test che riflettono l'ampia variabilità di

Tabella 1 **Spettro delle manifestazioni cliniche della neuropatia autonoma diabetica****Sistema cardiovascolare**

- Tachicardia a riposo con perdita delle variazioni riflesse della frequenza cardiaca
- Intolleranza all'esercizio: ridotto incremento di frequenza cardiaca e pressione arteriosa
- Disfunzione ventricolare sinistra: ridotto riempimento diastolico a riposo
- Ischemia miocardica silente
- Ipotensione ortostatica
- Perdita del ritmo circadiano della pressione arteriosa
- Instabilità perioperatoria
- Allungamento del QT
- Squilibrio simpato-vagale

Funzione vascolare periferica

- Aumento del flusso arterioso periferico e cute calda
- Aumento del flusso negli *shunt* artero-venosi e vene turgide
- Aumento della pressione venosa ed edema
- Perdita delle risposte vasomotorie cutanee riflesse a stimoli termici e traumi
- Perdita del riflesso venoarteriolare con edema e danno microvascolare
- Sclerosi di *Mönckeberg*

Sistema respiratorio

- Arresti cardiorespiratori
- Iporeattività bronchiale
- Alterate risposte ventilatorie
- Apnee notturne (?)

Sistema gastrointestinale

- Alterazioni motilità esofagea
- Gastroparesi diabetica
- Diarrea diabetica
- Incontinenza fecale
- Stipsi

Sistema urogenitale

- Cistopatia diabetica
- Disfunzione erettile
- Eiaculazione retrograda

Secrezione ormonale

- Inavvertenza dell'ipoglicemia
- Insufficienza autonoma indotta dall'ipoglicemia
- Anemia con deficit di eritropoietina
- Alterata produzione di renina

Funzione pupillare

- Ridotta funzione pupillomotora
- Pupilla di *Argyll-Robertson*

Funzione sudomotoria

- Anidrosi con cute secca agli arti inferiori
- Iperidrosi del tronco
- Sudorazione gustativa

metodiche e strutture dei laboratori europei del sistema nervoso autonomo (16).

Linee guida della *American Diabetes Association* (ADA) e/o della *American Academy of Neurology* (AAN) sulla diagnosi della NAD sono state pubblicate nel 1988, nel 1992 e nel 2005 (17, 1, 15), a esse si sono aggiunti nel 1996 altri due documenti sull'ipotensione ortostatica e sulle modalità di studio della funzione autonoma della AAN e della *American Autonomic Society* (AAS) (18, 19).

Queste Raccomandazioni elaborate dal Gruppo di Studio SID "Neuropatia Diabetica" hanno la finalità di favorire la diffusione di una pratica corretta dei test cardiovascolari, riproponendo gli aspetti essenziali del substrato fisiopatologico, dei fattori confondenti, delle modalità di esecuzione e dell'interpretazione dei test cardiovascolari.

Premessa

La NAD è una complicanza frequente e precoce del diabete, gravata dalle disabilitanti ricadute cliniche delle sue forme sintomatiche, e da un rischio aumentato di morbilità e mortalità cardiovascolare e di complicanze anestesologiche nel perioperatorio. Si può quindi considerare indicatore di rischio e potenziale promotore di morbilità e mortalità.

Ruolo dei sintomi nella diagnosi di neuropatia autonoma diabetica

Malgrado la frequenza e diffusione delle alterazioni funzionali rilevabili a vari livelli (Tabella 1), poco frequenti sono le forme sintomatiche (20, 21), fatta eccezione per la disfunzione erettile, a eziologia multifatto-

riale, e ai sintomi gastrointestinali comuni anche nella popolazione generale e scarsamente correlati sia con le alterazioni motorie documentabili a livello gastroenterinale che con i test cardiovascolari (22).

I sintomi autonomici principali da indagare sono quelli da intolleranza ortostatica, sintomi gastrici, diarrea e stipsi, sintomi da disfunzione vescicale, disfunzione erettile, alterazioni della sudorazione (Tabella 2). In generale i sintomi della NAD tendono a essere intermittenti, possono peggiorare, raramente scompaiono.

Non sono disponibili questionari semplici e validati per la ricerca dei sintomi autonomici. L'*Autonomic Symptom Profile* (ASP) è l'unico questionario validato ma contiene ben 169 domande relative a 11 domini pertinenti a diverse funzioni autonome (23). La correlazione dei sintomi autonomici, valutati con questo questionario, con i deficit autonomici, documentati con lo studio della funzione sudomotoria e i test cardiovascolari, è risultata presente ma debole nei diabetici di tipo 1, e del tutto assente nei diabetici di tipo 2 del *Rochester Diabetic Neuropathy Study* (24).

Pur potenzialmente invalidanti, i sintomi autonomici in quanto aspecifici non sono un indicatore attendibile della presenza di NAD (17).

Per le sue implicazioni cliniche, anche come possibile marker di malattia cardiovascolare, la disfunzione erettile dovrebbe essere indagata annualmente nei diabetici, con domande relative alla presenza di modificazioni negative della vita sessuale, e avviando in caso di risposta affermativa indagini di 1° livello (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 il *Sexual Health Inventory for Men IIEF-5* (IIEF-5); 4. esami ematochimici generali e lipidi; 5. esami ormonali (testosterone, se basso anche LH (ormone luteinizzante), PRL (prolattina) e SHBG (globulina legante gli ormoni sessuali), e TSH (ormone stimolante la tiroide) (25); 6. test cardiovascolari.

Raccomandazione

I sintomi autonomici sono aspecifici e non consentono di porre diagnosi di NAD. Nondimeno, sono causa di morbidità e vanno ricercati nel singolo paziente per mettere in atto le indagini necessarie a una diagnosi differenziale. Pertanto si pone necessità di completamento diagnostico con i test cardiovascolari.

Test cardiovascolari: test della frequenza cardiaca

I test basati sulle variazioni della frequenza cardiaca sono il test della respirazione profonda (*deep breathing*), il passaggio dal clino- all'ortostatismo (*lying to standing*) e la manovra di Valsalva. Durante l'esecuzione dei test è necessaria la registrazione in continuo della frequenza cardiaca mediante un comune elettrocardiografo o mediante l'acquisizione analogica del segnale poi elaborato da un software dedicato. La visione del tracciato (su carta o su monitor) è essen-

Tabella 2 **Sintomi autonomici**

Ipotensione ortostatica

- Vertigini, annebbiamento della vista, senso di mancamento nell'alzarsi in piedi

Alterazioni della sudorazione

- Sudorazione durante il pasto, in particolare con alcuni cibi
- Sudorazione abbondante al tronco o al volto specialmente notturna, in assenza di sudorazione alle gambe o ai piedi

Sintomi gastrointestinali

- Difficoltà digestive, pesantezza e gonfiore allo stomaco, nausea dopo pasto, vomito al risveglio
- Episodi di diarrea acquosa notturna
- Incapacità di trattenere le feci
- Stitichezza

Disturbi urinari

- Allungamento dell'intervallo tra due minzioni, non avvertenza della vescica piena
- Difficoltà a iniziare a urinare
- Sgocciolamento prolungato
- Incapacità di trattenere le urine

Disfunzione erettile

- Riduzione della capacità di raggiungere e mantenere le erezioni
- Assenza di erezioni spontanee notturne o mattutine
- Riduzione di volume o scomparsa dell'eiaculato

ziale affinché vengano esclusi dal calcolo artefatti e/o aritmie cardiache di qualsiasi tipo.

Test della respirazione profonda (deep breathing)

Fisiologia: nei soggetti normali la frequenza cardiaca varia in rapporto alle fasi del respiro, presentando un aumento durante l'inspirazione e una riduzione durante l'espirazione. Questo fenomeno, denominato aritmia sinusale, è sotto controllo del sistema nervoso parasimpatico in quanto è abolito dalla somministrazione di atropina e dalla sezione del nervo vago negli animali. La profondità del respiro accentua l'aritmia sinusale e il test è stato standardizzato facendo eseguire al soggetto in esame 6 cicli respiratori (5 secondi di inspirazione profonda seguiti da 5 secondi di espirazione profonda) in 1 minuto (26).

Esecuzione: il soggetto viene posto in posizione supina o seduta per almeno 1 minuto e quindi viene invitato a iniziare il test con una inspirazione profonda fino al massimo della capacità polmonare totale, seguita, al termine dei 5 secondi, da una espirazione forzata fino al volume residuo. Questo ciclo respiratorio viene quindi ripetuto 6 volte in 1 minuto. Il cambiamento della fase respiratoria viene segnalato al paziente direttamente dall'operatore o, meglio, da un qualsiasi strumento segnatempo. È importante che il soggetto in esame non passi da una fase respiratoria all'altra prima che siano trascorsi i 5 secondi.

Analisi: il risultato del test può essere espresso come *expiration-inspiration ratio* (E/I) o come la differenza fra la frequenza cardiaca massima e minima. Il valore di E/I viene ottenuto calcolando il rapporto fra la media dei 3 più lunghi intervalli RR nella espirazione e la media dei tre intervalli RR più brevi durante l'inspirazione. La differenza della frequenza cardiaca è invece calcolata misurando la differenza fra la media delle 3 frequenze più alte e la media delle 3 frequenze più basse.

Test del passaggio dal clino- all'ortostatismo (lying to standing)

Fisiologia: nei soggetti normali la frequenza cardiaca aumenta con l'assunzione della stazione eretta per il mantenimento di una adeguata gittata cardiaca per poi diminuire. L'incremento massimo della frequenza cardiaca viene in genere registrato fra il decimo e il ventesimo battito dopo l'assunzione della stazione eretta, mentre la frequenza cardiaca ritorna a valori inferiori

in genere fra il venticinquesimo e il trentacinquesimo battito. L'atropina influenza la risposta della frequenza cardiaca all'ortostatismo annullandone l'incremento, mentre il propranololo non ha simili effetti (10). Il test viene quindi considerato un esame della funzionalità del sistema parasimpatico.

Esecuzione: dopo che il paziente è stato in posizione supina per almeno 2 minuti, viene invitato ad alzarsi rapidamente dal lettino e a rimanere rilassato, con le braccia distese lungo il corpo, in silenzio e immobile, fino alla fine del test (in genere 30-45 secondi dopo l'assunzione della stazione eretta).

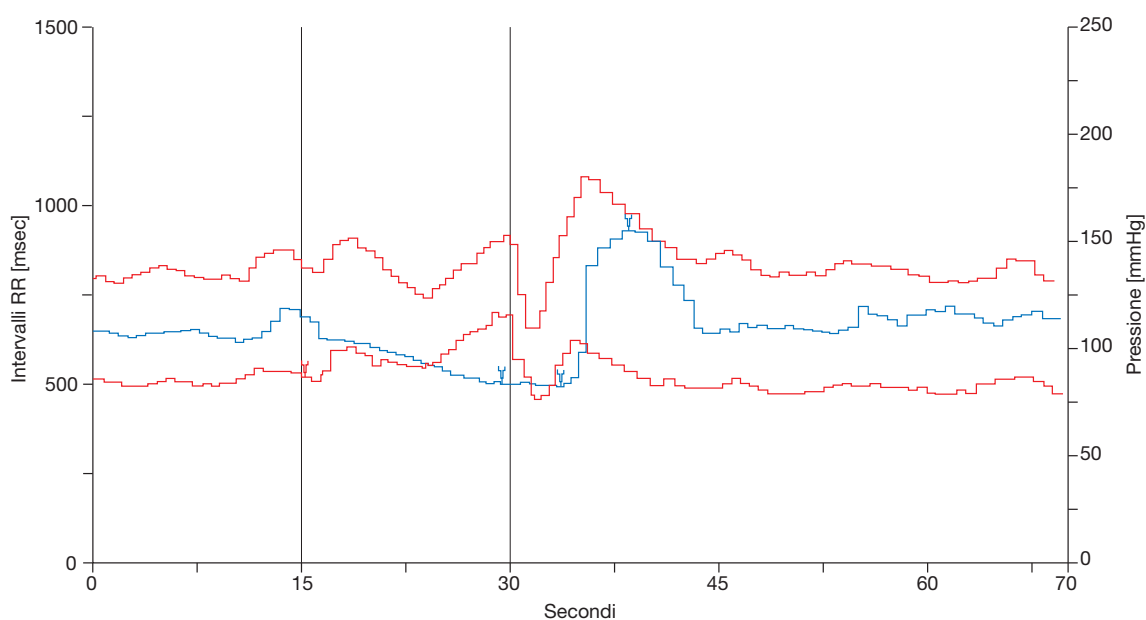
Analisi: il risultato del test è espresso come rapporto 30:15 che si ottiene dividendo il valore dell'intervallo RR più lungo misurato fra il 25° e il 35° battito dopo il cambio di postura con il valore dell'intervallo RR più breve misurato fra il 10° e il 20° battito.

Manovra di Valsalva

Fisiologia: la manovra di Valsalva consiste in una espirazione forzata a glottide aperta contro resistenza. Questa manovra provoca cambiamenti sia della pressione arteriosa che della frequenza cardiaca (Figura 1). Durante l'espirazione forzata vi è l'aumento della pressione intratoracica che provoca una diminuzione del ritorno venoso a cui consegue diminuzione della pressione arteriosa, tachicardia e vasocostrizione periferica. Al termine della espirazione, con il ritorno ai valori basali della pressione intratoracica, vi è un improvviso aumento del ritorno venoso con conseguente aumento della pressione arteriosa che provoca bradicardia per stimolazione dei barorecettori. La tachicardia durante l'espirazione è sostenuta inizialmente da sottrazione vagale con il contributo successivo di attivazione simpatica. La vasocostrizione periferica riflessa è pertinente al sistema nervoso simpatico (27).

