

- 1. Definizione, classificazione e diagnosi del diabete**
- 2. Diabete tipo 1**
- 3. Diabete tipo 2**
- 4. Complicanze acute del diabete e sindromi ipoglicemiche**
- 5. Complicanze microvascolari del diabete**
- 6. Complicanze macrovascolari del diabete**
- 7. Sindrome metabolica e dislipidemie**
- 8. Obesità, iperuricemie e gotta**

- 1. Definizione, classificazione e diagnosi del diabete**
- 2. Diabete tipo 1**
- 3. Diabete tipo 2**
- 4. Complicanze acute del diabete e sindromi ipoglicemiche**
- 5. Complicanze microvascolari del diabete**
- 6. Complicanze macrovascolari del diabete**
- 7. Sindrome metabolica e dislipidemie**
- 8. Obesità, iperuricemie e gotta**

Complicanze croniche del diabete

Microvascolari

Oculari

Renali

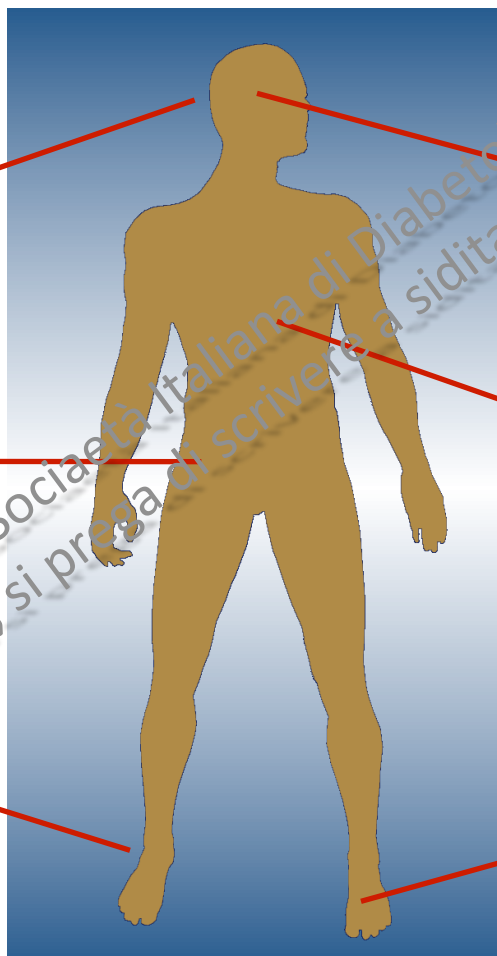
Nervose

Macrovascolari

Malattia cerebro-
vascolare

Malattia
coronarica

Malattia vascolare
periferica
(arteriopatia
obliterante)



Diapositiva preparata dalla Società Italiana di Diabetologia. Per avere una versione originale, si prega di scrivere a siditalia@siditalia.it

Retinopatia diabetica

Epidemiologia

Classificazione

Etiopatogenesi

Fisiopatologia

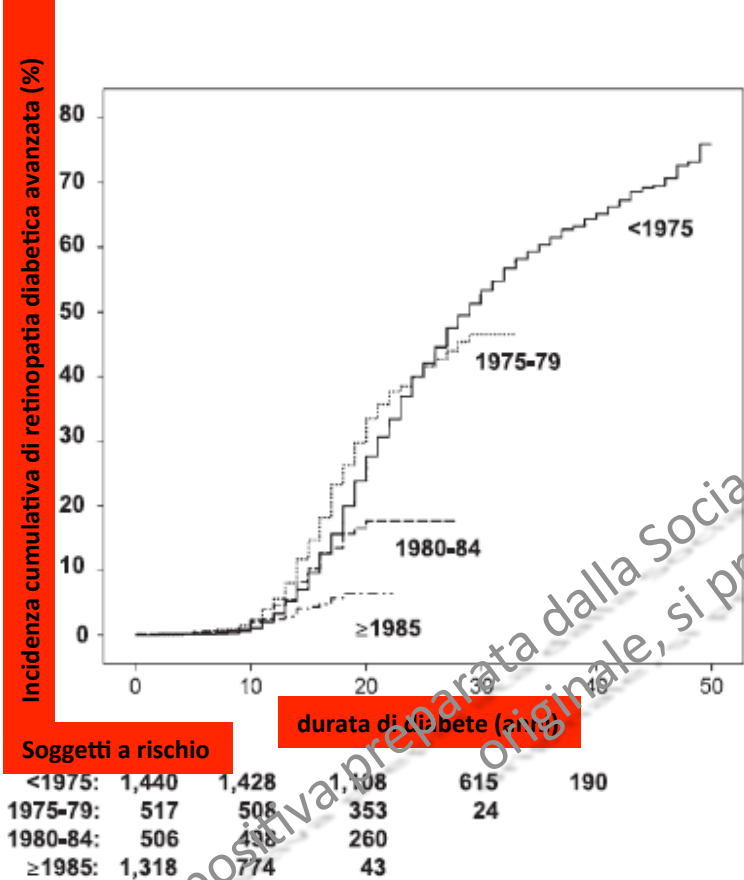
Quadri clinici

Screening e diagnosi

Prevenzione e trattamento

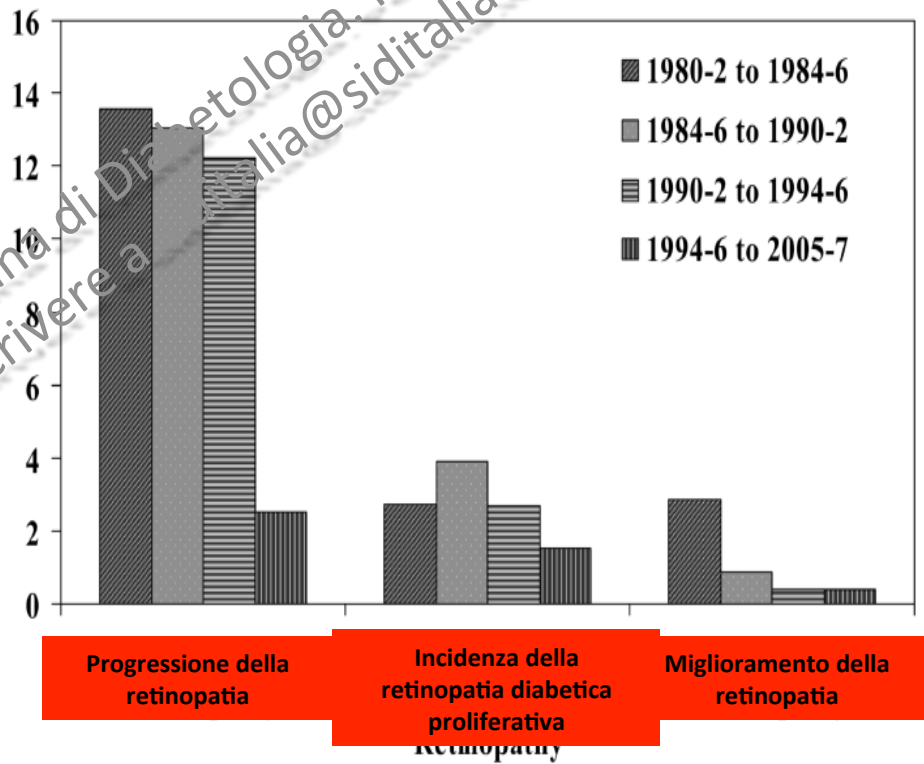
Diapositiva preparata dalla Società Italiana di Diabetologia. Per avere una versione originale, si prega di scrivere a siditalia@siditalia.it

The FinnDiane Study



Incidenza cumulativa della retinopatia diabetica avanzata (“sight-threatening”) in pazienti con DM1 per durata di diabete e periodo di diagnosi