Esecuzione: il test viene eseguito a paziente seduto. Si invita il paziente a soffiare a glottide aperta in un manometro evitando una iniziale inspirazione profonda e a mantenere una pressione di 40 mmHg per 15 secondi, al termine dei quali ritorna a respirare normalmente e, senza parlare e rimanendo immobile quanto più possibile, attende la fine della prova. Per una corretta esecuzione della manovra di Valsalva è essenziale che l'espirazione sia eseguita a glottide aperta e non con l'uso delle guance. In questo caso infatti viene a mancare la riduzione del ritorno venoso conseguente all'aumento della pressione intratoracica che rappresenta l'evento iniziale della catena di modificazioni

Figura 1 **Andamento dell'intervallo RR e della pressione arteriosa sistolica e diastolica nella manovra di Valsalva**



Fase 1: nei primi 2–3 secondi dell'espiazione forzata si osserva brusco aumento pressorio e allungamento dell'intervallo RR (bradicardia). Fase 2: successivamente durante lo sforzo si verifica iniziale caduta pressoria seguita da suo ripristino e graduale riduzione dell'intervallo RR (tachicardia). Fase 3: alla cessazione dello sforzo nei primi secondi si osserva rapida riduzione pressoria e ulteriore riduzione dell'intervallo RR. Fase 4: graduale incremento pressorio al di sopra dei valori basali (overshoot pressorio) e rapido aumento dell'intervallo RR (bradicardia). Il Valsalva ratio è il rapporto tra il più corto intervallo RR in fase 2 e il più lungo in fase 4. (Figura tratta dal software per la diagnostica dei test cardiovascolari di K. Thomaseth e F. Bellavere.)

pressorie e di frequenza.

Analisi: la variazione della frequenza cardiaca indotta dalle modificazioni pressorie durante la manovra di Valsalva viene quantificata mediante la misurazione del Valsalva *ratio* che si ottiene dal rapporto fra l'intervallo RR più lungo dopo l'espiazione e quello più breve durante l'espiazione.

Test cardiovascolari: test della pressione arteriosa

Il test della pressione arteriosa è basato sulle variazioni indotte dal passaggio dal clino- all'ortostatismo (test dell'ipotensione ortostatica). Questo test è considerato, nella diagnostica della NAD, meno sensibile rispetto a quelli basati sulle variazioni della frequenza cardiaca.

Test dell'ipotensione ortostatica

Fisiologia: il test è considerato indice di funzionalità orto-simpatica in quanto il mantenimento della pres-

sione arteriosa durante l'assunzione della stazione eretta è mediato da una attivazione del sistema simpatico che comporta incremento della portata cardiaca e delle resistenze vascolari periferiche.

Esecuzione: dopo che il paziente ha osservato almeno 5 minuti di riposo in posizione supina vengono eseguite tre o più misurazioni successive della pressione arteriosa a intervalli di 1 minuto fino al riscontro di valori stabili, quindi il soggetto viene invitato ad alzarsi in piedi il più rapidamente possibile, se necessario con assistenza, e vengono eseguite 2 misurazioni della pressione rispettivamente dopo 60 e 120 secondi di ortostatismo.

L'arto a cui è applicato il bracciale dello sfigmomanometro dovrebbe essere mantenuto in posizione orizzontale, appoggiato su un sostegno per evitare uno sforzo muscolare, a un livello corrispondente alla posizione dell'atrio destro; il mantenimento del braccio in posizione verticale lungo il tronco determina una sopravvalutazione dei valori pressori (fino a 10 mmHg) e può pertanto ridurre la sensibilità del test nell'identi-

ficare un'ipotensione ortostatica (28).

Analisi: nell'interpretazione del test viene presa in considerazione la differenza fra l'ultimo dei valori di pressione sistolica misurati in clinostatismo e il valore più basso fra quelli misurati in ortostatismo.

Un'alterazione del test dell'ipotensione ortostatica non depone necessariamente per la presenza di NAD, ma può essere la conseguenza di altre patologie del sistema nervoso vegetativo, di condizioni di riduzione del volume plasmatico efficace, dell'assunzione di farmaci. Quando il test alterato è espressione di disautonomia diabetica, esso depone per una forma particolarmente grave di neuropatia che comporta pesanti implicazioni prognostiche.

La semplicità di esecuzione della manovra, la frequente presenza di molteplici cause di ipotensione posturale nel soggetto diabetico e l'importanza clinica e prognostica di quest'ultima rendono consigliabile l'esecuzione del test dell'ipotensione ortostatica in tutti i pazienti a intervalli almeno annuali anche al di fuori di programmi di diagnosi e di follow-up della NAD (29).

Raccomandazione

I test cardiovascolari basati sulla variazione della frequenza cardiaca e della pressione arteriosa costituiscono parte essenziale e insostituibile della diagnosi di NAD.

La misurazione della pressione arteriosa in clino- e ortostatismo dovrebbe essere effettuata in tutti i pazienti diabetici a intervalli almeno annuali, indipendentemente dal programma di screening e follow-up della NAD.

Altri test cardiovascolari

Sono stati proposti altri test della frequenza cardiaca e della pressione arteriosa. Essi, pur esplorando aspetti del controllo nervoso cardiovascolare in maniera peculiare rispetto ai test tradizionali, in alcuni casi proponendosi come test sia di funzione parasimpatica che simpatica, non sono comunemente utilizzati per la diagnosi di NAD.

Test della tosse

Test che valuta la accelerazione cardiaca dopo 3 colpi di tosse. È un test che studia il parasimpatico. In seguito ai 3 forti colpi di tosse le fluttuazioni dei muscoli toracici fanno aumentare la pressione arteriosa. In

seguito interviene il sistema vagale che produce una riduzione della frequenza cardiaca. Il rapporto tra l'intervallo RR più lungo dopo la tosse rispetto a quello più breve è indicatore dell'efficienza del riflesso. Il limite dell'esame è nell'estrema difficoltà a far eseguire in maniera corretta 3 forti colpi di tosse (30).

Standing to lying

Test che valuta la risposta della frequenza cardiaca nel passaggio dalla posizione eretta a quella supina. Test di semplice esecuzione finalizzato alla duplice valutazione parasimpatica e simpatica. L'analisi viene condotta in due fasi: precoce (S-L1: rapporto tra intervallo RR medio prima dell'assunzione della posizione supina e intervallo RR minimo entro i primi 5 battiti dopo l'assunzione della posizione supina) e tardiva (S-L2: rapporto tra intervallo RR massimo tra 20° e 25° battito e intervallo RR minimo entro i primi 5 battiti dopo l'assunzione della posizione supina) che esprimono rispettivamente la funzione parasimpatica e quella simpatica (31).

Squatting test

Test che valuta la risposta della frequenza cardiaca nel passaggio dalla posizione eretta a quella accovacciata e viceversa. Si calcola il SqT *vagal ratio* uguale al rapporto tra intervallo RR basale e intervallo RR massimo nell'accovacciamento e il SqT *sympathetic ratio* uguale al rapporto tra intervallo RR basale e intervallo RR minimo nel ritorno all'ortostatismo. Si ritiene che la bradicardia indotta dall'accovacciamento in quanto abolita dall'atropina e non modificata dal propranololo sia mediata da attivazione vagale, mentre l'accelerazione cardiaca indotta dal ritorno in piedi sia conseguente ad attivazione simpatica (abolita dal propranololo) conseguente alla caduta pressoria che si verifica nell'assunzione dell'ortostatismo. È quindi proposto come test di valutazione della funzione parasimpatica e simpatica (32). Il test è limitato dalla difficoltà, soprattutto dei pazienti più anziani e degli obesi, a eseguire l'accovacciamento.

Test della contrazione muscolare isometrica prolungata (sustained handgrip)

Il test è considerato indice di funzionalità simpatica in quanto l'incremento della pressione diastolica durante la contrazione muscolare è mediato da una attivazione del sistema simpatico che comporta incremento della portata cardiaca e delle resistenze vascolari peri-

feriche.

Il paziente viene sottoposto a tre misurazioni successive della pressione arteriosa in posizione seduta, quindi viene invitato a stringere con la mano controlaterale un dinamometro a maniglia con la massima forza possibile. A questo punto al soggetto viene richiesto di stringere il dinamometro fino a un massimo di 5 minuti, esercitando una forza continua pari al 30% della forza massimale precedentemente valutata; i valori di pressione arteriosa vengono rilevati durante lo sforzo ogni minuto.

Viene presa in considerazione la differenza fra il valore massimo di pressione diastolica misurato durante lo sforzo e la media dei tre valori di pressione diastolica misurati in condizioni basali. Il test risulta normale quando l'incremento di pressione diastolica è superiore a 15 mmHg, borderline quando è compreso fra 15 e 10 mmHg, anormale quando è inferiore a 10 mmHg. Il test della contrazione muscolare isometrica non è più considerato una componente necessaria della batteria di test cardiovascolari utilizzabili nella diagnostica della NAD per diversi motivi fra cui una certa difficoltà di esecuzione, la limitata sensibilità, specificità (33) e riproducibilità, una potenziale pericolosità per lo stress emodinamico (riguardo a questo ultimo aspetto, tuttavia, non sono mai stati segnalati in letteratura eventi avversi conseguenti all'esecuzione del test).

Raccomandazione

Altri test della frequenza cardiaca e della pressione arteriosa, pur esplorando aspetti del controllo nervoso cardiovascolare in maniera peculiare rispetto a quelli tradizionali, non sono inseriti tra i test cardiovascolari raccomandati per la diagnosi della NAD.

Commenti all'analisi dei test cardiovascolari

Test della respirazione profonda (deep breathing)

Se è condiviso quasi unanimemente che la respirazione profonda sia a 6 respiri al minuto, garantendo questa frequenza respiratoria la maggiore variazione della frequenza cardiaca (34, 35), e che si valutino tutti i 6 respiri, non è invece condivisa da tutti la scelta degli intervalli RR minimi e massimi durante gli atti respira-

tori (rapporto tra la media dei 6 massimi e 6 minimi intervalli RR (36), selezione del rapporto più alto su 6 cicli respiratori (33), media dei rapporti di 3 cicli consecutivi (37), rapporto tra i 3 massimi e i 3 minimi intervalli RR anche appartenenti a diversi cicli respiratori (38). Quest'ultima modalità fornisce i valori più alti ed è quella proposta in queste Raccomandazioni.

Test del passaggio dal clino- all'ortostatismo (lying to standing)

L'indice inizialmente introdotto per valutare questo test è stato il rapporto 30:15, vale a dire il rapporto tra il 30° e il 15° intervallo RR dopo il passaggio dal clino- all'ortostatismo. Si è però osservato che non sempre la maggiore tachicardia si osserva al 15° e la maggiore bradicardia al 30° battito dopo l'assunzione dell'ortostatismo, e quindi si è passati ad adottare il rapporto tra il più lungo intervallo RR intorno al 30° battito e il più corto intervallo RR intorno al 15°, e successivamente il rapporto tra il più lungo intervallo RR compreso tra 25° e 35° e il più corto tra 10° e 20° (38, 39) e ancora il rapporto tra il maggiore intervallo RR tra il 20° e il 40° e il minore tra il 5° e il 25° dopo l'assunzione dell'ortostatismo (33). Queste due ultime modalità sono preferibili in quanto individuano la maggiore variazione registrabile.

Manovra di Valsalva

Nella valutazione della risposta alla manovra di Valsalva alcuni Autori suggeriscono di calcolare il rapporto tra il maggior intervallo RR dopo la manovra e il minore intervallo RR sia durante sia dopo la manovra, visto che di solito la maggiore tachicardia si verifica non durante ma appena dopo la manovra (19, 36, 40). Si ritiene comunque più adeguata la scelta del minore intervallo RR durante la manovra.

Test dell'ipotensione ortostatica

Nella valutazione della caduta pressoria in ortostatismo si è ritenuto che 2 minuti di ortostatismo siano un periodo adeguato di osservazione, anche se nei pazienti con ipotensione ortostatica e disautonomia una ulteriore caduta pressoria possa verificarsi anche dopo 2 minuti (41). Nello stesso modo si è preferito suggerire di considerare per il calcolo della caduta pressoria i valori a 1 e 2 minuti e non a 30 secondi e quindi a preferire alle variazioni più marcate della fase iniziale di adattamento all'ortostatismo (30 secondi) quelle più tardive (1-2 minuti) (36).

Per quanto una *Consensus ad hoc* del 1996 (18) abbia stabilito come *cut-off* per la definizione dell'ipotensione ortostatica una caduta della pressione arteriosa sistolica di 20 mmHg o della diastolica di 10 mmHg, si ritiene che il *cut-off* originariamente proposto di 30 mmHg per la caduta della pressione sistolica sia tuttora più adeguato sulla scorta dei valori osservati nella popolazione normale (24, 33).

Inoltre, per quanto alcuni Autori sostengano che la caduta della pressione diastolica sia più caratteristica di disfunzione autonoma di quella della pressione sistolica (36), alcune considerazioni rendono questa proposta non accettabile. In particolare nei diabetici sono più frequenti valori anormali di caduta della pressione sistolica rispetto a quelli di pressione diastolica (33), e la variazione assoluta di pressione diastolica è minore e quindi più soggetta a errori di misurazione comunque possibili con l'utilizzo del comune sfigmomanometro (42).