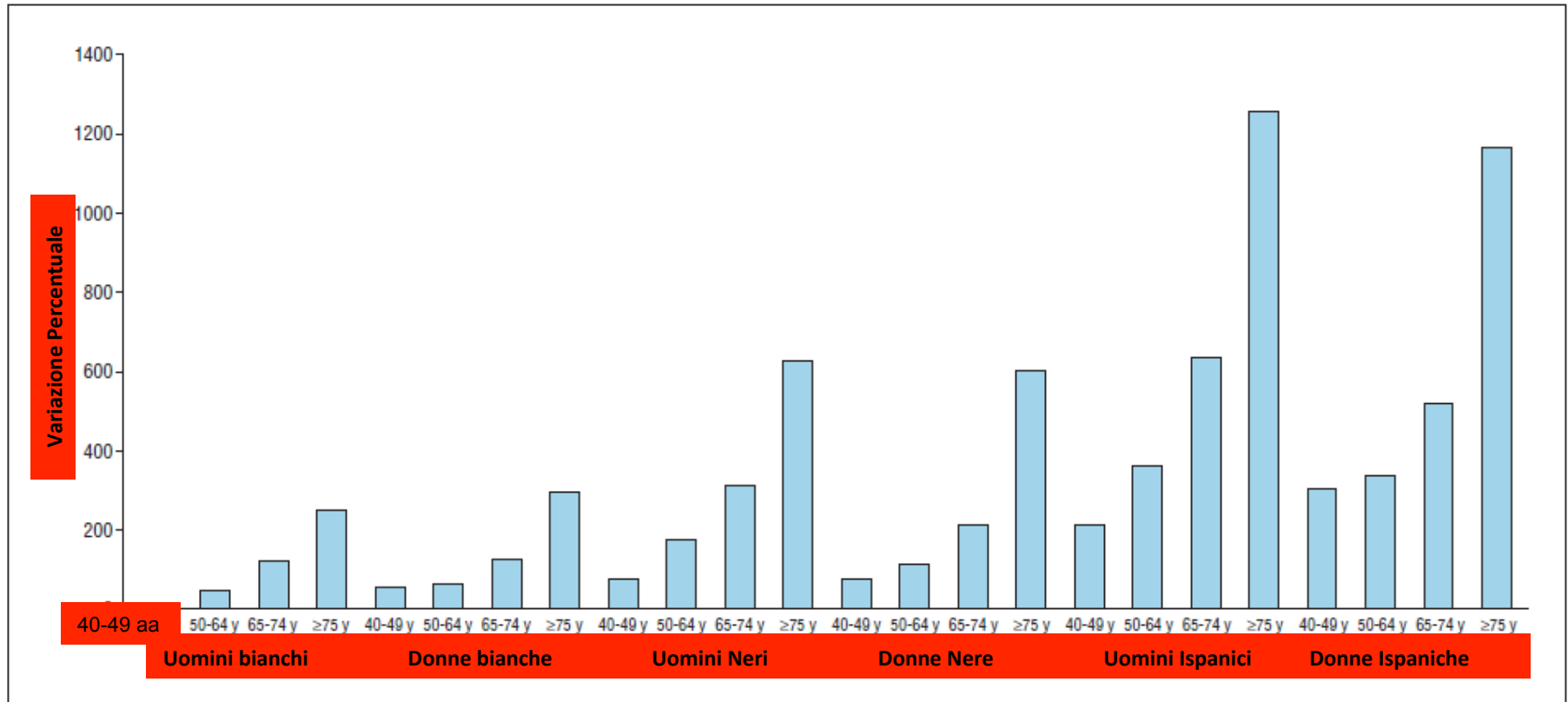
The Wisconsin Epidemiologic Study of Diabetic Retinopathy (WESDR)



Tassi annuali stimati di progressione di retinopatia, incidenza di retinopatia proliferante e miglioramento della retinopatia in pazienti con DM1 per periodo di studio

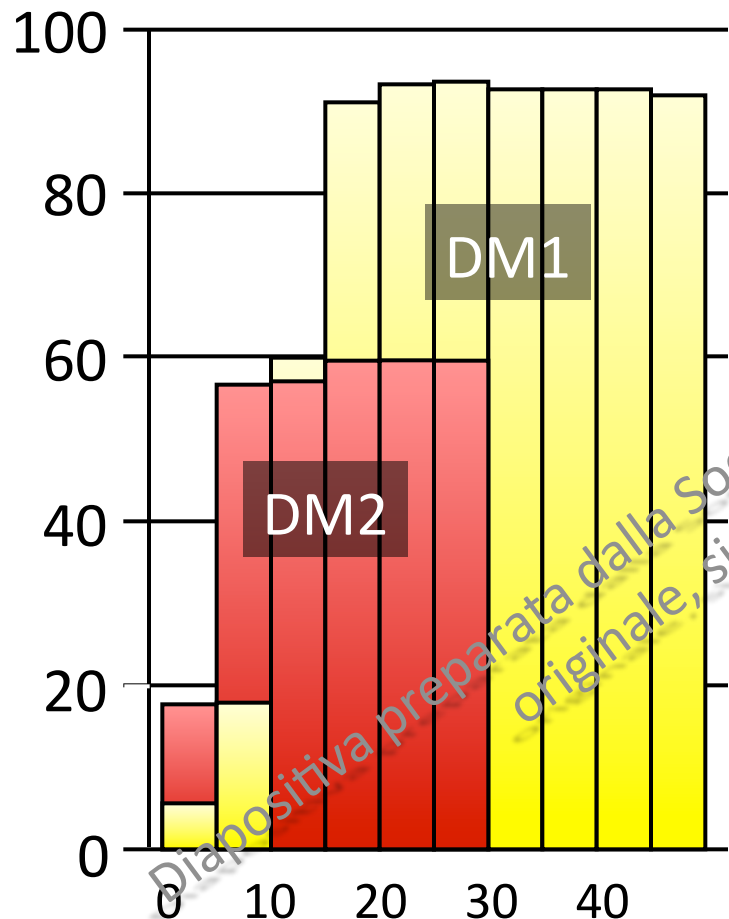
Epidemiologia

The National Health Interview Survey and the US Census Bureau

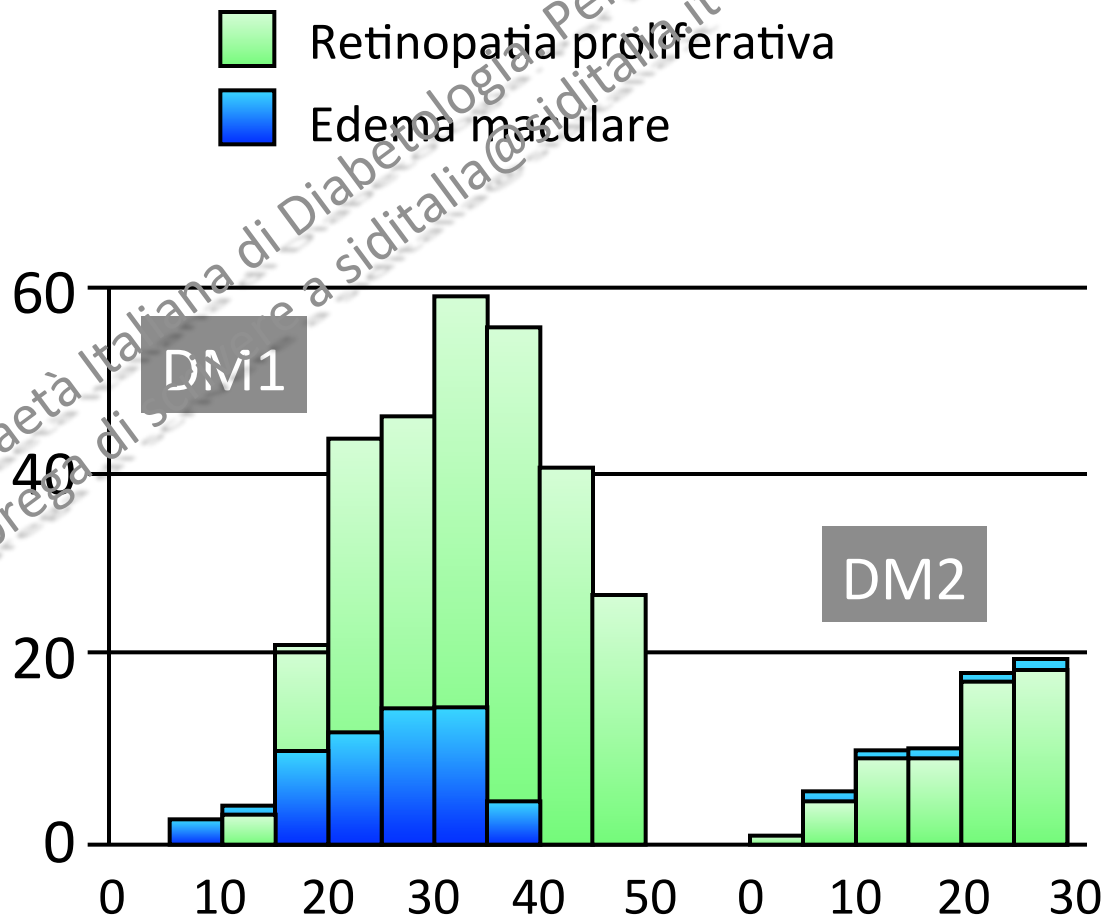


Variazione percentuale nel numero di persone con retinopatia diabetica negli USA, 2005-2050

Prevalenza "background" (%)



Prevalenza "sight-threatening" (%)



Durata di diabete (anni)

International Clinical Diabetic Retinopathy (DR) Disease Severity Scale

A. Retinopatia diabetica assente: nessuna lesione

B. Retinopatia diabetica non proliferante o background

- 1. Lieve:** solo microaneurismi
- 2. Moderata:** più che solo microaneurismi, ma non come nella forma grave
- 3. Grave (o pre-proliferante):** qualsiasi dei seguenti (4:2:1):
 - >20 emorragie intraretiniche in ciascuno dei 4 quadranti
 - alterazioni venose a corona di rosario in 2 o più quadranti
 - anomalie intravascolari retiniche (IRMA) in 1 o più quadranti senza segni di retinopatia proliferante