Raccomandazione

Assumere le modalità di esecuzione e analisi dei test proposte da queste Raccomandazioni e verificare che il software eventualmente utilizzato adotti le suddette modalità.

Fattori confondenti e interferenti sui test cardiovascolari

In quanto basati sulla misura della risposta della frequenza cardiaca e della pressione arteriosa all'attivazione di un arco riflesso nervoso che coinvolge stimolo, recettore, nervo afferente, integrazione centrale, nervo efferente e risposta dell'organo effetore, la compromissione dei test cardiovascolari può risultare da un'alterazione a ogni livello dell'arco. Per questo è necessario conoscere i fattori confondenti agenti a livello della standardizzazione dello stimolo, della funzione autonoma, o della funzione cardiovascolare.

Fattori confondenti fisiologici

Collaborazione del paziente. Al fine di ottenere uno stimolo standardizzato va ricercata la collaborazione del paziente mediante istruzione e familiarizzazione al test, in particolare per il test della respirazione profonda e per la manovra di Valsalva (Tabella 3). Quindi in particolare per la manovra di Valsalva vanno considerate solo le prove eseguite correttamente (43).

Tabella 3 Istruzioni al paziente diabetico per l'esecuzione dei test cardiovascolari per la diagnosi di neuropatia autonoma diabetica

Alcune delle più importanti funzioni dell'organismo, come la frequenza cardiaca, la pressione arteriosa, le funzioni intestinali e vescicali vengono regolate da una componente autonoma del sistema nervoso, indipendente dalla volontà, che si chiama sistema nervoso autonomo o vegetativo.

Il diabete può compromettere l'integrità di questo sistema e di conseguenza alterare le funzioni di molti organi anche in assenza di sintomi da lei percepiti. Per questo è importante studiare il sistema nervoso autonomo e individuare precocemente eventuali alterazioni.

I test a cui sarà sottoposto valutano la risposta della frequenza cardiaca e della pressione arteriosa ad alcuni stimoli semplici, come il respiro profondo o il mettersi in piedi. Infatti le risposte che si ottengono dipendono dal controllo nervoso del cuore e dei vasi sanguigni.

Per lo studio della funzione autonoma usiamo quattro test che si eseguono ambulatoriamente. La validità delle risposte ottenute in questi test ai fini della diagnosi di neuropatia autonoma dipende dalla corretta esecuzione da parte sua delle manovre sottoindicate.

I primi tre test vengono condotti durante registrazione elettrocardiografica e valutano la variazione della frequenza cardiaca in risposta a:

1. respiro profondo: in un minuto deve eseguire 6 respiri profondi impiegando 5 secondi per prendere aria (inspirazione) e 5 secondi per buttarla fuori (espirazione), seguendo le istruzioni e il comando dell'operatore;
2. passaggio dalla posizione sdraiata a quella in piedi: dopo alcuni minuti di riposo in posizione sdraiata, deve alzarsi in piedi rapidamente e rimanervi fino alla fine del test; solitamente il test viene ripetuto due volte;
3. manovra di Valsalva: durante questa manovra deve eseguire una espirazione forzata soffiando dentro un boccaglio collegato a

un manometro; quando le viene richiesto deve soffiare nel boccaglio fino a spostare la lancetta del manometro fino a 40 mmHg mantenendola in quella posizione per 15 secondi; è importante che inizi la manovra non prendendo fiato prima, ma respirando normalmente, e che mantenga uno sforzo costante senza spingere con le guance; al termine dello sforzo deve respirare regolarmente, senza fare respiri profondi e senza parlare sino alla fine del test; solitamente il test viene ripetuto tre volte;

4. ipotensione ortostatica: questo test misura la variazione della pressione arteriosa nel passaggio dalla posizione sdraiata a quella in piedi attraverso misurazioni successive prima in posizione sdraiata e a 1 e 2 minuti dal momento in cui si alza in piedi.

Il giorno in cui eseguirà i test non è necessario il digiuno e deve assumere i suoi farmaci abituali, compresa la terapia antidiabetica. Si ricordi anche di segnalare al medico (eventualmente scrivendoli) tutti i farmaci che prende abitualmente, poiché alcuni di essi possono influenzare i risultati.

Si ricordi inoltre che in caso di fibrillazione atriale o se è portatore di *pacemaker* non può eseguire i test di frequenza cardiaca.

È opportuno non eseguire i test in corso di malattie intercorrenti ed evitare nelle ore immediatamente precedenti i test situazioni di stress, esercizio fisico intenso, fumo, caffè o alcol; è consigliabile eseguire i test a vescica vuota.

Raccomandazione

L'affidabilità dei test cardiovascolari dipende dalla standardizzazione della metodica e dall'esclusione di fattori confondenti.

È necessario istruire e familiarizzare il paziente al test per ottenere uno stimolo adeguato.

la non omogeneità nell'esecuzione e lettura dei test tra i vari Autori limita l'affidabilità di questo approccio.

Raccomandazione

Per l'interpretazione dei risultati dei test cardiovascolari basati sulla frequenza cardiaca si raccomanda di utilizzare valori normativi di riferimento per fasce di età.

Età. La variabilità della frequenza cardiaca sia spontanea che in risposta a test provocativi si riduce con l'età (44). La relazione inversa tra età e risposta riflessa della frequenza cardiaca è di tipo lineare o logaritmica e mostra una tendenza al livellamento dopo i 60 anni (39), è più evidente per il test della respirazione profonda, ma presente anche per il test dell'ortostatismo e in misura minore per il test della manovra di Valsalva (33, 36, 38, 39, 43, 45-49).

Ne deriva la necessità di utilizzare valori normativi di riferimento per fasce di età per interpretare le risposte ai test, in quanto i valori normativi fissi proposti da Ewing (37) predispongono a falsi negativi nei giovani e a falsi positivi negli anziani (4). In soggetti di età superiore a 65 anni può essere più difficile differenziare risposte normali e anormali (46, 49), ma è ancora possibile fare diagnosi di NAD (39).

Sono disponibili in letteratura valori di riferimento per fasce di età (Tabella 4), ma occorre fare attenzione alla modalità di esecuzione e lettura dei test adottata dall'Autore. È consigliabile adottare i valori normativi del software eventualmente utilizzato che dovrebbe riportare le caratteristiche della popolazione esaminata. Nel caso di lettura manuale dei test si può ricorrere ai valori normativi della letteratura (Tabella 4), anche se

Sesso. Non è documentato nella quasi totalità degli studi disponibili un effetto del sesso sui test cardiovascolari (33, 36, 38, 39, 43, 46, 49).

Raccomandazione

I dati disponibili non indicano la necessità di applicare valori normativi diversi per sesso.

Frequenza e pattern respiratorio. È stato osservato che la maggior fonte di bassa riproducibilità intraindividuale dei test basati sulla frequenza cardiaca è la variazione del *pattern* respiratorio con evidenza di una correlazione positiva tra variabilità della risposta e variabilità dell'ampiezza del respiro sia nei soggetti sani che nei diabetici (50). Inoltre, sia la risposta della frequenza cardiaca che il volume respiratorio durante la respirazione profonda aumentano quando il test è ripetuto a distanza di tempo per effetto di una familiarizzazione del paziente con la procedura del test, minore ansia e conseguente maggiore profondità del respiro (51).

Tabella 4 Limiti di normalità dei test cardiovascolari presenti nei lavori di Ziegler et al. (33), Cardone (38), Balzani et al. (47) e Bax et al. (48), che adottano le modalità di esecuzione e di analisi dei test della frequenza cardiaca più vicine a quelle proposte in queste Raccomandazioni

Test della respirazione profonda (rapporto E/I)

Autore	Età (anni)						
	<20	<30	<40	<50	≤60	≤70	≤80
Ziegler	1,21	1,17	1,15	1,13	1,11	1,10*	
Cardone		1,24	1,19	1,15	1,11	1,08	1,05
Bax		1,29	1,26	1,21	1,12	1,10	1,06

Test della respirazione profonda (differenza frequenza cardiaca)

Autore	Età (anni)						
	<20	<30	<40	<50	≤60	≤70	≤80
Balzani		21,6	18,3	15,3	12,9	10,8	9,1

Test della variazione ortostatica della frequenza cardiaca (rapporto 30:15)

Autore	Età (anni)						
	<20	<30	<40	<50	≤60	≤70	≤80
Ziegler	1,15	1,12	1,10	1,08	1,07	1,06*	
Cardone		1,15	1,11	1,07	1,05	1,02	1,00
Balzani		1,21	1,13	1,05	0,99	0,91	0,85
Bax		1,19	1,16	1,09	1,05	1,04	1,02

Manovra di Valsalva (Valsalva ratio)

Autore	Età (anni)						
	<20	<30	<40	<50	≤60	≤70	≤80
Ziegler	1,22	1,21	1,19	1,18	1,17	1,16*	
Cardone		1,42	1,35	1,29	1,24	1,19	1,15
Balzani		1,48	1,39	1,32	1,25	1,17	1,12
Bax		1,59	1,49	1,46	1,34	1,14	1,11

Test dell'ipotensione ortostatica: limiti di normalità non età-dipendenti

Caduta PA sistolica

Normale	Borderline	Anormale
<20 mmHg	20–29 mmHg	≥30 mmHg

*≤65 anni

Raccomandazione

È necessario istruire accuratamente il paziente a eseguire respiri profondi a 6 respiri/minuto durante il test della respirazione profonda, e richiederli di evitare respiri profondi o irregolari dopo la manovra di Valsalva e dopo il passaggio all'ortostatismo. Verificare che i test siano eseguiti correttamente e dubitare dell'affidabilità di un risultato marcatamente discordante dagli altri.

Posizione corporea. Posizione e durata del precedente periodo di clinostatismo influenzano la risposta ai test. Secondo alcuni Autori se il test della respirazione profonda si esegue in posizione supina il controllo vagale è più marcato (36) e una eventuale deplezione di volume è meno influente sulla risposta della frequenza cardiaca (52). Comunque è anche descritto che le risposte della frequenza cardiaca non variano significativamente dalla posizione supina a quella seduta (53) o si riducono lievemente (54) e che vi è una migliore riproducibilità in posizione seduta, probabilmente perché il respiro in posizione seduta coinvolge più facilmente solo i muscoli toracici, mentre in posizione sdraiata interessa anche quelli addominali risultando più variabile (51).

È preferibile eseguire il test della manovra di Valsalva in posizione seduta perché le risposte cardiovascolari sono maggiori che in posizione supina e la posizione in piedi, anche se associata a risposte ancora più evidenti, è ovviamente meno praticabile (53, 54).

È preferibile eseguire il test dell'ortostatismo dopo almeno 2-3 minuti di riposo in posizione supina, perché la durata del mantenimento della posizione supina amplifica la caduta pressoria e il successivo recupero pressorio, nel senso che un riposo supino di 20 minuti aumenta del 30% la risposta della frequenza cardiaca che si ottiene dopo 1 minuto di riposo supino pre-test (53).

Raccomandazione

È preferibile eseguire il test della respirazione profonda in posizione indifferentemente supina o seduta e quello della manovra di Valsalva in posizione seduta, e consentire una pausa di riposo in posizione supina di almeno 2 minuti prima del test dell'ortostatismo.

Frequenza cardiaca a riposo. È descritta una relazione inversa tra frequenza cardiaca a riposo ed entità della sua risposta alla respirazione profonda (quando misurata come rapporto E/I e non quando misurata come differenza di frequenza cardiaca) (45) e all'ortostatismo (rapporto 30:15) (33, 55), ma non alla manovra di Valsalva (33). L'influenza della frequenza cardiaca a riposo è di grandezza minore rispetto a quella dell'età e della durata del riposo in posizione supina, e non richiede una correzione delle risposte in base alla frequenza cardiaca a riposo. Comunque, almeno il test della respirazione profonda, dal momento che esplora la funzione vagale cardiaca e richiede la presenza di un tono vagale significativo, diventa più difficilmente interpretabile se la frequenza cardiaca a riposo è elevata (>100 bpm) (36).

Alterazioni del ritmo cardiaco come la fibrillazione atriale, una disfunzione senoatriale (ritmo atriale), o un numero elevato di extrasistoli e chiaramente la presenza di ritmo cardiaco da *pacemaker*, precludono o inficiano l'esecuzione dei test cardiovascolari.

Raccomandazione

Per quanto l'entità della risposta alla respirazione profonda, quando espressa come rapporto E/I, e all'ortostatismo siano lievemente influenzati negativamente dalla frequenza cardiaca a riposo, nessuna correzione è richiesta per i valori di frequenza cardiaca a riposo. Cautela nell'interpretazione va esercitata in presenza di frequenza cardiaca a riposo >100 bpm. Alterazioni del ritmo cardiaco precludono l'esecuzione dei test della frequenza cardiaca.

Pressione arteriosa. È stato osservato che la pressione arteriosa in posizione ortostatica è correlata a quella in posizione supina, e che il 25% della varianza della caduta della pressione sistolica è data dalla pressione supina (42). Soggetti con pressione arteriosa in posizione supina elevata tendono ad avere una maggiore caduta pressoria nell'ortostatismo, quindi se la pressione arteriosa è >160 mmHg o <120 mmHg, l'effetto confondente della pressione basale deve essere tenuto in conto (falsi positivi con pressioni elevate e falsi negativi con pressioni basse) (42).

Raccomandazione

L'effetto confondente della pressione arteriosa sistolica in clinostatismo per valori >160 mmHg o <120 mmHg deve essere tenuto in conto nel valutare la risposta pressoria all'ortostatismo.

Esercizio fisico. L'esercizio fisico in acuto determina riduzione dell'attività vagale e aumento di quella simpatica. L'effetto sull'attività vagale persiste per molte ore, fino a 12, dopo un prolungato e vigoroso esercizio, dipendendo il tempo di recupero dalla *fitness* cardiorespiratoria dell'individuo (56).

Vi è evidenza controversa che nei soggetti sani, nei cardiopatici e nei diabetici l'esercizio fisico regolare sia associato ad aumento della variabilità della frequenza cardiaca, degli indici di attività vagale nel dominio del tempo e della frequenza, e della sensibilità del baroriflesso, e a riduzione dell'attività simpatica (57-61).

Raccomandazione

Invitare il paziente a evitare un esercizio fisico intenso nelle 24 ore precedenti i test cardiovascolari. L'attività fisica regolare può influenzare i test della frequenza cardiaca.

Consumi voluttuari: caffeina, alcol, fumo. La caffeina ha effetto simpaticomimetico ed è un noto agente pressorio utilizzato anche nel trattamento dell'ipotensione postprandiale (62, 63). L'uso cronico di caffeina determinerebbe incremento degli indici vagali di variabilità della frequenza cardiaca in soggetti sani e diabetici di tipo 1 (64). Non è comunque ben definito l'effetto acuto sui test in consumatori abituali e non abituali.

L'alcol determina aumento della frequenza cardiaca e piccolo precoce transitorio aumento della pressione arteriosa seguiti da ipotensione da vasodilatazione, in quanto esercita in acuto a livello muscolare un effetto vasocostrittore e a livello cutaneo un effetto vasodilatatore attraverso i suoi metaboliti (63).

Il fumo acutamente aumenta l'attività simpatica e i livelli di catecolamine, e deprime l'attività vagale (65).

Raccomandazione

Per quanto non sia ben definito l'effetto acuto del caffè in consumatori abituali e non abituali, si consiglia di richie-

dere l'astensione dall'assunzione di caffè almeno 2 ore prima dei test, così come l'astensione dal fumo e dall'alcol nelle ore immediatamente precedenti i test.

Pasto. L'ipotensione postprandiale è un fenomeno di rilievo negli anziani e nei soggetti con disfunzione autonoma, dalla patogenesi complessa e non del tutto nota con il contributo di alterazioni del controllo nervoso del flusso splancnico e del rilascio di ormoni gastrointestinali. In un piccolo gruppo di diabetici di tipo 2 di recente diagnosi e di soggetti sani si è osservato che un carico orale di glucosio induceva ipotensione postprandiale (caduta della pressione sistolica di almeno 20 mmHg) rispettivamente nel 44 e 33% dei casi e che l'entità della ipotensione postprandiale era correlata allo svuotamento gastrico (22). Il carico di glucosio è anche associato nei soggetti sani ad attivazione simpatica (66).

Raccomandazione

È consigliabile eseguire i test cardiovascolari a distanza di almeno 2 ore da un pasto leggero.

Fattori confondenti fisiopatologici

Obesità. La presenza di obesità morbigena è potenzialmente in grado di ridurre l'espansione toracica e attenuare i riflessi respiratori per motivi meccanici conseguenti ai depositi intratoracici di grasso (67).

Raccomandazione

La presenza di obesità morbigena può rappresentare un fattore interferente sulla risposta ai test.

Ipoglicemia e iperglicemia. L'ipoglicemia determina attivazione simpatica e allungamento dell'intervallo QT meno evidenti nei diabetici con NAD (68). L'iperglicemia acuta nei soggetti sani allunga l'intervallo QT e riduce la risposta al test dello squatting per possibile riduzione dell'attività del baroriflesso (69). Vi sono aneddotiche segnalazioni di disfunzione autonoma acuta in corso di chetoacidosi (70).

Raccomandazione

Evitare l'esecuzione dei test in presenza di ipoglicemia o marcata iperglicemia.

Insulina. L'insulina in acuto nei soggetti normali provoca vasodilatazione dose-dipendente ed endotelio-dipendente dei vasi periferici mediante il rilascio di ossido nitrico, ma nello stesso tempo determina sottrazione vagale e attivazione simpatica con meccanismo principalmente centrale e secondariamente mediato dal baroriflesso come effetto della vasodilatazione. A questo corrisponde una lieve riduzione della sola pressione arteriosa diastolica, aumento della frequenza cardiaca, della gittata cardiaca e sistolica e riduzione delle resistenze periferiche (71, 72). Invece nei pazienti disautonomici gravi l'insulina esercita un effetto ipotensivo, per l'assenza di significativa attivazione simpatica (43). Ne deriva un potenziale effetto interferente sul test dell'ipotensione ortostatica.

Raccomandazione

Esequire i test cardiovascolari a distanza di almeno 2 ore dall'iniezione di insuline ad azione rapida.

Malattie respiratorie. Ipossia e ipercapnia determinano in misura diversa attivazione simpatica e modulazione del baroriflesso. Una neuropatia autonoma subclinica caratterizzata da anormalità dei test della frequenza cardiaca è descritta nella broncopneumopatia cronica ostruttiva specie se associata ad ipossia e nelle forme medio-gravi (73-75).

Raccomandazione

Occorre cautela nell'interpretare i risultati dei test in presenza di broncopneumopatia cronica ostruttiva o insufficienza respiratoria.

Malattie cardiovascolari. Nei diabetici l'ipertensione si associa a maggiore prevalenza di test della frequenza cardiaca alterati, mentre l'ipertono simpatico tipico dell'ipertensione non è preservato (76).

È segnalato che la presenza di cardiopatia ischemica

in diabetici di tipo 2 con politerapia farmacologica aumenta la prevalenza di anormalità del test della respirazione profonda dal 19 al 48% (77). In un altro studio la presenza di cardiopatia ischemica, scompenso cardiaco o ipertensione in trattamento farmacologico, in soggetti con e senza diabete riduceva le risposte ai test della frequenza cardiaca e non della pressione arteriosa, ma solo in quelli con età ≤ 45 anni come se l'effetto dell'età fosse prevalente su quello delle patologie cardiovascolari e dei farmaci nei pazienti di età > 45 anni (78).

Raccomandazione

Occorre cautela nell'interpretare i risultati dei test in presenza di patologie cardiovascolari, in particolare nello scompenso cardiaco.

Farmaci interferenti. Molti farmaci antipertensivi o psicofarmaci frequentemente usati nei pazienti diabetici possono interferire con la funzione autonoma cardiovascolare e quindi potenzialmente con i test cardiovascolari, sia riducendo sia amplificando le risposte. L'effetto non è necessariamente classe-dipendente, ma può essere sia farmaco-specifico sia specifico per patologia. La dimostrazione esistente per molti farmaci di un'azione sulla variabilità spontanea della frequenza cardiaca (44) non implica necessariamente un'interferenza significativa sui test cardiovascolari e sono molto limitati i dati sugli effetti dei farmaci sui test cardiovascolari e nei pazienti diabetici (Tabella 5). Occorre anche ricordare il possibile assorbimento sistemico di farmaci somministrati per spray nasale o collirio.

È documentato che i β -bloccanti aumentano la variabilità della frequenza cardiaca nei soggetti sani, con infarto del miocardio, o scompenso cardiaco (96) e questo è considerato espressione di inibizione simpatica e attivazione vagale. Non avrebbero però effetto sostanziale sul test della respirazione profonda (10). Il metoprololo migliorerebbe gli indici nel dominio del tempo e della frequenza della variabilità della frequenza cardiaca marker di attività vagale in 20 diabetici di tipo 1 (84). Quindi i β -bloccanti oltre a ridurre la frequenza cardiaca di base modificano la bilancia simpato-vagale a favore del vago. I simpaticolitici periferici o centrali hanno maggiore interferenza sulla pressione arteriosa. Gli antiaritmici di classe 1C deprimono la variabilità della frequenza cardiaca (96). Per queste

Tabella 5 Farmaci interferenti su test della frequenza cardiaca e della pressione arteriosa

Classe	Farmaco	Effetto sui test FC	Effetto sui test PA
Diuretici	tiazidici-furosemide		↑ ipotensione ortostatica
	spironolattone	↑ HRV in popolazione generale (79) ↓ HRV in diabetici (80)	
β-bloccanti	atenololo	↓ LF-RR, ↑ HF-RR in popolazione generale (81)	
	bisoprololo	↑ HRV in popolazione generale (82)	
	metoprololo	↓ LF, ↑ HF in popolazione generale (83) ↑ HRV in diabetici (84)	
α-litici			↑ ipotensione ortostatica
Calcio-antagonisti	diltiazem	↑ HRV in popolazione generale e diabetici (79)	
	verapamil	↑ HRV in popolazione generale (79) Nessun effetto in diabetici (79)	
	nifedipina	Nessun effetto	
ACE-inibitori	captopril	↑ HRV in popolazione generale (85)	
	lisinopril	↑ HRV in popolazione generale (85)	
	trandolapril	↑ HRV in popolazione generale Nessun effetto sui test FC in diabetici (86)	
	enalapril	Nessun effetto (85)	
	quinapril	↑ HRV e ↑ HF in diabetici (85, 87) ↑ test FC in diabetici (88)	
Sartani	losartan	↑ HRV in popolazione generale (79) ↑ test FC in diabetici controverso (79, 88)	
	eprosartan	↓ HRV in popolazione generale (79)	
Digitale	digossina	↑ HRV in popolazione generale	
Psicofarmaci	benzodiazepine midazolam, diazepam	↓ HRV in popolazione generale (89)	
	lorazepam	↓ HF-RR in popolazione generale controverso (89, 90)	
	alprazolam	↑ HF-RR in popolazione generale (91)	↓ MF-PA in popolazione generale (91)
	antidepressivi triciclici (amitriptilina > imipramina, nortriptilina > desipramina, doxepina > fluvoxamina)	↓ HRV, ↓ HF-RR, ↓ test FC in popolazione generale (92, 93)	↑ ipotensione ortostatica
	carbamazepina	↓ HRV in epilessia (94)	
Acido acetilsalicilico		↑ HF-RR, ↓ LF-RR in popolazione generale (95)	

FC: frequenza cardiaca, PA: pressione arteriosa, HRV: variabilità della frequenza cardiaca, HF-RR: componente spettrale ad alta frequenza della HRV, LF-RR: componente spettrale a bassa frequenza della HRV, MF-PA: componente spettrale a media frequenza della PA

premesse non ci si dovrebbe attendere dai β -bloccanti un'interferenza inibitoria sui test della frequenza cardiaca, ma l'uso degli α -litici potrebbe determinare accentuazione dell'ipotensione ortostatica.

Tra i calcio-antagonisti i non diidropiridinici, diltiazem e verapamil, riducono l'attività simpatica cardiaca negli ipertesi e nei pazienti con angina stabile o nel postinfarto, quest'ultimo effetto solo nei non diabetici (97), mentre i diidropiridinici come la nifedipina non avrebbero effetto (79).

Vi è evidenza di una possibile modulazione positiva sulla variabilità della frequenza cardiaca degli ACE-inibitori, che riguarda captopril, lisinopril, quinapril e trandolapril, ma non enalapril (85, 98, 99). Sono controversi i dati di un effetto terapeutico degli ACE-inibitori sulla NAD (85, 86, 88). Ancora più preliminari e controversi sono i dati relativi a un'influenza dei sartani sul controllo nervoso cardiovascolare nella popolazione generale e nei diabetici (79, 88). Anche in questo caso l'interferenza se pur esistente non si eserciterebbe in senso inibitorio.

I diuretici favorendo una deplezione di volume sono potenti interferenti sul test dell'ipotensione ortostatica. Lo spironolattone pur avendo un effetto di incremento della variabilità della frequenza cardiaca e della sensibilità del baroriflesso in soggetti normali e con scompenso cardiaco (79), in 42 diabetici di tipo 2 avrebbe avuto un lieve effetto di riduzione degli indici vagali di variabilità della frequenza cardiaca (80).

La digitale determinerebbe incremento degli indici vagali nel dominio del tempo della variabilità della frequenza cardiaca senza modificare la frequenza cardiaca e la risposta al *tilt test* (99).

L'acido acetilsalicilico se da una parte potenzierebbe la risposta simpatoadrenergica alla ipoglicemia nei soggetti sani (100), dall'altra svolgerebbe un effetto inibente sull'attività simpatica e favorente quella vagale (95).

Tra gli psicofarmaci sono descritti effetti anticolinergici e antiadrenergici per gli antidepressivi triciclici, e per i sedativi clorpromazina e tioridazina, effetti noradrenergici per la venlafaxina, il trazodone, e la mirtazapina (101). Numerose osservazioni documentano per gli antidepressivi triciclici riduzione della variabilità della frequenza cardiaca, degli indici vagali nel dominio del tempo e della frequenza della variazione della frequenza cardiaca, e anche delle risposte ai test cardiovascolari (92). Minore o nessuna interferenza è segnalata invece per gli antidepressivi serotoninergici come la paroxetina o il citalopram. Vi è isolata segna-

lazione che la carbamazepina riduca la variabilità della frequenza cardiaca (94) con incremento notturno dell'attività simpatica dopo sospensione rapida (102). Altri anticonvulsivanti e il tramadolo non avrebbero invece significativi effetti (101). È segnalato in maniera controversa che le benzodiazepine come il midazolam, diazepam e lorazepam producano un'attenuazione del tono vagale interagendo a livello centrale con i recettori GABA (acido γ -amminobutirrico) (89, 90), mentre per l'alprazolam è descritto un effetto di inibizione del tono simpatico (91). Quindi per molti psicofarmaci, in particolare neurolettici maggiori e antidepressivi triciclici, è possibile una riduzione delle risposte della frequenza cardiaca, oltre al noto effetto sulla risposta all'ortostatismo della pressione arteriosa, dovuto per gli antidepressivi triciclici ad antagonismo con i recettori α_1 -adrenergici.