C. Retinopatia diabetica proliferante: 1 o più dei seguenti:

Neovascolarizzazione

Emorragie vitreali/pre-retiniche

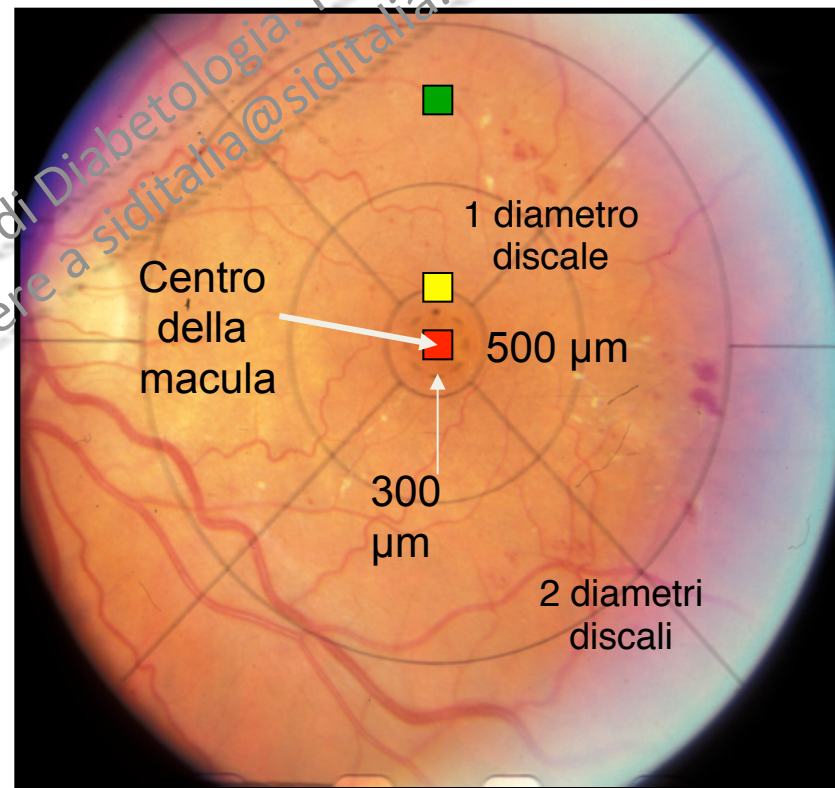
+ Edema maculare diabetico: può presentarsi in associazione sia alla retinopatia diabetica non proliferante che a quella proliferante



**Lesioni
Sight
threatening**

International Clinical Diabetic Macular Edema (DME) Disease Severity Scale

- A. DME apparentemente assente:** nessun apparente ispessimento retinico o essudati duri nel polo posteriore
- B. DME apparentemente presente (o non clinicamente significativo):** qualche apparente ispessimento retinico o essudati duri nel polo posteriore
- C. DME presente:**
 - 1. Lieve:** ispessimento retinico o essudati duri nel polo posteriore, ma distanti dal centro della macula
 - 2. Moderato:** ispessimento retinico o essudati duri vicino al centro della macula
 - 3. Grave:** ispessimento retinico o essudati duri che coinvolgono il centro della macula



DME clinicamente significativo

- Severo: entro 300 μm
- Moderato: entro 500 μm
- Lieve: entro 1 diametro discale

Retinopatia diabetica proliferante e complicanze

- A. Neovascolarizzazione della retina
- B. Neovascolarizzazione del disco
- C. Neovascolarizzazione dell'iride (rubeosis iridis)
- D. Neovascolarizzazione dell'angolo irido-corneale (glaucoma neovascolare)
- E. Emorragie pre-retiniche
- F. Emorragie vitreali
- G. Distacco retinico trazionale
- H. Rottura retinica

Etiopatogenesi

Fase I non proliferativa

Fattori di rischio e progressione

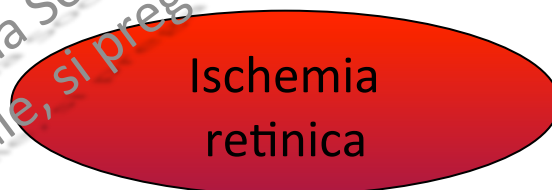
- Durata del diabete
- Emoglobina glicata
- Ipertensione
- Dislipidemia
- Microalbuminuria

Fase II proliferativa



Lesioni

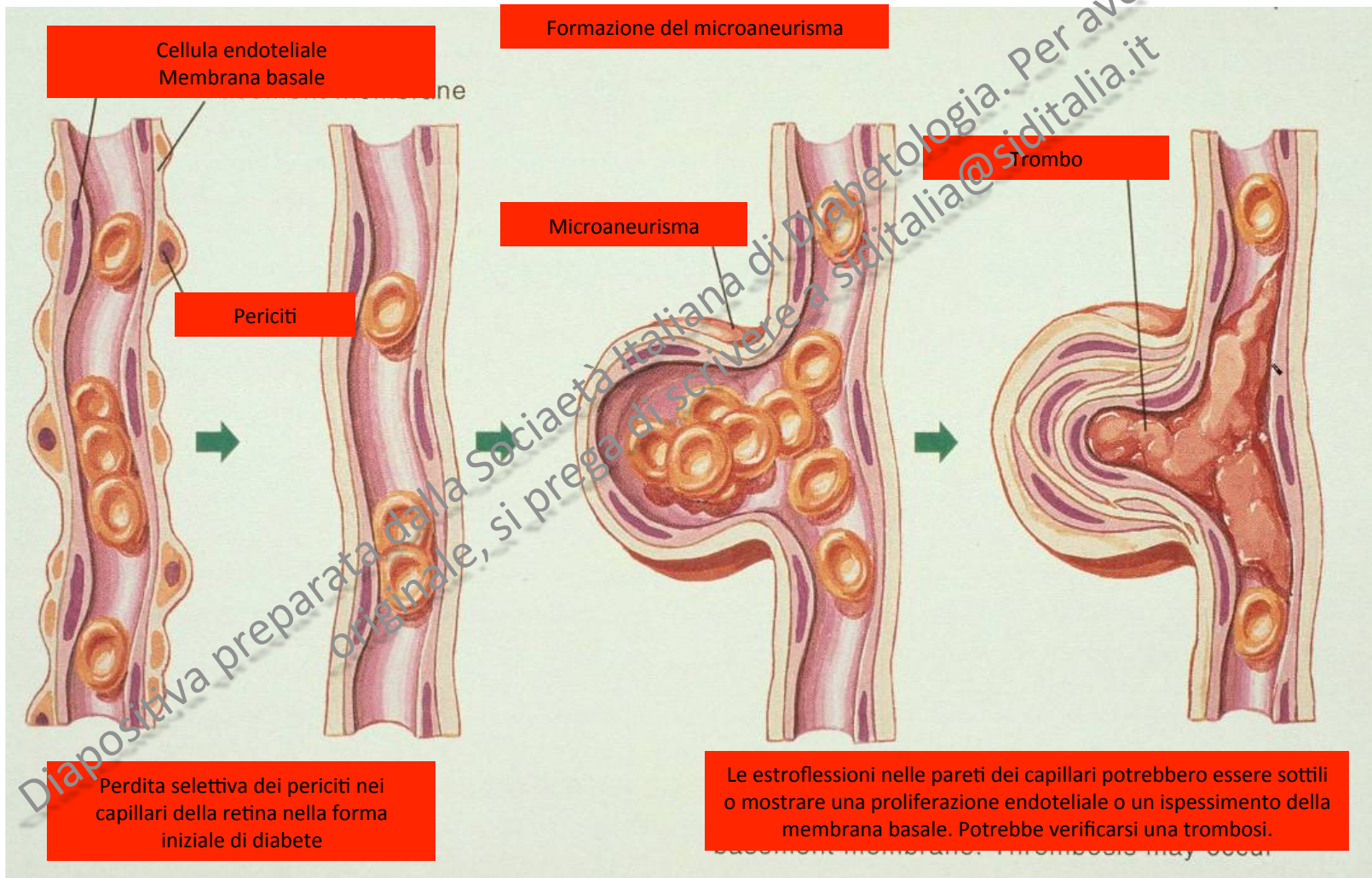
- Microaneurismi
- Microemorragie
- Edema
- Essudati duri
- Essudati molli o cotonosi
- Occlusioni/dilatazioni capillari
- Alterazioni microvascolari intraretiniche (IRMA)

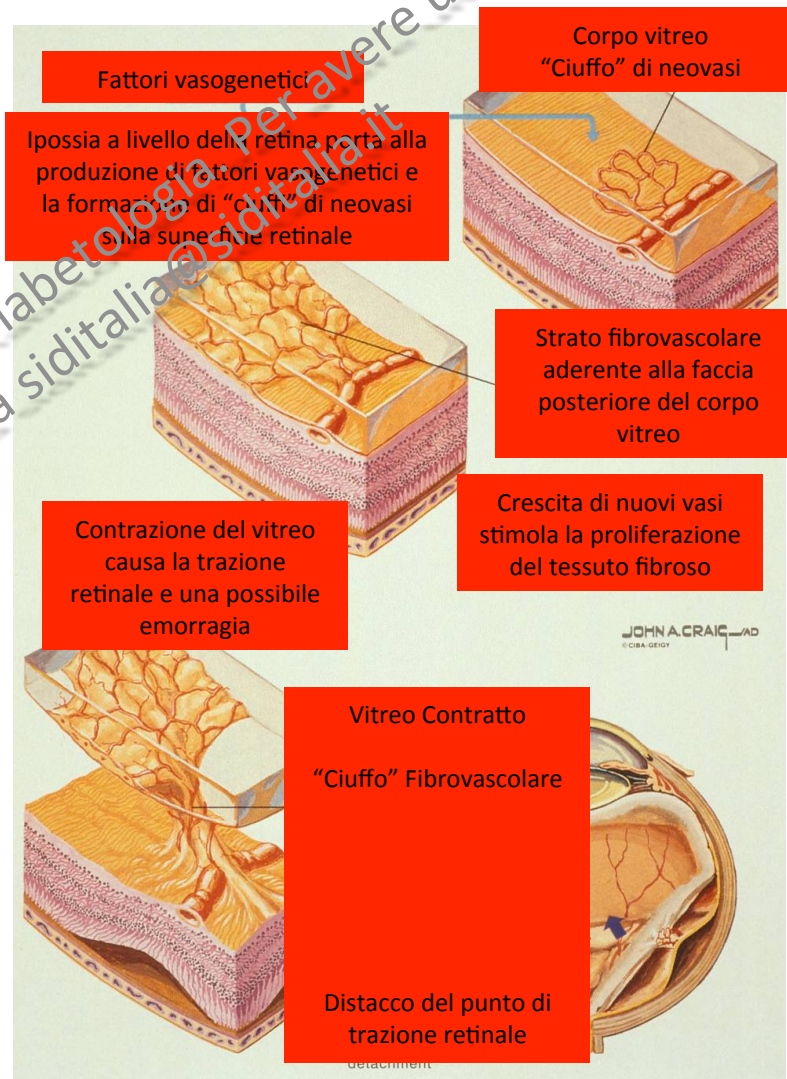
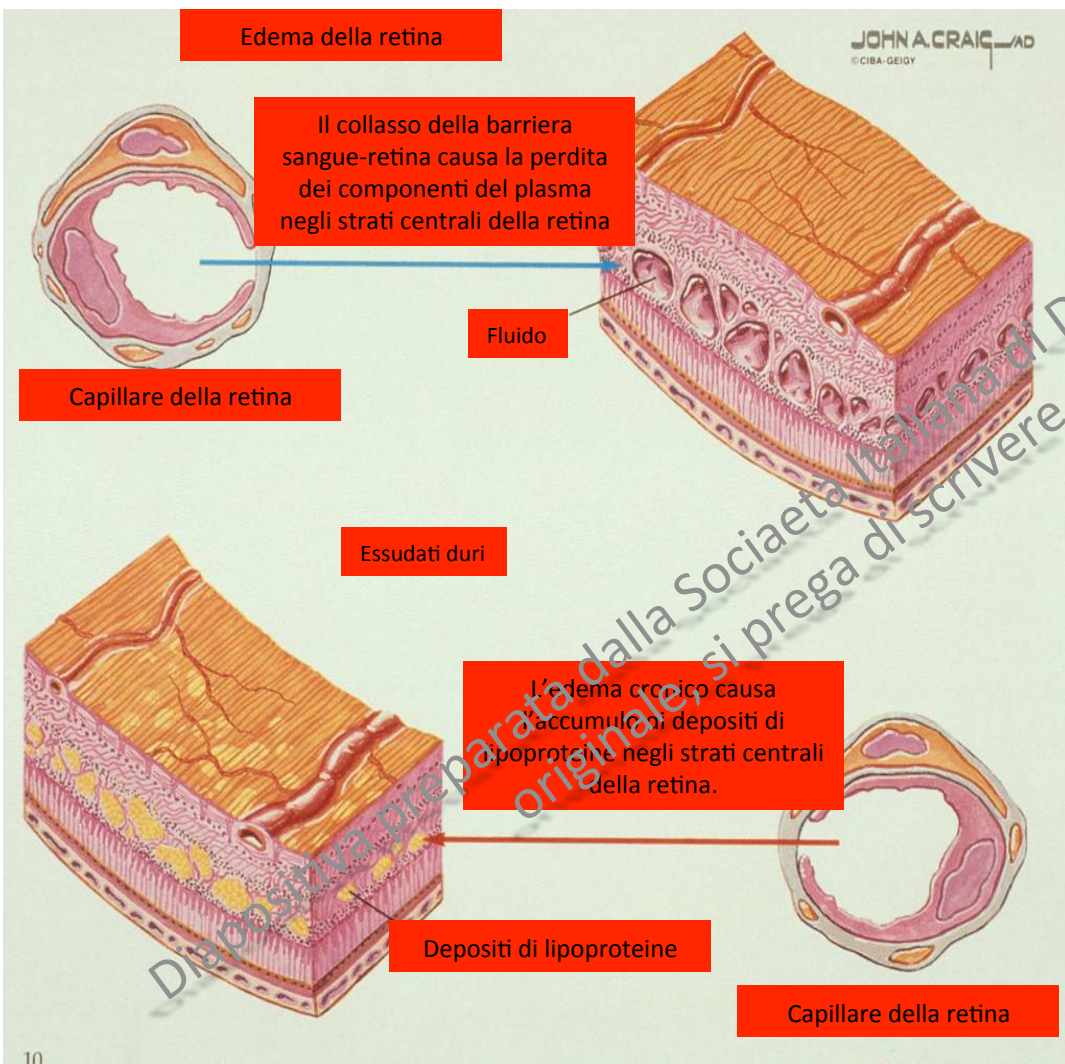


VEGF
FGF

Proliferazione vasale
(neoangiogenesi)