Per quanto nel singolo paziente non sia ben prevedibile l'effetto interferente di un farmaco sui test cardiovascolari e quindi sia difficile valutare l'affidabilità dei test eseguiti durante trattamento farmacologico, qualora non sia praticabile un *wash-out* del farmaco, è da ritenere che i diuretici, i simpaticolitici e gli psicofarmaci, in particolare gli antidepressivi triciclici, siano presumibilmente più confondenti, potendo determinare risposte falsamente positive in particolare sui test ortostatici.

Raccomandazione

Eseguire prima dei test cardiovascolari un adeguato wash-out dei farmaci potenzialmente interferenti, in particolare diuretici, simpaticolitici e psicofarmaci. Qualora questo non sia possibile, usare cautela nell'interpretazione dei risultati. In conclusione, in alcuni casi può diventare difficile l'attribuzione di risposte anormali a patologie cardiovascolari presenti, ai farmaci assunti, o alla NAD per sé. Comunque, visto il significato prognostico della NAD, è tuttavia utile valutare la presenza di disfunzione autonoma in questi pazienti.

Requisiti richiesti per i sistemi computerizzati per l'esecuzione e valutazione dei test cardiovascolari

Già negli anni '90 la diffusione dell'uso dei test cardiovascolari nella diagnostica routinaria delle disfunzioni autonome ha posto la necessità di passare da una lettura manuale del tracciato elettrocardiografico su

supporto cartaceo, indaginosa e soggetta a errori, all'utilizzo di sistemi computerizzati.

Dopo le difficoltà iniziali legate soprattutto alle consistenti modificazioni dei parametri del segnale elettrocardiografico che avvengono durante i test (ampiezza, asse, linea isoelettrica) e alle possibili interferenze, che rendevano necessario controllare visivamente e manualmente l'operato del computer, si è giunti a sviluppare software sempre più sofisticati e validati, che consentono l'acquisizione del segnale elettrocardiografico e la sua elaborazione matematica con buona affidabilità e scarso margine di errore.

Tuttavia, vi è una grande eterogeneità, anche in termini di affidabilità, tra i software disponibili, ed è difficile esprimere un giudizio su di essi in maniera analitica senza averli testati direttamente. Si è quindi preferito, con gli utili suggerimenti di K. Thomaseth (CNR, Padova), fornire i requisiti fondamentali di sistema rispetto ai quali verificare l'affidabilità del sistema prescelto.

Requisiti generali del software

Innanzitutto il software dovrebbe aderire con precisione ai protocolli fissati di esecuzione dei test, anche riguardo alla temporizzazione delle varie fasi di un test, e consentire la verifica immediata della corretta esecuzione del test elaborando in tempo reale i parametri richiesti per il calcolo degli indici. Requisito primario è quindi quello di fornire tutte le informazioni utili perché il medico che deve certificare la diagnosi possa controllare la correttezza dell'esecuzione e la validità dell'esito dei test.

Componenti del sistema

Un ideale sistema computerizzato dovrebbe generalmente comprendere le seguenti componenti:

1. una strumentazione biomedica (idealmente telemetrica) per l'acquisizione continua e visibile in tempo reale su monitor dei parametri elettrofisiologici quali l'elettrocardiogramma e, opzionalmente la pressione arteriosa istantanea, il respiro e altri segnali utili come il flusso ematico di arterie periferiche e microcircolo;
2. un adeguato dispositivo di interfacciamento tra strumentazione e computer per acquisire simultaneamente in forma digitale i segnali fisiologici;
3. un computer con software dedicato per automatizzare l'esecuzione, la valutazione e la memorizzazione dei test cardiovascolari;

4. i dispositivi necessari per l'esecuzione dei test, quali il manometro dedicato per la manovra di Valsalva, opzionalmente il *tilt table* e il dinamometro per il test della contrazione muscolare isometrica, che possono eventualmente essere interfacciati con il computer per la verifica automatica dei parametri richiesti.

Requisiti delle componenti del sistema

1. L'acquisizione elettrocardiografica dovrebbe idealmente consistere in due derivazioni ECG per garantire un riconoscimento automatico dei complessi QRS più affidabile rispetto a una singola traccia, così da minimizzare possibili artefatti determinati da alterazioni dello zero elettrico e disturbi ad alta frequenza, dovuti spesso a movimenti durante le prove da sforzo. Inoltre, la soppressione di tali artefatti a bassa e alta frequenza deve avvenire con opportuni filtri passa banda sia a livello di elettrocardiografo sia, e soprattutto, a livello di software. Non sono quindi adatti elettrocardiografi sofisticati di tipo diagnostico, per esempio a 12 canali, che con la loro ampia banda passante risentono troppo di disturbi che possono saturare gli amplificatori dei segnali. Per quel che riguarda gli strumenti di misura di altri parametri fisiologici, sono richieste caratteristiche di robustezza analoghe, quali il metodo impedenziometrico per la misura del respiro e una affidabile rappresentazione dell'onda sfigmica per la misura della pressione arteriosa.
2. I dispositivi di acquisizione dei segnali, i cosiddetti convertitori analogico-digitali (A/D), dovrebbero soddisfare i seguenti requisiti tecnici:
 - per la parte analogica e per ciascun canale indipendentemente, ingresso differenziale, amplificatore a guadagno variabile e filtro analogico *anti-aliasing*;
 - per la parte digitale, convertitore A/D di almeno 12 bit e frequenza di campionamento superiore a 200 Hz per canale, per esempio, acquisendo 4 segnali (in *round robin*) la frequenza di campionamento deve essere di almeno 800 Hz.
3. Il computer e il software dovrebbero consentire che:
 - la corretta acquisizione dei segnali fisiologici originali (ECG, pressione, flussi ecc.) possa essere verificabile ispezionando gli andamenti temporali dei dati con visualizzazione in tempo reale sul monitor del computer ed eventualmente a posteriori con stampa su carta;
 - la corretta identificazione dei segnali dedotti

(onda e picco R del complesso QRS, picco e fine dell'onda T, pressione sistolica e diastolica di ciascun battito, ecc.) sia verificabile con marcatori riportati direttamente sui suddetti grafici;

- la successione degli intervalli RR, ed eventualmente di altri segnali dedotti, sia ispezionabile in tempo reale durante i test in modo da permettere l'interruzione e la ripetizione di un test in caso di problemi temporanei, per esempio artefatti, cattiva esecuzione della manovra;
- la temporizzazione dei test, fornita dal computer, sia sincronizzata con l'acquisizione e memorizzazione dei segnali diretti e dedotti e che gli intervalli RR utilizzati per il calcolo degli indici dei test, per esempio intervallo RR minimo/massimo durante/dopo lo sforzo della manovra di Valsalva, siano riportati graficamente sul tacogramma e i loro valori indicati alla fine dei test;
- sia possibile modificare manualmente la scelta degli intervalli RR utilizzati per il calcolo degli indici nel caso in cui non venga correttamente riconosciuto dal software un complesso QRS alterando il risultato del test.

Raccomandazione

Controllare che i sistemi computerizzati per l'esecuzione e l'analisi dei test cardiovascolari rispondano ai requisiti tecnici raccomandati. Richiedere che i requisiti tecnici siano ben esplicitati nel manuale d'uso del sistema.

Esecuzione e interpretazione dei test cardiovascolari

Ragioni per la diagnosi di neuropatia autonoma diabetica

Le ragioni per eseguire la diagnosi di NAD sono state di recente ribadite dall'ADA (12, 15) nel modo seguente:

1. diagnosi precoce e tempestivi interventi diagnostici e terapeutici
2. diagnosi differenziale e attribuzione di sintomi suggestivi di disfunzione autonoma, come disfunzione erettile, sintomi di intolleranza ortostatica e sintomi gastrointestinali
3. per l'impatto prognostico motivazione del medico e del paziente a ricercare uno stretto controllo glicemico, a mettere in atto misure farmacologiche e non

per la correzione dei fattori di rischio cardiovascolare e a usare eventuali terapie specifiche per la NAD

4. nella programmazione di esercizio fisico di moderata-alta intensità (103).

Raccomandazione

È opportuno diagnosticare la NAD per identificare correttamente i quadri clinici e attribuire eventuali sintomi a disfunzione autonoma, e porre in atto terapie sintomatiche, per motivare a strategie terapeutiche intensive di correzione dell'iperglicemia e dei fattori di rischio cardiovascolare, e per trarne indicazioni per affrontare alcuni aspetti della gestione terapeutica come il controllo pressorio o i programmi di attività fisica.

Indicazioni alla diagnosi di neuropatia autonoma diabetica: i pazienti candidati e quando

Per quanto sia documentata una relazione tra NAD e durata di malattia, vi è evidenza di presenza di NAD anche alla diagnosi sia nel diabete di tipo 1 che di tipo 2 (5-7), e di presenza di NAD anche in età giovanile o in età avanzata con breve storia di malattia. Inoltre una NAD sub-clinica può essere rivelata da test di funzione autonoma anche precocemente (8). D'altra parte è ben documentata l'associazione tra NAD e, rispettivamente, controllo glicemico, fattori di rischio cardiovascolare e altre complicanze del diabete, come retinopatia e nefropatia (8, 9, 12, 104). Sono stati quindi individuati i pazienti candidati alla diagnosi di NAD (15), come indicato nella seguente Raccomandazione.

Raccomandazione

La diagnosi di NAD dovrebbe essere eseguita

- nei diabetici di tipo 2 alla diagnosi di diabete
- nei diabetici di tipo 1 a 5 anni dalla diagnosi di diabete
- indipendentemente dalla durata di diabete nei diabetici con sintomi suggestivi di disfunzione autonoma
- nei diabetici avviati a programmi di attività fisica di intensità moderata-alta, specie in presenza di alto rischio cardiovascolare
- nei diabetici con storia di cattivo controllo glicemico, alto rischio cardiovascolare e complicanze microangiopatiche, specie se avviati a interventi chirurgici maggiori.

Caratteristiche diagnostiche dei test cardiovascolari

I test cardiovascolari originariamente introdotti per la diagnosi e il monitoraggio della NAD (37) sono i test della variazione della frequenza cardiaca nella respirazione profonda, nella manovra di Valsalva e nell'ortostatismo, e i test della variazione della pressione arteriosa nell'ortostatismo (ipotensione ortostatica) e nella contrazione muscolare isometrica prolungata. I primi sono considerati indici prevalentemente di funzione parasimpatica, quindi "cardiovagali", i secondi di quella simpatica e quindi "adrenergici" (17, 19).

Per le loro caratteristiche di non invasività, sicurezza, rilevanza clinica (correlano con i test di funzione nervosa somatica e hanno valore prognostico), facilità di esecuzione, sensibilità, specificità, riproducibilità e standardizzazione sono considerati misure consolidate di funzione autonoma con una evidenza di alta qualità (classe I e II) e forza (B) (19). Il test della contrazione muscolare isometrica prolungata presenta invece limitata sensibilità, specificità (33) e riproducibilità per cui viene considerato un test utilizzabile solo per scopi di ricerca (19). Il test dell'ipotensione ortostatica, che resta quindi l'unico adrenergico, è considerato poco sensibile (27) e molto specifico, ed è soggetto a molteplici interferenze di farmaci e condizioni patologiche.

Nessuno dei test della frequenza cardiaca mostra caratteristiche di sensibilità, specificità e riproducibilità nettamente superiori agli altri (12).

Da casistiche di pazienti diabetici degli estensori di queste Raccomandazioni risulta che i test dell'ortostatismo e della manovra di Valsalva hanno una sensibilità lievemente superiore al test della respirazione profonda (valori da 80 a 91% per i primi 2 test rispetto a valori da 79 a 83% per il test della respirazione profonda), mentre i dati sulla specificità suggerirebbero in maniera controversa una lieve superiorità della manovra di Valsalva. Si conferma inoltre la bassa sensibilità e alta specificità del test dell'ipotensione ortostatica.

Dati di riproducibilità indicano nei soggetti normali un coefficiente di variazione dal 6 all'8,9% per il rapporto E/I, dall'8 al 15,4% per il Valsalva *ratio* e dal 5,3 al 9% per il rapporto 30:15 (45, 50), mentre nei diabetici un coefficiente di variazione di 5,3 e 6,8% per il rapporto E/I (50, 105) e di 10,3 e 10,5% per il Valsalva *ratio* (50, 106).

Raccomandazione

Per le loro caratteristiche di sensibilità, specificità, riproducibilità, facilità di esecuzione e standardizzazione i test cardiovascolari della respirazione profonda, dell'ortostatismo, della manovra di Valsalva e dell'ipotensione ortostatica sono misure consolidate di funzione autonoma. Non vi è netta evidenza di una superiorità diagnostica di un test di frequenza cardiaca sugli altri.

Sicurezza dei test cardiovascolari

I test cardiovascolari hanno un alto rapporto valore/rischio. La manovra di Valsalva comporta un aumento della pressione intratoracica, intraoculare (di 7,9 mmHg) (107) e intracranica e quindi può associarsi a un piccolo rischio teorico di emorragia intraoculare o dislocazione di lente (19). Per questo motivo è entrata nella pratica la cautela di evitare l'esecuzione della manovra di Valsalva in pazienti con retinopatia proliferante e rischio di emorragia retinica o con ipertensione severa non controllata, per quanto nella vita quotidiana possano realizzarsi condizioni simili alla manovra di Valsalva. Comunque, in circa 100 studi pubblicati riguardanti 4000 casi, non sono state segnalate complicanze con sequele. Nello studio clinico *Diabetes Control and Complications Trial*, 1441 pazienti per 6,5 anni (108) e nel *Rochester Diabetic Study* 880 pazienti per 8 anni, sono stati seguiti periodicamente con i test cardiovascolari senza complicanze. Su 20.000 test cardiovascolari eseguiti in un laboratorio americano non si sono registrate complicanze (19).

Raccomandazione

I test cardiovascolari sono uno strumento diagnostico sicuro esente da complicanze.

Razionale della batteria di test

Si ritiene sia semplicistico considerare che un singolo test cardiovascolare possa valutare globalmente la funzione autonoma (19). Inoltre, per quanto i 3 test basati sulla frequenza cardiaca esplorino soprattutto la funzione cardiovagale, le vie nervose e i meccanismi riflessi coinvolti non sono identici, con un contributo dell'attività simpatica e del baroriflesso alle variazioni riflesse della frequenza cardiaca nel test dell'ortostati-

simo e della manovra di Valsalva. Non vi sono evidenze che qualcuno dei 3 test della frequenza cardiaca possa vicariare gli altri 2 test, o che abbia una netta superiorità per accuratezza diagnostica tanto da poter essere usato da solo. La definizione diagnostica della NAD basata su più test riduce la probabilità di falsi positivi, considerando che i limiti inferiori di normalità dei test sono posti intorno a un prefissato percentile (1°, 2,5°, 5°) della distribuzione nella popolazione normale di controllo e che quindi valori 'anormali' possono riscontrarsi anche in soggetti normali. Nelle linee guida disponibili è ribadita la necessità di usare più test sia di funzione vagale sia simpatica (1, 15, 17).

Raccomandazione

Per la diagnosi della NAD e il suo monitoraggio è richiesto l'uso di una batteria di test indipendenti di funzione parasimpatica e simpatica.

Requisiti per la diagnosi di neuropatia autonoma diabetica

Per alcuni Autori l'anormalità anche di un solo test della frequenza cardiaca su 2 o 3 eseguiti è requisito sufficiente per ritenere documentata la presenza di NAD precoce (12, 15, 17). La *Consensus di San Antonio* comunque ha anche precisato che per stabilire la presenza di NAD è desiderabile la presenza di anormalità in più di un test in più di una occasione (17). Ziegler et al. (3, 33) hanno proposto come requisito per la diagnosi di NAD definita e di NAD borderline la presenza di anormalità rispettivamente in almeno 3 (definita) e 2 (borderline) su 7 misure di funzione autonoma cardiovascolare che includevano oltre ai 5 test cardiovascolari classici altri indici di variabilità dell'intervallo RR nel dominio del tempo e della frequenza.

È stato anche utilizzato come metodo per valutare l'anormalità dei test cardiovascolari lo score autonomico ottenuto dalla somma dei punteggi dati ai test in base al loro risultato: normale = 0, borderline = 1 o patologico = 2, e un valore di score autonomico di 5/10 per la classica batteria di 5 test è stato considerato *cut-off* diagnostico per NAD (109).

Nella meta-analisi di Maser et al. (110) sulla associazione tra NAD e mortalità, la predittività sulla mortalità della NAD variava in relazione alla definizione di NAD in base a un solo test patologico o a 2 o più test,

con un rischio relativo rispettivamente di 1,2 e 3,45, suggerendo che solo una NAD certa ha significato prognostico negativo e che per la diagnosi di NAD certa occorre più di un test anormale.

Raccomandazione

Alla luce delle evidenze disponibili e del parere degli esperti, si ritiene che requisito sufficiente per la diagnosi di NAD sia la presenza di almeno 2 test della frequenza cardiaca patologici, mentre la presenza di un solo test patologico configura una condizione di NAD precoce o dubbia da confermare nel tempo, e la presenza di ipotensione ortostatica una condizione di NAD avanzata o grave.

Stadiazione della neuropatia autonoma diabetica

Per quanto i test della frequenza cardiaca siano compromessi più precocemente di quelli della pressione arteriosa e le manifestazioni cliniche da disfunzione simpatica siano tardive, visto che il test dell'ipotensione ortostatica (l'unico di funzione simpatica correntemente utilizzato) è poco sensibile, si ritiene sia più corretta una stadiazione che parli di progressione della NAD da impegno precoce a impegno avanzato piuttosto che di successione da neuropatia parasimpatica a simpatica (12, 111, 112).

Se è vero che il test dell'ipotensione ortostatica è poco sensibile e molto specifico e quindi solitamente la sua anormalità è meno frequente e interviene dopo quella dei test di frequenza cardiaca, non è altrettanto netta una gerarchia cronologica tra i test di frequenza cardiaca. La *Consensus di San Antonio* ha proposto una stadiazione della NAD basata sull'anormalità precoce del test della respirazione profonda (stadio precoce), sull'anormalità della manovra di Valsalva in aggiunta al test della respirazione profonda (stadio intermedio) e infine sulla presenza di ipotensione ortostatica (stadio severo) (17). Nella *Technical Review* dell'ADA sulla NAD (12) rispetto alla formulazione della *Consensus* viene proposta la manovra di Valsalva come il test migliore per monitorare la progressione della NAD. Va precisato che Ewing aveva originariamente proposto una classificazione in compromissione precoce per un solo test di frequenza cardiaca anormale o 2 borderline, compromissione definita per 2 o più test di frequenza cardiaca anormali e compromissione severa per l'ulteriore presenza di ipotensione ortostatica (37). Il sistema dello

score dei test (109) ha il vantaggio sia di quantificare la progressione della NAD sia di consentire una valutazione quantitativa sintetica della batteria dei test.

Va ancora precisato che dalla revisione delle casistiche di pazienti diabetici degli estensori di queste Raccomandazioni, non risulta una chiara cronologia di anomalie dei test di frequenza cardiaca, mentre si conferma la comparsa tardiva dell'ipotensione ortostatica.

In particolare, non risulta una precocità di alterazione del test della respirazione profonda rispetto al test dell'ortostatismo e della manovra di Valsalva. A supporto di questo vi sono le osservazioni di una maggiore prevalenza di anomalie del Valsalva ratio e del rapporto 30:15 rispetto al rapporto E/I (rispettivamente 34,8 e 44,5% vs 27,8%) (3) o di una sostanziale uguaglianza di prevalenza di anomalie tra rapporto 30:15 e rapporto E/I (29,4 e 23,8%, rispettivamente) (113), confermate da quelle delle casistiche degli estensori di queste Raccomandazioni (prevalenza di anomalie da 21 a 27% per E/I, da 20 a 35% per 30:15, da 20 a 38% per Valsalva *ratio*).

Raccomandazione

La stadiazione della NAD basata sulla batteria dei test cardiovascolari permette di identificare il passaggio da una compromissione precoce a una compromissione avanzata.

Periodicità della esecuzione dei test cardiovascolari

L'esecuzione precoce dei test cardiovascolari consente una valutazione basale con cui confrontare i test eseguiti a intervalli successivi (15).

Se la valutazione fosse negativa sarebbe necessario ripetere i test cardiovascolari annualmente (15).

Può essere utile anche in presenza di NAD già accertata, monitorare la sua progressione con i test cardiovascolari, in particolare identificare la comparsa di ipotensione ortostatica.

Raccomandazione

Parere degli esperti è che in presenza di alterazione dei test cardiovascolari nella valutazione basale, sia opportuna la ripetizione dei test a cadenza annuale per conferma della diagnosi e valutazione della progressione della NAD.

Parere degli esperti è che pur in assenza di alterazioni dei test cardiovascolari sia opportuna la loro ripetizione a cadenza annuale nei diabetici con storia di cattivo controllo glicemico, alto rischio cardiovascolare e complicanze microangiopatiche, mentre una periodicità con intervallo più lungo è indicata negli altri.

Raccomandazioni finali

Premessa

La NAD è una complicanza frequente e precoce del diabete, gravata dalle disabilitanti ricadute cliniche delle sue forme sintomatiche e da un rischio aumentato di morbilità e mortalità cardiovascolare e di complicanze anestesiológicas nel perioperatorio. Si può quindi considerare indicatore di rischio e potenziale promotore di morbilità e mortalità.

Raccomandazione 1

I sintomi autonomici sono aspecifici e non consentono di porre diagnosi di NAD. Nondimeno, sono causa di morbilità e vanno ricercati nel singolo paziente per mettere in atto le indagini necessarie a una diagnosi differenziale. Pertanto si pone necessità di completamento diagnostico con i test cardiovascolari.

Raccomandazione 2

I test cardiovascolari basati sulla variazione della frequenza cardiaca nella respirazione profonda, nel passaggio dal clino- all'ortostatismo e nella manovra di Valsalva, e sulla variazione della pressione arteriosa nel passaggio dal clino- all'ortostatismo costituiscono parte essenziale e insostituibile della diagnosi di NAD. La misurazione della pressione arteriosa in clino- e ortostatismo dovrebbe essere effettuata in tutti i pazienti diabetici a intervalli almeno annuali, indipendentemente dal programma di screening e follow-up della NAD.

Raccomandazione 3

Altri test della frequenza cardiaca e della pressione arteriosa, pur esplorando aspetti del controllo nervoso cardiovascolare in maniera peculiare rispetto a quelli tradizionali, non sono inseriti tra i test cardiovascolari raccomandati per la diagnosi della NAD.

Raccomandazione 4

Assumere le modalità di esecuzione e analisi dei test proposte da queste Raccomandazioni e verificare che il software eventualmente utilizzato adotti le suddette modalità.

Raccomandazione 5

- L'affidabilità dei test cardiovascolari dipende dalla standardizzazione della metodica e dall'esclusione di fattori confondenti.
È necessario istruire e familiarizzare il paziente al test per ottenere uno stimolo adeguato.
- Per l'interpretazione dei risultati dei test cardiovascolari basati sulla frequenza cardiaca si raccomanda di utilizzare valori normativi di riferimento per fasce di età.
- I dati disponibili non indicano la necessità di applicare valori normativi diversi per sesso.
- È necessario istruire accuratamente il paziente ad eseguire respiri profondi a 6 respiri/minuto durante il test della respirazione profonda e richiedergli di evitare respiri profondi o irregolari dopo la manovra di Valsalva e dopo il passaggio all'ortostatismo. Verificare che i test siano eseguiti correttamente e dubitare dell'affidabilità di un risultato marcatamente discordante dagli altri.
- È preferibile eseguire il test della respirazione profonda in posizione indifferentemente supina o seduta e quello della manovra di Valsalva in posizione seduta, e consentire una pausa di riposo in posizione supina di almeno 2 minuti prima del test dell'ortostatismo.
- Per quanto l'entità della risposta alla respirazione profonda, quando espressa come rapporto E/I, e all'ortostatismo sia lievemente influenzata negativamente dalla frequenza cardiaca a riposo, nessuna correzione è richiesta per i valori di frequenza cardiaca a riposo. Cautela nell'interpretazione va esercitata in presenza di frequenza cardiaca a riposo >100 bpm. Alterazioni del ritmo cardiaco precludono l'esecuzione dei test della frequenza cardiaca.
- L'effetto confondente della pressione arteriosa sistolica in clinostatismo per valori >160 mmHg o <120 mmHg deve essere tenuto in conto nel valutare la risposta pressoria all'ortostatismo.
- Invitare il paziente a evitare un esercizio fisico intenso nelle 24 ore precedenti i test cardiovascolari. L'attività fisica regolare può influenzare i test della frequenza cardiaca.

- Per quanto non sia ben definito l'effetto acuto del caffè in consumatori abituali e non abituali, si consiglia di richiedere l'astensione dall'assunzione di caffè almeno 2 ore prima dei test, così come l'astensione dal fumo e dall'alcol nelle ore immediatamente precedenti i test.
- È consigliabile eseguire i test cardiovascolari a distanza di almeno 2 ore da un pasto leggero.
- La presenza di obesità morbigena può rappresentare un fattore interferente sulla risposta ai test.
- Evitare l'esecuzione dei test in presenza di ipoglicemia o marcata iperglicemia.
- Eseguire i test cardiovascolari a distanza di almeno 2 ore dall'iniezione di insuline ad azione rapida.
- Occorre cautela nell'interpretare i risultati dei test in presenza di broncopneumopatia cronica ostruttiva o insufficienza respiratoria.
- Occorre cautela nell'interpretare i risultati dei test in presenza di patologie cardiovascolari, in particolare nello scompenso cardiaco.
- Eseguire prima dei test cardiovascolari un adeguato *wash-out* dei farmaci potenzialmente interferenti, in particolare diuretici, simpaticolitici e psicofarmaci. Qualora questo non sia possibile, usare cautela nell'interpretazione dei risultati.
- In conclusione, in alcuni casi può diventare difficile l'attribuzione di risposte anormali a patologie cardiovascolari presenti, ai farmaci assunti, o alla NAD per sé.
Comunque, visto il significato prognostico della NAD, è tuttavia utile valutare la presenza di disfunzione autonoma in questi pazienti.

Raccomandazione 6

Controllare che i sistemi computerizzati per l'esecuzione e l'analisi dei test cardiovascolari rispondano ai requisiti tecnici raccomandati. Richiedere che i requisiti tecnici siano ben esplicitati nel manuale d'uso del sistema.