Proliferazione
fibrogliale

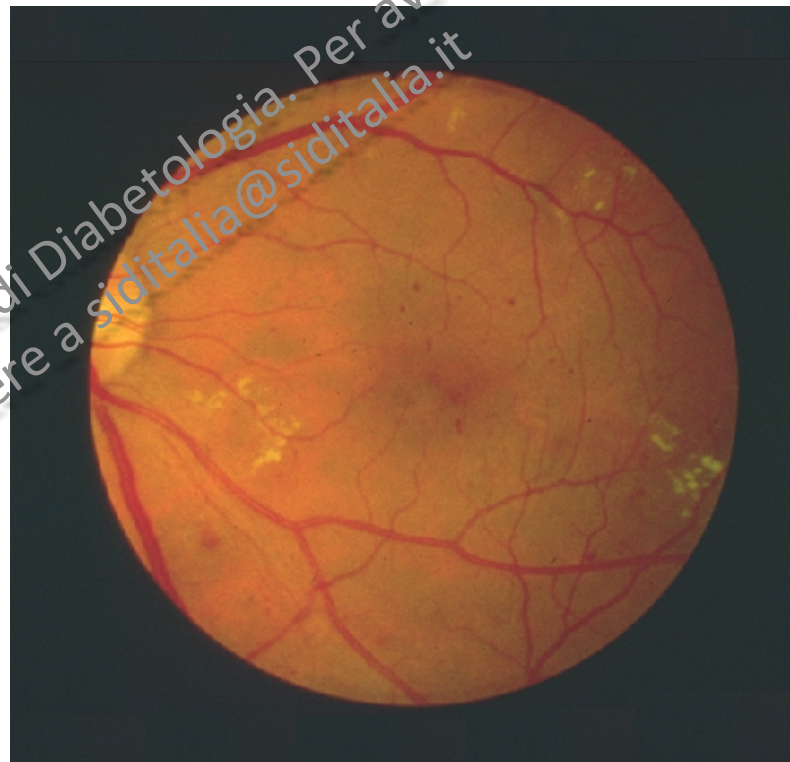




Quadri clinici

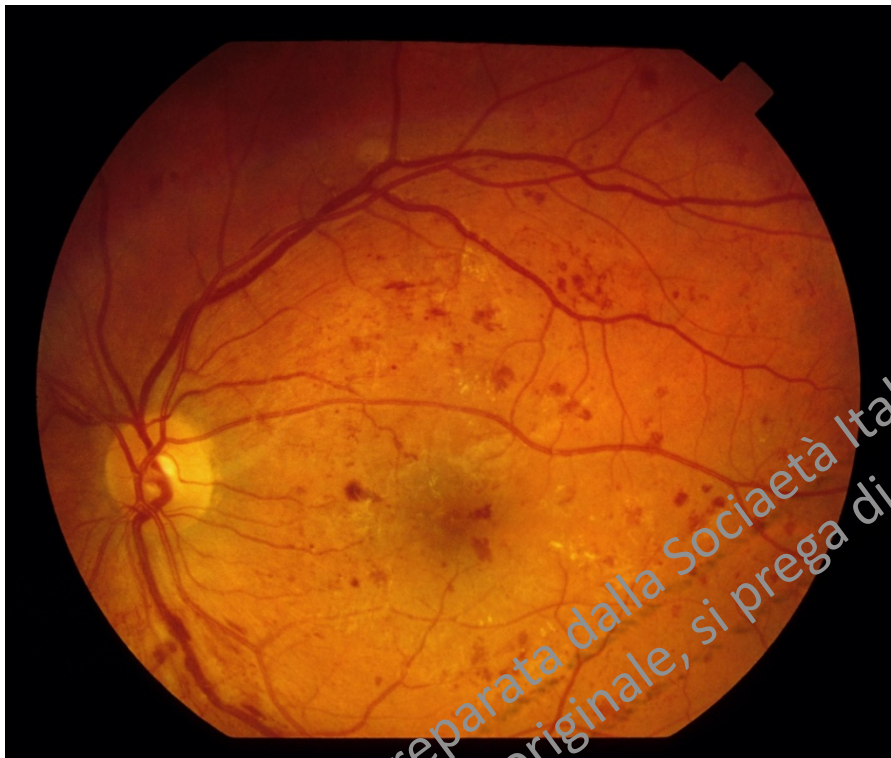


RD non proliferante lieve



RD non proliferante moderata

Quadri clinici

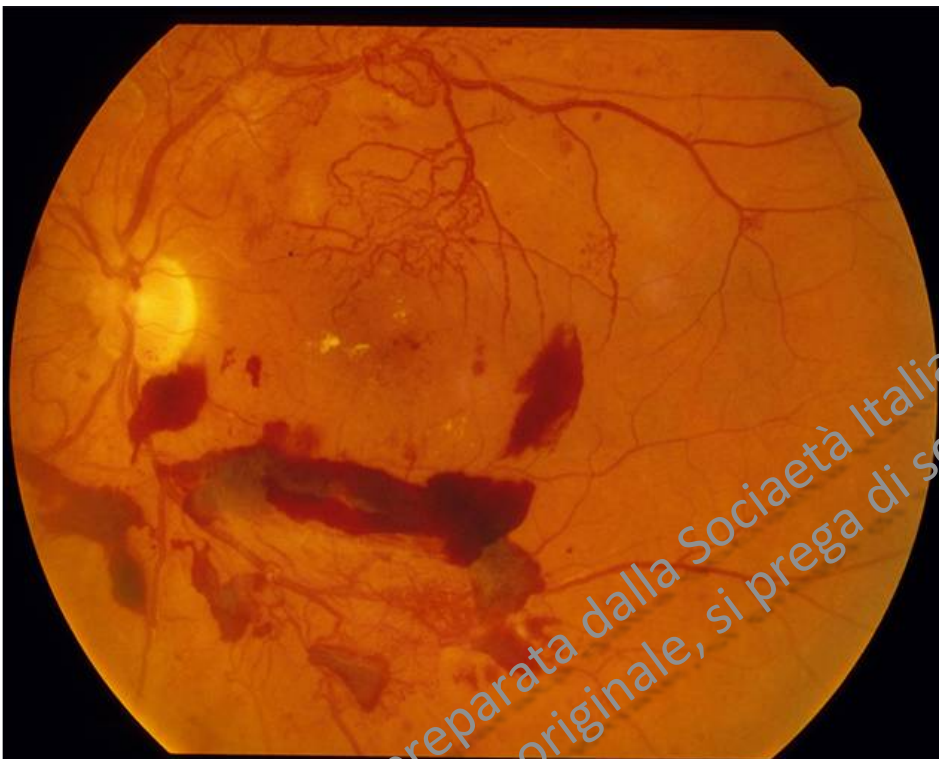


RD non proliferante severa
(pre-proliferante)