Raccomandazione 7

È opportuno diagnosticare la NAD per identificare correttamente i quadri clinici e attribuire eventuali sintomi a disfunzione autonomia, e porre in atto terapie sintomatiche, per motivare a strategie terapeutiche intensive di correzione dell'iperglicemia e dei fattori di rischio cardiovascolare, e per trarne indicazioni per affrontare alcuni aspetti della gestione terapeutica come il controllo pressorio o i programmi di attività fisica.

Raccomandazione 8

La diagnosi di NAD dovrebbe essere eseguita

- nei diabetici di tipo 2 alla diagnosi di diabete
- nei diabetici di tipo 1 a 5 anni dalla diagnosi di diabete
- indipendentemente dalla durata di diabete nei diabetici con sintomi suggestivi di disfunzione autonoma
- nei diabetici avviati a programmi di attività fisica di intensità moderata-alta, specie in presenza di alto rischio cardiovascolare
- nei diabetici con storia di cattivo controllo glicemico, alto rischio cardiovascolare e complicanze microangiopatiche, specie se avviati a interventi chirurgici maggiori.

Raccomandazione 9

Per le loro caratteristiche di sensibilità, specificità, riproducibilità, facilità di esecuzione e standardizzazione i test cardiovascolari della respirazione profonda, dell'ortostatismo, della manovra di Valsalva e dell'ipotensione ortostatica sono misure consolidate di funzione autonoma. Non vi è netta evidenza di una superiorità diagnostica di un test di frequenza cardiaca sugli altri.

Raccomandazione 10

I test cardiovascolari sono uno strumento diagnostico sicuro esente da complicanze.

Raccomandazione 11

Per la diagnosi della NAD e il suo monitoraggio è

richiesto l'uso di una batteria di test indipendenti di funzione parasimpatica e simpatica.

Raccomandazione 12

Alla luce delle evidenze disponibili e del parere degli esperti, si ritiene che requisito sufficiente per la diagnosi di NAD sia la presenza di almeno 2 test della frequenza cardiaca patologici, mentre la presenza di un solo test patologico configura una condizione di NAD precoce o dubbia da confermare nel tempo, e la presenza di ipotensione ortostatica una condizione di NAD avanzata o grave.

Raccomandazione 13

La stadiazione della NAD basata sulla batteria dei test cardiovascolari permette di identificare il passaggio da una compromissione precoce a una compromissione avanzata.

Raccomandazione 14

Parere degli esperti è che in presenza di alterazione dei test cardiovascolari nella valutazione basale, sia opportuna la ripetizione dei test a cadenza annuale per conferma della diagnosi e valutazione della progressione della NAD.

Parere degli esperti è che pur in assenza di alterazioni dei test cardiovascolari sia opportuna la loro ripetizione a cadenza annuale nei diabetici con storia di cattivo controllo glicemico, alto rischio cardiovascolare e complicanze microangiopatiche, mentre una periodicità con intervallo più lungo è indicata negli altri.

Il documento di Raccomandazioni ha ricevuto l'endorsement da parte dell'Associazione Italiana per lo Studio del Sistema Neurovegetativo (AINV)

Bibliografia

1. Kahn R. Proceedings of a consensus development conference on standardized measures in diabetic neuropathy. *Diabetes Care* 15: 1080-1103, 1992.
2. Neil HA, Thompson AV, John S, et al. Diabetic autonomic neuropathy: The prevalence of impaired heart rate variability in a geographically defined population. *Diab Metab* 6: 20-24, 1989.
3. Ziegler D, Gries FA, Mühlens H, et al. Prevalence and clinical correlates of cardiovascular autonomic and peripheral diabetic neuropathy in patients attending diabetes centers. The Diacan Multicenter Study Group. *Diab Metab* 19: 143-151, 1993.
4. Stephenson J, Fuller JH, EURODIAB IDDM Complications Study Group. Microvascular and acute complications in IDDM patients: The EURODIAB IDDM Complications Study. *Diabetologia* 37: 278-285, 1994.
5. Lehtinen JM, Uusitupa M, Siitonen O, et al. Prevalence of neuropathy in newly diagnosed NIDDM and nondiabetic control subjects. *Diabetes* 38: 1307-1313, 1989.
6. Ratzmann KP, Raschke M, Gander I, et al. Prevalence of peripheral and autonomic neuropathy in newly diagnosed type II (noninsulin-dependent) diabetes. *J Diabet Complications* 5: 1-5, 1991.
7. Ziegler D, Dannehl K, Volksw D, et al. Prevalence of cardiova-

- scular autonomic dysfunction assessed by spectral analysis and standard tests of heart-rate variation in newly diagnosed IDDM patients. *Diabetes Care* 15: 908-911, 1992.
8. Shaw JE, Zimmet PZ, Gries FA, et al. Epidemiology of diabetic neuropathy. In: *Textbook of diabetic neuropathy*. Gries FA, Cameron NE, Low PA, Ziegler D (Eds), Thieme, Stuttgart, New York, pp. 64-82, 2003.
 9. Witte DR, Tesfaye S, Chaturvedi N, et al; EURODIAB Prospective Complications Study Group. Risk factors for cardiac autonomic neuropathy in type 1 diabetes mellitus. *Diabetologia* 48: 164-167, 2005.
 10. Pfeifer M. Cardiovascular assessment. In: *Diabetic neuropathy*. Dyck PJ, Thomas PK (Eds). WB Saunders Company, 2nd Edition, Philadelphia, pp. 171-183, 1999.
 11. Töyry JP, Niskanen LK, Mantysaari MJ, et al. Occurrence, predictors, and clinical significance of autonomic neuropathy in NIDDM. Ten-year follow-up from the diagnosis. *Diabetes* 45: 308-315, 1996.
 12. Vinik AI, Maser RE, Mitchell BD, et al. Diabetic autonomic neuropathy. *Diabetes Care* 26: 1553-1579, 2003.
 13. Burgos LG, Ebert TJ, Asiddao C, et al. Increased intraoperative cardiovascular morbidity in diabetics with autonomic neuropathy. *Anesthesiology* 70: 591-597, 1989.
 14. Linstedt U, Jaeger H, Petry A. The neuropathy of the autonomic nervous system. An additional anesthetic risk in diabetes mellitus. *Anaesthesist* 42: 521-527, 1993.
 15. Boulton AJ, Vinik AI, Arezzo JC, et al; American Diabetes Association. Diabetic neuropathies: A statement by the American Diabetes Association. *Diabetes Care* 28: 956-962, 2005.
 16. Lahrman H, Magnifico F, Haensch CA, et al. Autonomic nervous system laboratories: A European survey. *Eur J Neurol* 12: 375-379, 2005.
 17. A.D.A. and A.A.N. Consensus Statement: Report and recommendations of the San Antonio Conference on Diabetic Neuropathy. *Diabetes Care* 11: 592-597, 1988.
 18. Anonymous. Consensus statement on the definition of orthostatic hypotension, pure autonomic failure, and multiple system atrophy. *Neurology* 46: 1470, 1996.
 19. Assessment: Clinical autonomic testing report of the Therapeutics and Technology Assessment Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology* 46: 873-880, 1996.
 20. Maser RE, Pfeifer MA, Dorman JS, et al. Diabetic autonomic neuropathy and cardiovascular risk. Pittsburgh Epidemiology of Diabetes Complications Study III. *Arch Intern Med* 150: 1218-1222, 1990.
 21. Kastenbauer T, Irsigler P, Sauseng S, et al. The prevalence of symptoms of sensorimotor and autonomic neuropathy in Type 1 and Type 2 diabetic subjects. *Diabetes Complications* 18: 27-31, 2004.
 22. O'Donovan D, Samson M, Feinle C, et al. Gastrointestinal tract. In: *Textbook of Diabetic Neuropathy*. Gries FA, Cameron NE, Low PA, Ziegler D (Eds). Thieme, Stuttgart, New York, pp. 246-262, 2003.
 23. Suarez GA, Opfer-Gehrking TL, Offord KP, et al. The Autonomic Symptom Profile: A new instrument to assess autonomic symptoms. *Neurology* 52: 523-528, 1999.
 24. Low PA, Benrud-Larson LM, Sletten DM, et al. Autonomic symptoms and diabetic neuropathy: A population-based study. *Diabetes Care* 27: 2942-2947, 2004.
 25. Corona G, Petrone L, Francavilla S, et al. Indicazioni diagnostiche e terapeutiche nella disfunzione erettile. *L'Endocrinologo* 6: 168-174, 2005.
 26. Ewing DJ, Clarke BF. Diagnosis and management of diabetic autonomic neuropathy. *Br Med J* 285: 916-918, 1982.
 27. Ravits JM. AAEM minimonograph #48: Autonomic nervous system testing. *Muscle Nerve* 20: 919-937, 1997.
 28. Pickering TG, Hall JE, Appel LJ, et al. Recommendations for blood pressure measurement in humans - AHA Scientific Statement. *Circulation* 111: 697-716, 2005.
 29. Quadri R. Ipotensione ortostatica nel paziente diabetico. *Il Diabete* 17: 47-54, 2005.
 30. Cardone C, Bellavere F, Ferri M, et al. Autonomic mechanisms in the heart rate response to coughing. *Clin Sci* 72: 55-60, 1987.
 31. Bellavere F, Cardone C, Ferri M, et al. Standing to lying heart rate variation. A new simple test in the diagnosis of diabetic autonomic neuropathy. *Diabetic Med* 4: 41-43, 1987.
 32. Marfella R, Giugliano D, Di Maro G, et al. The squatting test. A useful tool to assess both parasympathetic and sympathetic involvement of the cardiovascular autonomic neuropathy in diabetes. *Diabetes* 43: 607-612, 1994.
 33. Ziegler D, Laux G, Dannehl K, et al. Assessment of cardiovascular autonomic function: Age-related normal ranges and reproducibility of spectral analysis, vector analysis, and standard tests of heart rate variation and blood pressure responses. *Diabetic Med* 9: 166-75, 1992.
 34. Pfeifer MA, Cook D, Brodsky J, et al. Quantitative evaluation of cardiac parasympathetic activity in normal and diabetic man. *Diabetes* 31: 339-345, 1982.
 35. Mackay JD. Respiratory sinus arrhythmia in diabetic neuropathy. *Diabetologia* 24: 253-256, 1983.
 36. Wieling W, Karemaker JM. Measurement of heart rate and blood pressure to evaluate disturbances in neurocardiovascular control. In: *Autonomic Failure*. Mathias CJ, Bannister R (Eds). Oxford University Press, Oxford, 4th Edition, pp.196-210, 1999.
 37. Ewing DJ, Martyn CN, Young RJ, et al. The value of cardiovascular autonomic function tests: 10 years experience in diabetes. *Diabetes Care* 8: 491-498, 1985.
 38. Cardone C. I test che valutano la risposta riflessa cardiovascolare. *Neuropatia Diabetica: rassegna bibliografica* 2, 151-160, 1990.
 39. Low PA, Denq JC, Opfer-Gehrking TL, et al. Effect of age and gender on sudomotor and cardiovascular function and blood pressure response to tilt in normal subjects. *Muscle Nerve* 20: 1561-1568, 1997.
 40. Ryder REJ, Hardisty CA. Which battery of cardiovascular autonomic function tests? *Diabetologia* 33: 177-179, 1990.
 41. Gehrking JA, Hines SM, Benrud-Larson LM, et al. What is the minimum duration of head-up tilt necessary to detect orthostatic hypotension? *Clin Auton Res* 15: 71-75, 2005.
 42. van Dijk JG, Tjon-A-Tsien AM, Kamzoul BA, et al. Effects of supine blood pressure on interpretation of standing up test in 500 patients with diabetes mellitus. *J Auton Nerv Syst* 47: 23-31, 1994.
 43. Mathias CJ, Bannister R. Investigation of autonomic disorders.

- In: *Autonomic Failure*. Mathias CJ, Bannister R (Eds). Oxford University Press, Oxford, 4th Edition, pp. 169–195, 1999.
44. van Ravenswaaij-Arts CM, Kollee LA, Hopman JC, et al. Heart rate variability. *Ann Intern Med* 118: 436–447, 1993.
 45. O'Brien IA, O'Hare P, Corral RJ. Heart rate variability in healthy subjects: Effect of age and the derivation of normal ranges for tests of autonomic function. *Br Heart J* 55: 348–354, 1986.
 46. Piha SJ. Cardiovascular responses to various autonomic tests in males and females. *Clin Auton Res* 3: 15–20, 1993.
 47. Balzani I, De Masi G, Carraro M, et al. Valori di normalità dei test cardiovascolari per la diagnosi di neuropatia autonoma diabetica ottenuti con acquisizione computerizzata ed analisi automatica della variazioni di frequenza cardiaca. *Atti del XIII Congresso Nazionale SID. Il Diabete (Suppl. 2): 787–789, 1991.*
 48. Bax G, Fagheratti C, Grandis U, et al. Valutazione di un nuovo sistema computerizzato per i test cardiovascolari: dati normativi e problemi operativi. *Atti del X Congresso Nazionale AMD, Belvedere Marittimo, pp. 789–793, 1995.*
 49. Braune S, Auer A, Schulte-Monting J, et al. Cardiovascular parameters: Sensitivity to detect autonomic dysfunction and influence of age and sex in normal subjects. *Clin Auton Res* 6: 3–15, 1996.
 50. Lawrence GP, Home PD, Murray A. Repeatability of measurements and sources of variability in tests of cardiovascular autonomic function. *Br Heart J* 68: 205–211, 1992.
 51. Lawrence GP, Home PD, Murray A. Autonomic function testing in diabetic subjects using sequential measurements. *Diabet Med* 9: 799–805, 1992.
 52. Pfeifer MA, Weinberg CR, Cook DL, et al. Autonomic neural dysfunction in recently diagnosed diabetic subjects. *Diabetes Care* 7: 447–453, 1984.
 53. Ten Harkel AD, Van Lieshout JJ, Van Lieshout EJ, et al. Assessment of cardiovascular reflexes: Influence of posture and period of preceding rest. *J Appl Physiol* 68: 147–153, 1990.
 54. Navarro X, Kennedy WR. Influence of posture on cardiorespiratory reflexes in normal subjects and patients with diabetes mellitus. *Clin Auton Res* 2: 393–396, 1992.
 55. van Dijk JG, Koenderink M, Zwinderman AH, et al. Autonomic nervous system tests depend on resting heart rate and blood pressure. *J Auton Nerv Syst* 35: 15–24, 1991.
 56. Hautala A, Tulppo MP, Makikallio TH, et al. Changes in cardiac autonomic regulation after prolonged maximal exercise. *Clin Physiol* 21: 238–245, 2001.
 57. Melanson EL, Freedson PS. The effect of endurance training on resting heart rate variability in sedentary adult males. *Eur J Appl Physiol* 85: 442–449, 2001.
 58. Iellamo F, Legramante JM, Massaro M, et al. Effects of a residential exercise training on baroreflex sensitivity and heart rate variability in patients with coronary artery disease: A randomized, controlled study. *Circulation* 102: 2588–2592, 2000.
 59. Carnethon MR, Prineas RJ, Temprosa M, et al; Diabetes Prevention Program Research Group. The association among autonomic nervous system function, incident diabetes, and intervention arm in the Diabetes Prevention Program. *Diabetes Care* 29: 914–919, 2006.
 60. Howorka K, Pumprla J, Haber P, et al. Effects of physical training on heart rate variability in diabetic patients with various degrees of cardiovascular autonomic neuropathy. *Cardiovasc Res* 34: 206–214, 1997.
 61. Loimaala A, Huikuri HV, Koobi T, et al. Exercise training improves baroreflex sensitivity in type 2 diabetes. *Diabetes* 52: 1837–1842, 2003.
 62. Debrah K, Haigh R, Sherwin R, et al. Effect of acute and chronic caffeine use on the cerebrovascular, cardiovascular and hormonal responses to orthostasis in healthy volunteers. *Clin Sci (Lond)* 89: 475–480, 1995.
 63. Stubbs TA, Macdonald IA. Systemic and regional haemodynamic effects of caffeine and alcohol in fasting subjects. *Clin Auton Res* 5: 123–127, 1995.
 64. Richardson T, Rozkovec A, Thomas P, et al. Influence of caffeine on heart rate variability in patients with long-standing type 1 diabetes. *Diabetes Care* 27: 1127–1131, 2004.
 65. Hayano J, Yamada M, Sakakibara Y, et al. Short- and long-term effects of cigarette smoking on heart rate variability. *Am J Cardiol* 65: 84–88, 1990.
 66. Paolisso G, Manzella D, Ferrara N, et al. Glucose ingestion affects cardiac ANS in healthy subjects with different amounts of body fat. *Am J Physiol* 273: E471–E478, 1997.
 67. Rossi M, Marti G, Ricordi L, et al. Cardiac autonomic dysfunction in obese subjects. *Clin Sci* 76: 567–572, 1989.
 68. Lee SP, Harris ND, Robinson RT, et al. Effect of atenolol on QTc interval lengthening during hypoglycaemia in type 1 diabetes. *Diabetologia* 48: 1269–1272, 2005.
 69. Marfella R, Nappo F, De Angelis L, et al. The effect of acute hyperglycaemia on QTc duration in healthy man. *Diabetologia* 43: 571–575, 2000.
 70. Page M, Watkins PJ. Letter: Autonomic dysfunction in diabetic ketoacidosis. *Lancet* i: 963, 1976.
 71. Bellavere F, Cacciatori V, Moghetti P, et al. Acute effect of insulin on autonomic regulation of the cardiovascular system: A study by heart rate spectral analysis. *Diabet Med* 709–714, 1996.
 72. Muscelli E, Emdin M, Natali A, et al. Autonomic and hemodynamic responses to insulin in lean and obese humans. *J Clin Endocrinol Metab* 83: 2084–2090, 1998.
 73. Stewart AG, Waterhouse JC, Howard P. Cardiovascular autonomic nerve function in patients with hypoxaemic chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J* 4: 1207–1214, 1991.
 74. Chhabra SK, De S. Cardiovascular autonomic neuropathy in chronic obstructive pulmonary disease. *Respir Med* 99: 126–133, 2005.
 75. Hjalmsen A, Aasebo U, Aleksandersen G, et al. Cardiovascular responses to tests for autonomic dysfunction in patients with chronic obstructive pulmonary disease with and without continuous long-term oxygen therapy. *J Auton Nerv Syst* 60: 169–174, 1996.
 76. Ricordi L, Rossi M, Marti G, et al. Hypertension in diabetes: An additional factor determining autonomic neuropathy. *Diab Nutr Metab* 2: 269–275, 1989.
 77. Airaksinen KEJ, Koistinen MJ, Ikäheimo MJ, et al. Effect of coronary artery disease on parasympathetic cardiovascular reflexes in NIDDM patients. *Diabetes Care* 13: 83–86, 1990.
 78. Kronert K, Holder K, Kuszmierz G, et al. Influence of cardiovascular diseases upon the results of the cardiovascular reflex tests in diabetic and nondiabetic subjects. *Acta Diabetol Lat* 27: 1–10, 1990.
 79. Maser RE, Lenhard MJ. Cardiovascular autonomic neuropathy

- due to diabetes mellitus: Clinical manifestations, consequences, and treatment. *J Clin Endocrinol Metab* 90: 5896-5903, 2005.
80. Davies JJ, Band M, Morris A, et al. Spironolactone impairs endothelial function and heart rate variability in patients with type 2 diabetes. *Diabetologia* 47: 1687-1694, 2004.
 81. Cogliati C, Colombo S, Ruscone TG, et al. Acute beta-blockade increases muscle sympathetic activity and modifies its frequency distribution. *Circulation* 110: 2786-2791, 2004.
 82. Vinik AI, Ziegler D. Diabetic cardiovascular autonomic neuropathy. *Circulation* 115: 387-397, 2007.
 83. Kontopoulos AG, Athyros VG, Papageorgiou AA, et al. Effect of quinapril or metoprolol on circadian sympathetic and parasympathetic modulation after acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 84: 1164-1169, 1999.
 84. Ebbehøj E, Poulsen PL, Hansen KW, et al. Effects on heart rate variability of metoprolol supplementary to ongoing ACE-inhibitor treatment in Type I diabetic patients with abnormal albuminuria. *Diabetologia* 45: 965-975, 2002.
 85. Kontopoulos AG, Athyros VG, Didangelos TP, et al. Effect of chronic quinapril administration on heart rate variability in patients with diabetic autonomic neuropathy. *Diabetes Care* 20: 355-361, 1997.
 86. Malik RA, Williamson S, Abbott C, et al. Effect of angiotensin-converting-enzyme (ACE) inhibitor trandolapril on human diabetic neuropathy: Randomised double-blind controlled trial. *Lancet* 352: 1978-1981, 1998.
 87. Athyros VG, Didangelos TP, Karamitsos DT, et al. Long-term effect of converting enzyme inhibition on circadian sympathetic and parasympathetic modulation in patients with diabetic autonomic neuropathy. *Acta Cardiol* 53: 201-209, 1998.
 88. Didangelos TP, Arsons GA, Karamitsos DT, et al. Effect of quinapril or losartan alone and in combination on left ventricular systolic and diastolic functions in asymptomatic patients with diabetic autonomic neuropathy. *J Diabetes Complications* 20: 1-7, 2006.
 89. Agelink MW, Majewski TB, Andrich J, et al. Short-term effects of intravenous benzodiazepines on autonomic neurocardiac regulation in humans: A comparison between midazolam, diazepam, and lorazepam. *Crit Care Med* 30: 997-1006, 2002.
 90. Kitajima T, Kanbayashi T, Saito Y, et al. Diazepam reduces both arterial blood pressure and muscle sympathetic nerve activity in human. *Neurosci Lett* 355: 77-80, 2004.
 91. Tulen JH, Man in't Veld AJ. Noninvasive indices of autonomic regulation after alprazolam and lorazepam: Effects on sympathovagal balance. *J Cardiovasc Pharmacol* 32: 183-190, 1998.
 92. Rechlin T, Claus D, Weis M. Heart rate analysis in 24 patients treated with 150 mg amitriptyline per day. *Psychopharmacology (Berl)* 116: 110-114, 1994.
 93. Mezzacappa E, Steingard R, Kindlon D, et al. Tricyclic antidepressants and cardiac autonomic control in children and adolescents. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 37: 52-59, 1998.
 94. Persson H, Ericson M, Tomson T. Carbamazepine affects autonomic cardiac control in patients with newly diagnosed epilepsy. *Epilepsy Res* 57: 69-75, 2003.
 95. De Meersman RE, Zion AS, Lieberman JS, et al. Acetylsalicylic acid and autonomic modulation. *Clin Auton Res* 10: 197-201, 2000.
 96. Kleiger RE, Stein PK, Bigger JT Jr. Heart rate variability: Measurement and clinical utility. *Ann Noninvasive Electrocardiol* 10: 88-101, 2005.
 97. Pinar E, Garcia-Alberola A, Llamas C, et al. Effects of verapamil on indexes of heart rate variability after acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 81: 1085-1089, 1998.
 98. Flapan AD, Nolan J, Neilson JM, et al. Effect of captopril on cardiac parasympathetic activity in chronic cardiac failure secondary to coronary artery disease. *Am J Cardiol* 69: 532-535, 1992.
 99. Kaufman ES, Bosner MS, Bigger JT Jr, et al. Effects of digoxin and enalapril on heart period variability and response to head-up tilt in normal subjects. *Am J Cardiol* 72: 95-99, 1993.
 100. Metz S, Halter J, Robertson RP. Sodium salicylate potentiates neurohumoral responses to insulin-induced hypoglycemia. *J Clin Endocrinol Metab* 51: 93-100, 1980.
 101. Sandroni P. Testing autonomic nervous system. *IASP Newsletter*, Nov-Dec 1998. (<http://www.iasp-pain.org/>)
 102. Hennessy MJ, Tighe MG, Binnie CD, et al. Sudden withdrawal of carbamazepine increases cardiac sympathetic activity in sleep. *Neurology* 57: 1650-1654, 2001.
 103. Zinman B, Ruderman N, Campagne BN, et al; American Diabetes Association. Physical activity/exercise and diabetes. *Diabetes Care* 27 (Suppl. 1): S58-S62, 2004.
 104. Spallone V, Menzinger G, Ziegler D. Diabetic Autonomic Neuropathy - Cardiovascular System. In: *Textbook of diabetic neuropathy*. Gries FA, Cameron NE, Low PA, Ziegler D (Eds). Thieme, Stuttgart, New York, pp. 225-241, 2003.
 105. Smith SA. Reduced sinus arrhythmia in diabetic autonomic neuropathy: Diagnostic value of an age-related normal range. *Br Med J (Clin Res Ed)* 285: 1599-1601, 1982.
 106. Smith SA. Diagnostic value of the Valsalva ratio reduction in diabetic autonomic neuropathy: Use of an age-related normal range. *Diabet Med* 1: 295-297, 1984.
 107. Lanigan LP, Clark CV, Allawi J, et al. Intraocular pressure responses to systemic autonomic stimulation in diabetes mellitus. *Doc Ophthalmol* 72: 141-153, 1989.
 108. The Diabetes Control and Complications Trial Research Group. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med* 329: 977-986, 1993.
 109. Bellavere F, Bosello G, Fedele D, et al. Diagnosis and management of diabetic autonomic neuropathy (Letter). *Br Med J* 287: 61, 1983.
 110. Maser RE, Mitchell BD, Vinik AI, et al. The association between cardiovascular autonomic neuropathy and mortality in individuals with diabetes: A meta-analysis. *Diabetes Care* 26: 1895-1901, 2003.
 111. Ewing DJ. Analysis of heart rate variability and other non-invasive tests with special reference to diabetes mellitus. In: *Autonomic Failure*. Mathias CJ, Bannister R (Eds). Oxford University Press, Oxford, 3rd Edition, pp. 312-333, 1992.
 112. Bellavere F, Thomaseth K, Cobelli C, et al. Evaluation of the vagal-sympathetic interaction in diabetics with autonomic neuropathy through power spectrum density analysis of the heart rate. A critical revision of the natural history of diabetic autonomic neuropathy is possible. *Funct Neurol* 4: 177-181, 1989.
 113. Cardone C, Pausco P, Marchetti G, et al. Cough test to assess cardiovascular autonomic reflexes in diabetes. *Diabetes Care* 13: 719-724, 1990.

Gruppo di Studio SID “Neuropatia diabetica”

Biennio 2006–2008

Coordinatore

Vincenza Spallone

Dipartimento di Medicina Interna

Policlinico Universitario di Tor Vergata, Roma

Comitato

Giuseppe Bax, Padova

Federico Bellavere, Venezia-Mestre

Katherine Esposito, Napoli

Simona Maule, Torino

Luciano Scionti, Perugia

Giorgio Viviani, Genova