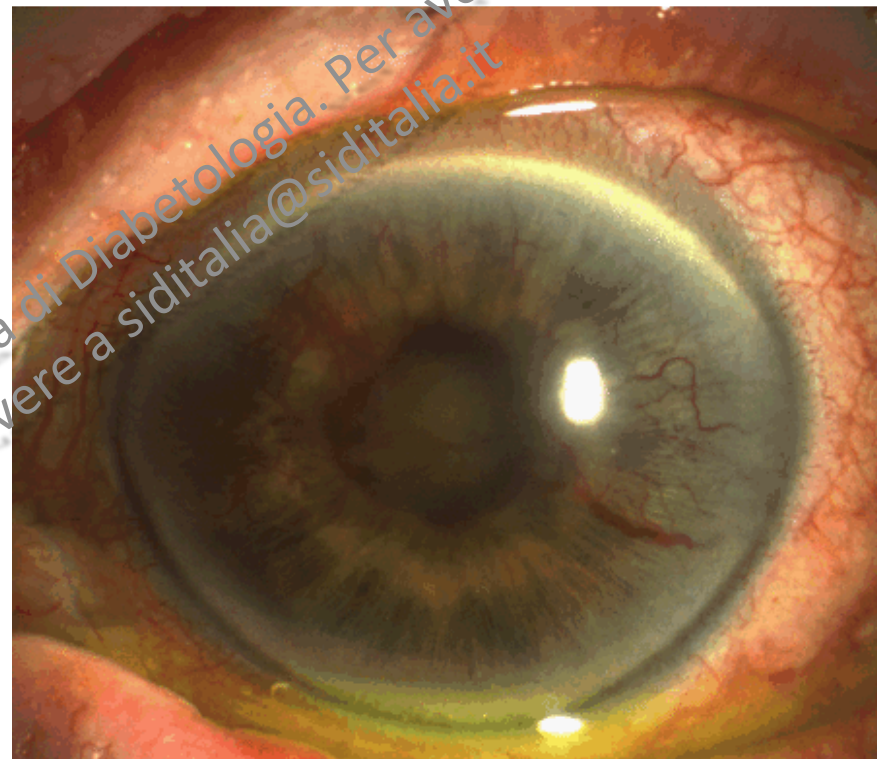


Edema maculare diabetico

Quadri clinici

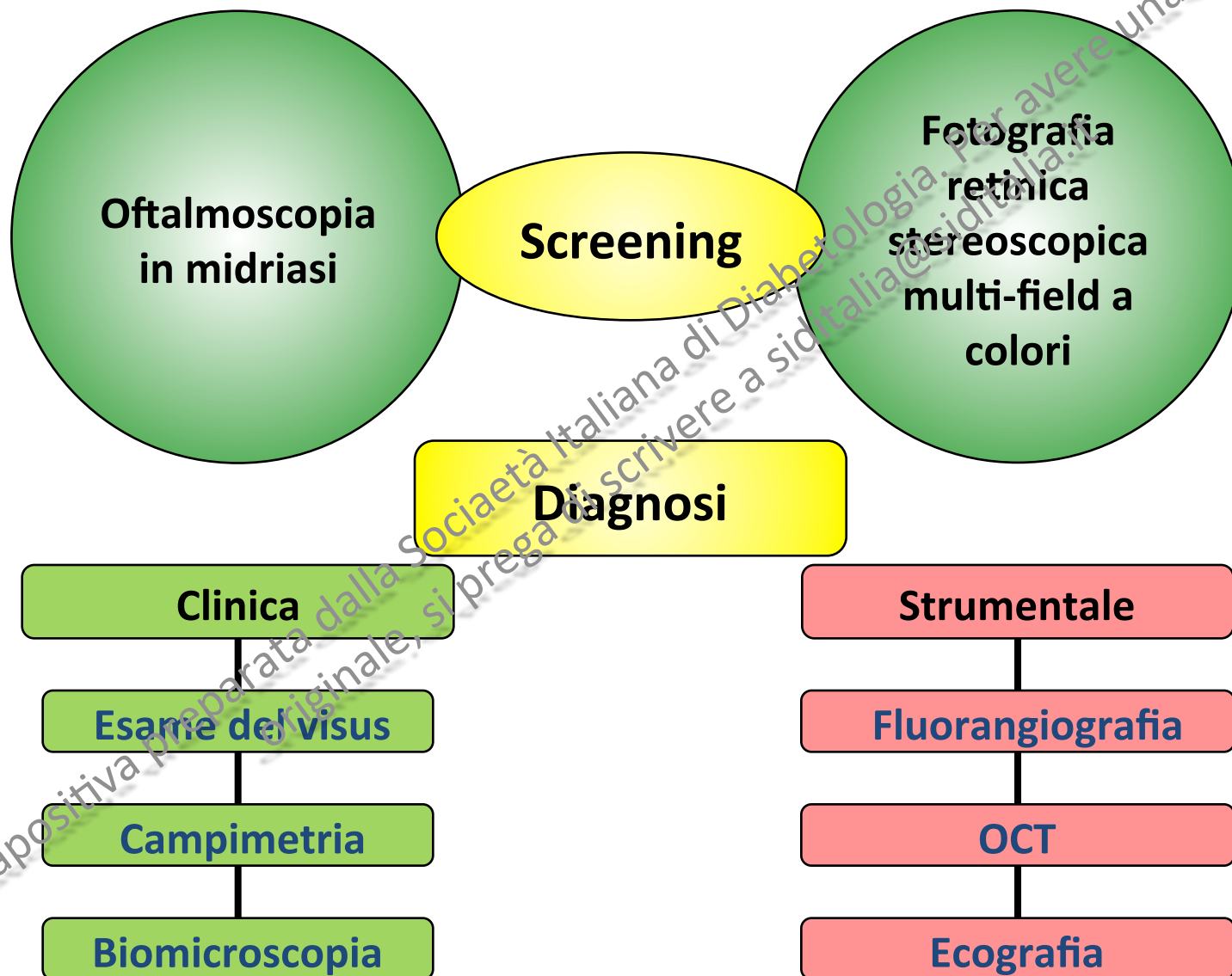


RD proliferante



Rubeosi dell'iride

Screening e diagnosi



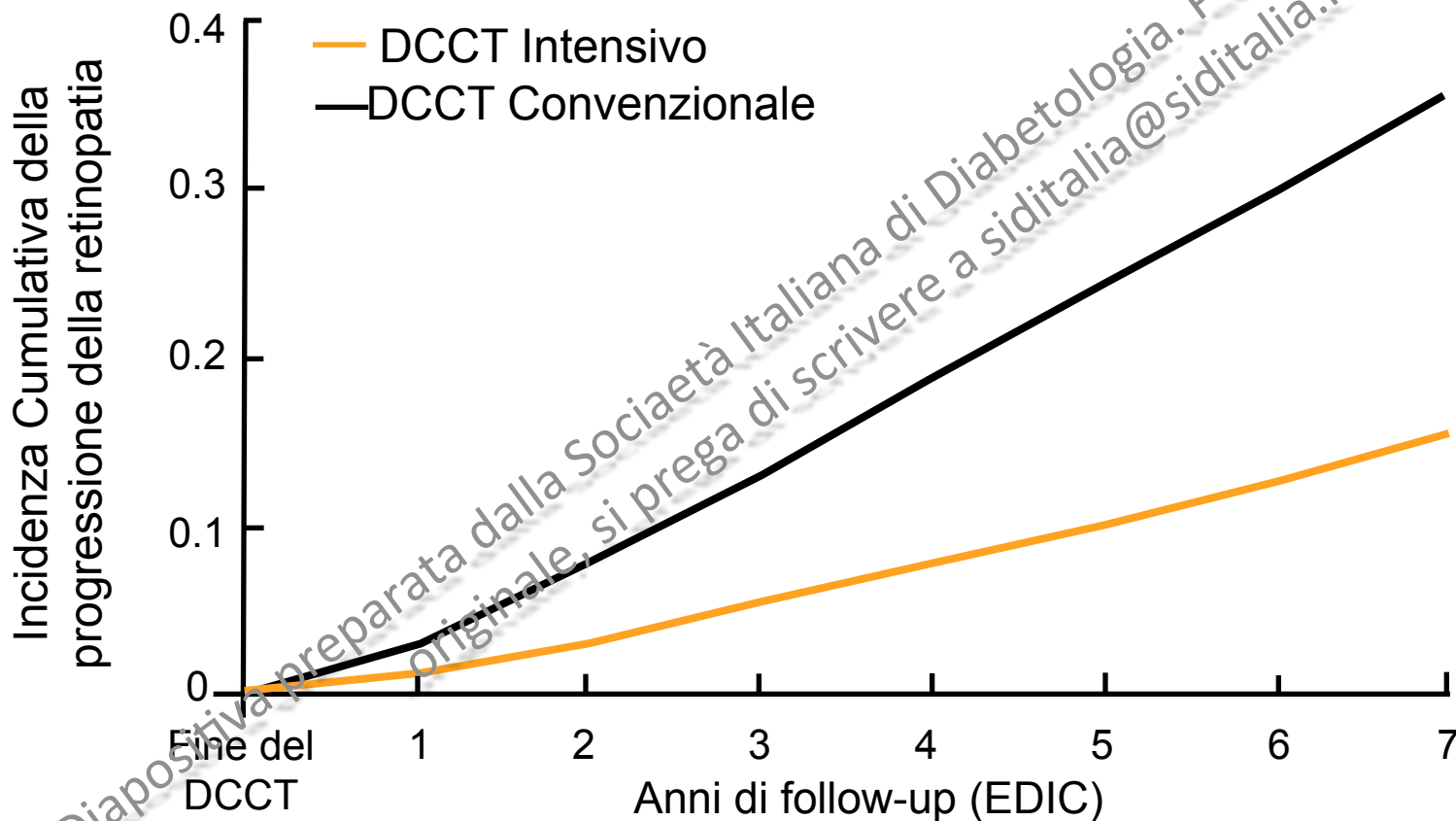
Terapie sistemiche

- Controllo glicemico
- Controllo pressorio
- ACE-inibitori/sartani?
- Fenofibrato?

Terapie locali

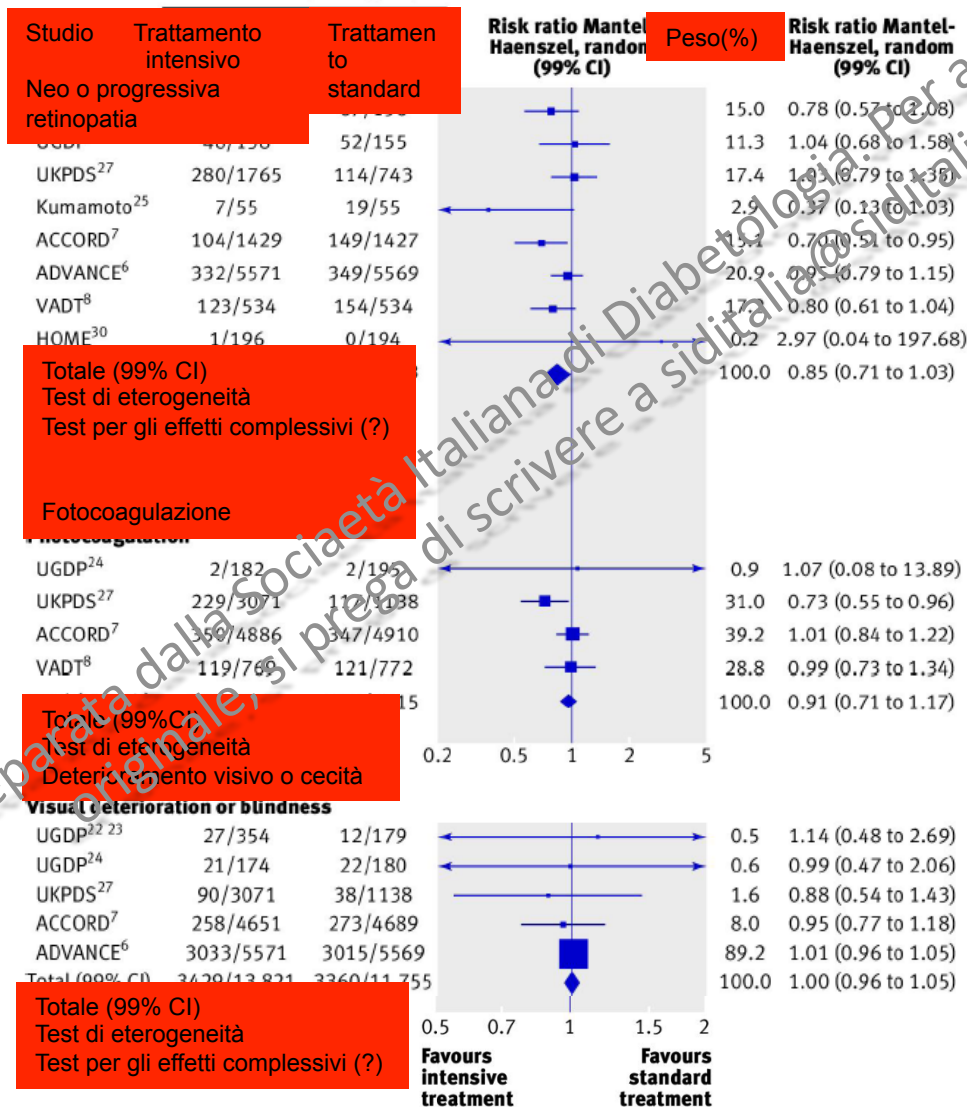
- Fotocoagulazione
- Iniezioni intravitreali
- Vitrectomia

Retinopatia 7 anni dopo il DCCT



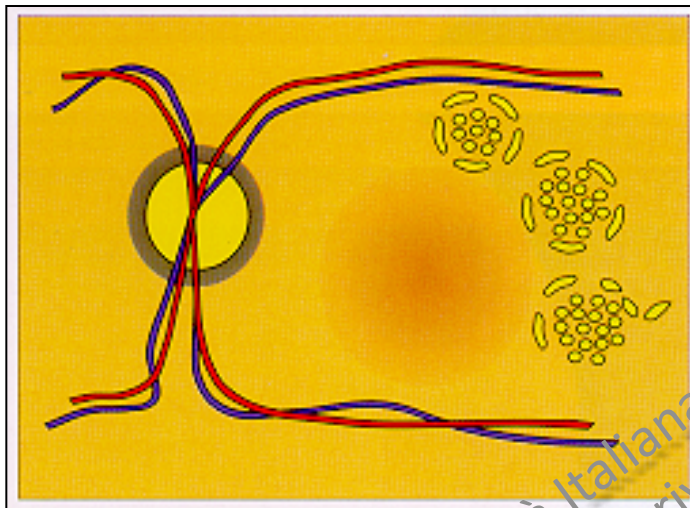
Controllo glicemico

N° di eventi/N° nel gruppo

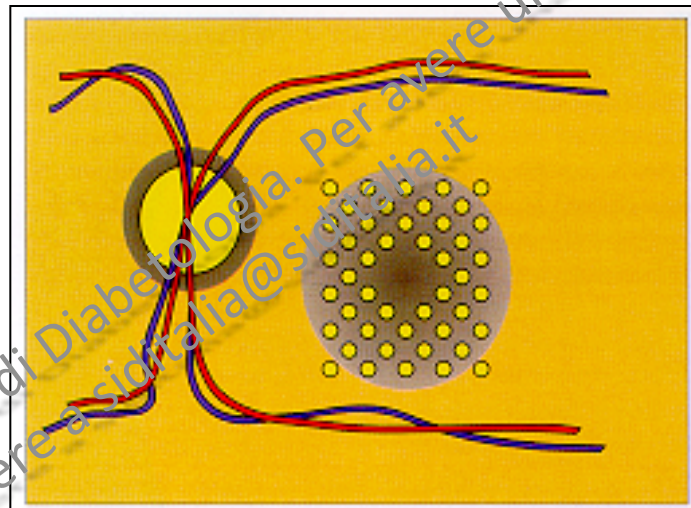


Fotocoagulazione

Edema maculare
 clinicamente significativo

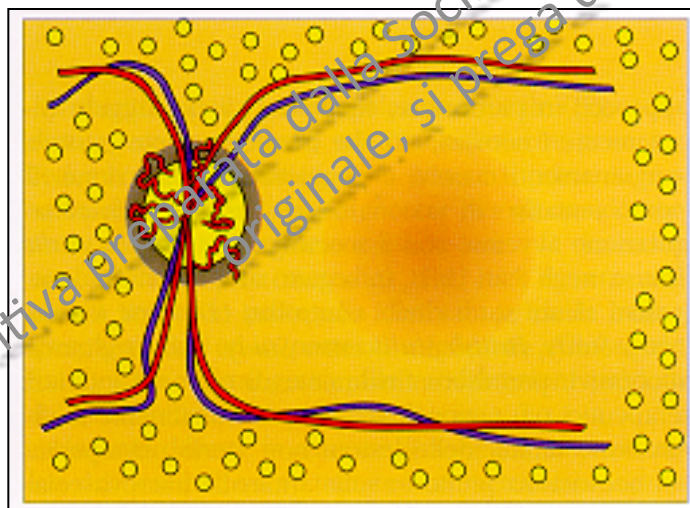


focale

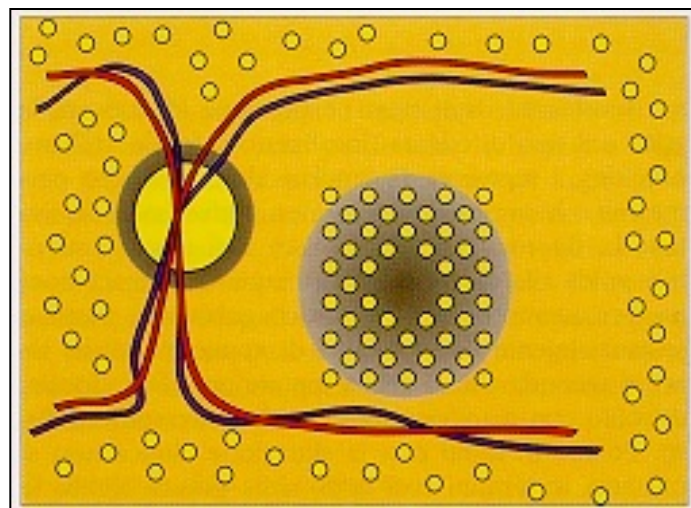


“a griglia”

Retinopatia proliferante
 e pre-proliferante



panfotocoagulazione



panfotocoagulazione e “a griglia”

Nefropatia diabetica

Epidemiologia

Etiopatogenesi

Quadro anatomico

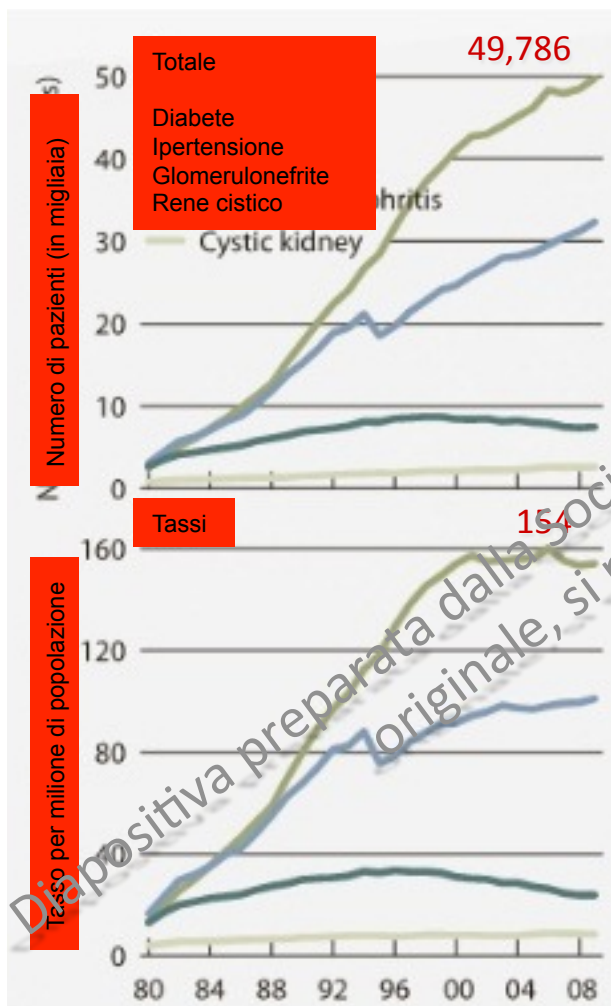
Quadro clinico

Screening e diagnosi

Stadiazione e storia naturale

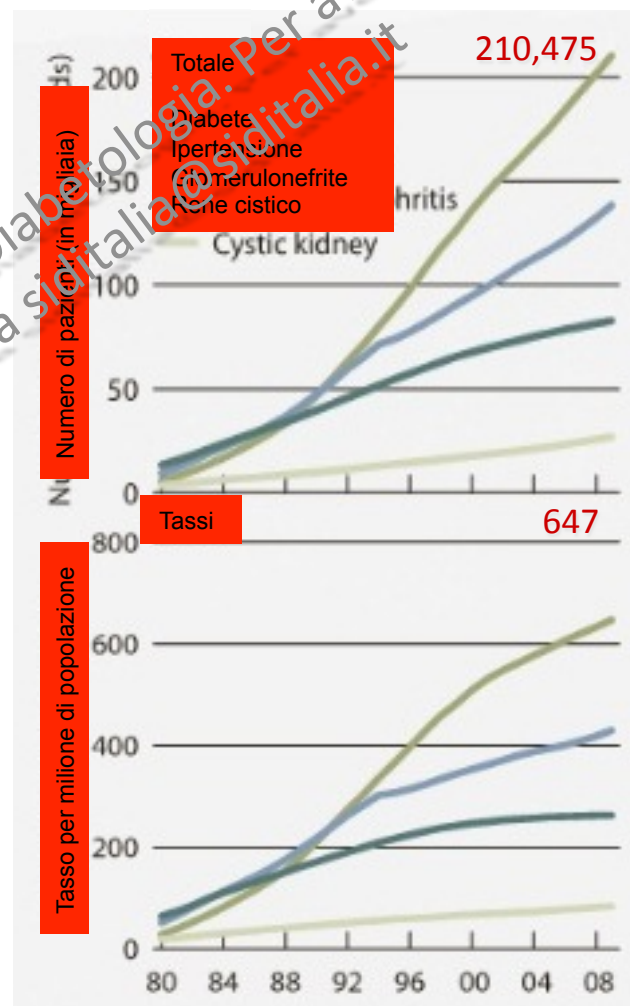
Prevenzione e trattamento

Incidenza



ERSD per causa

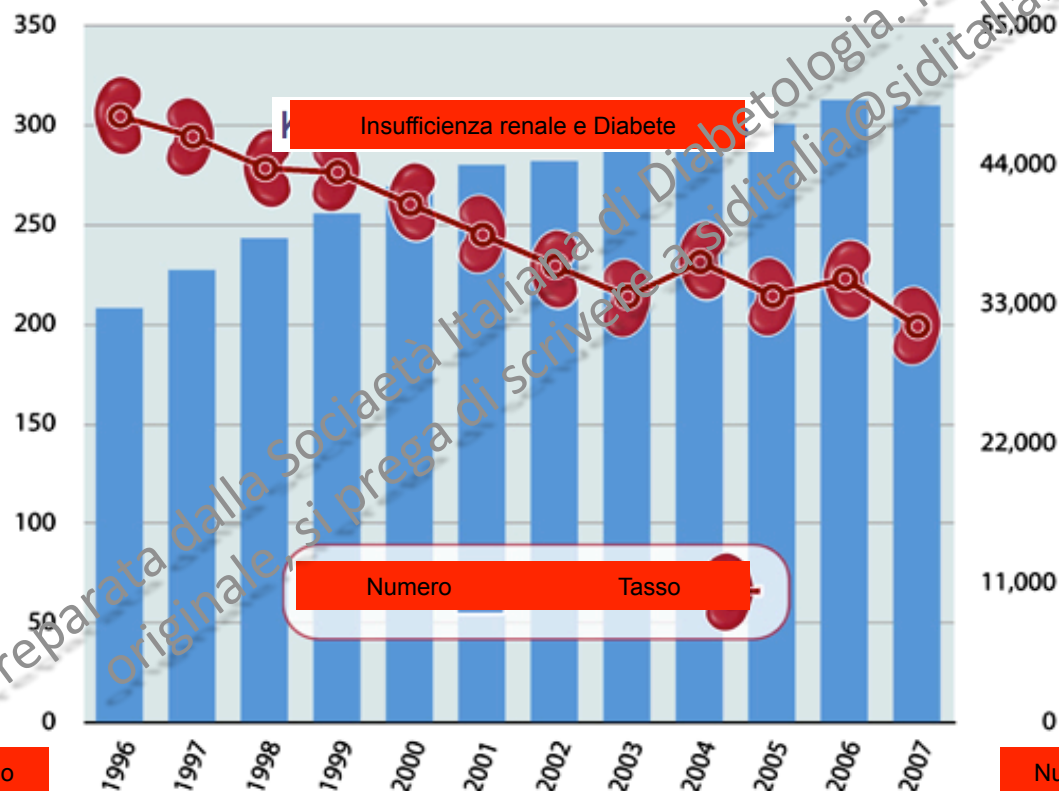
Prevalenza



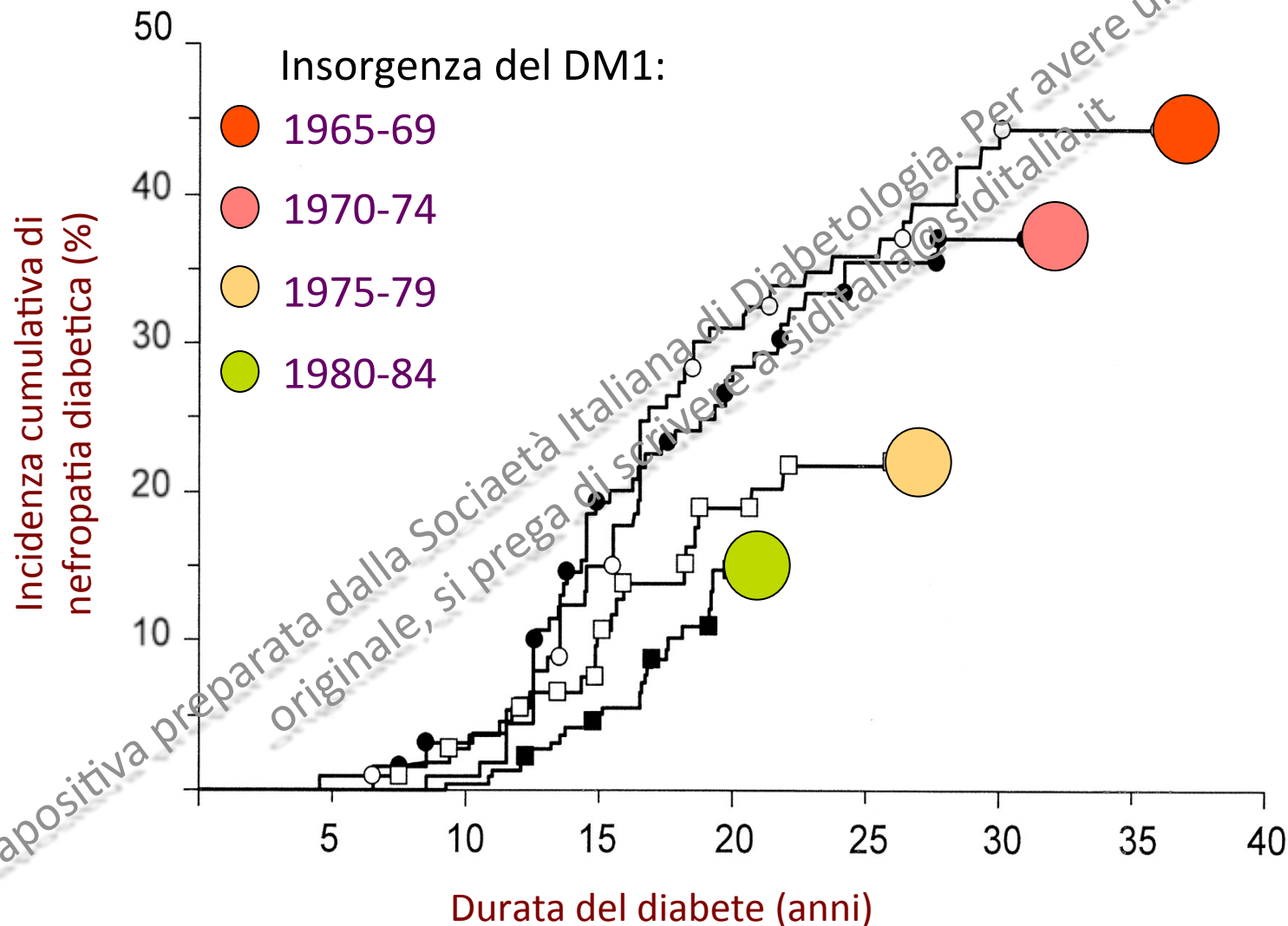
Epidemiologia

Persone di età ≥ 18 anni con diagnosi di diabete che hanno cominciato una terapia per patologia renale end-stage diabete correlata e tasso aggiustato per età

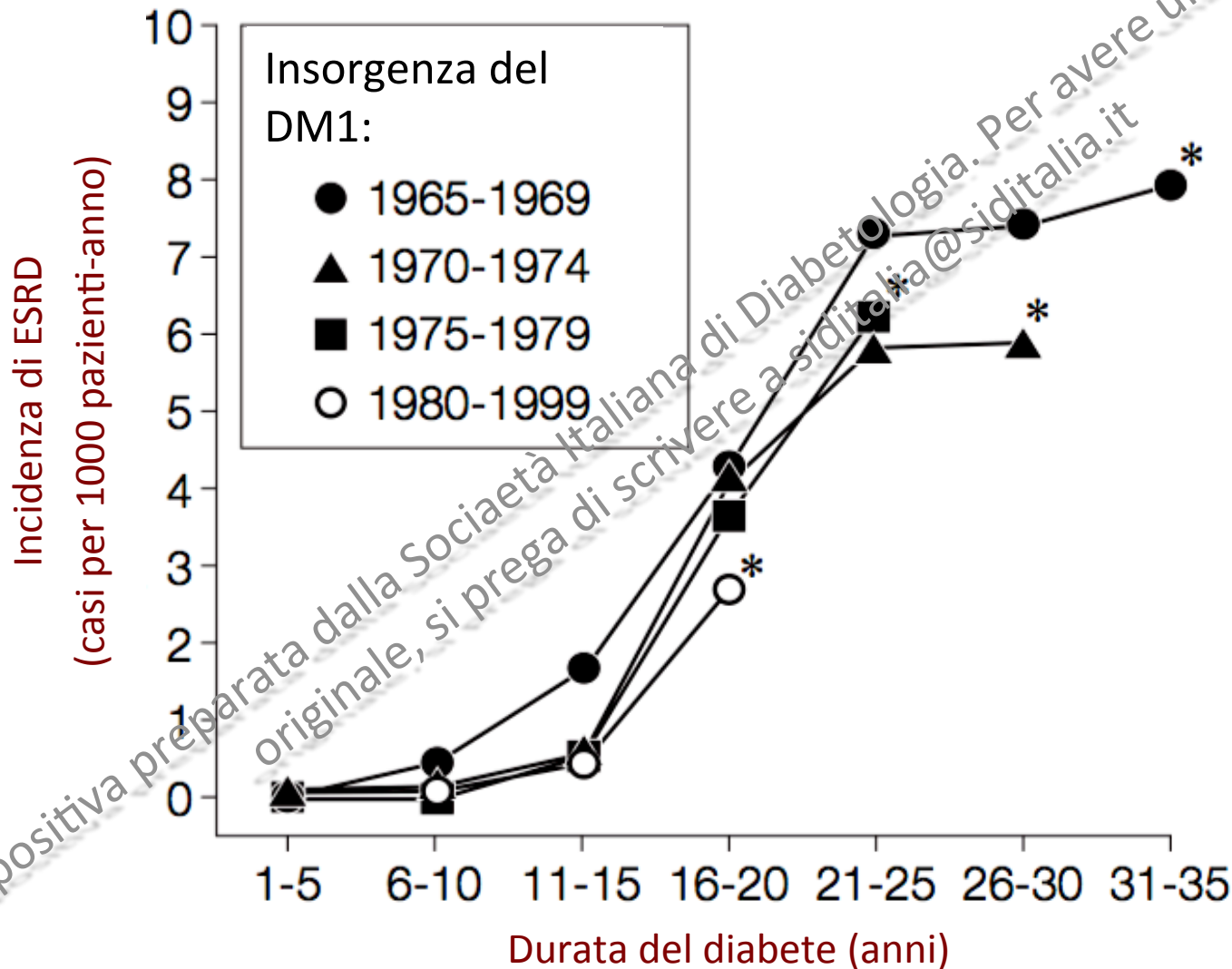
1996-2007



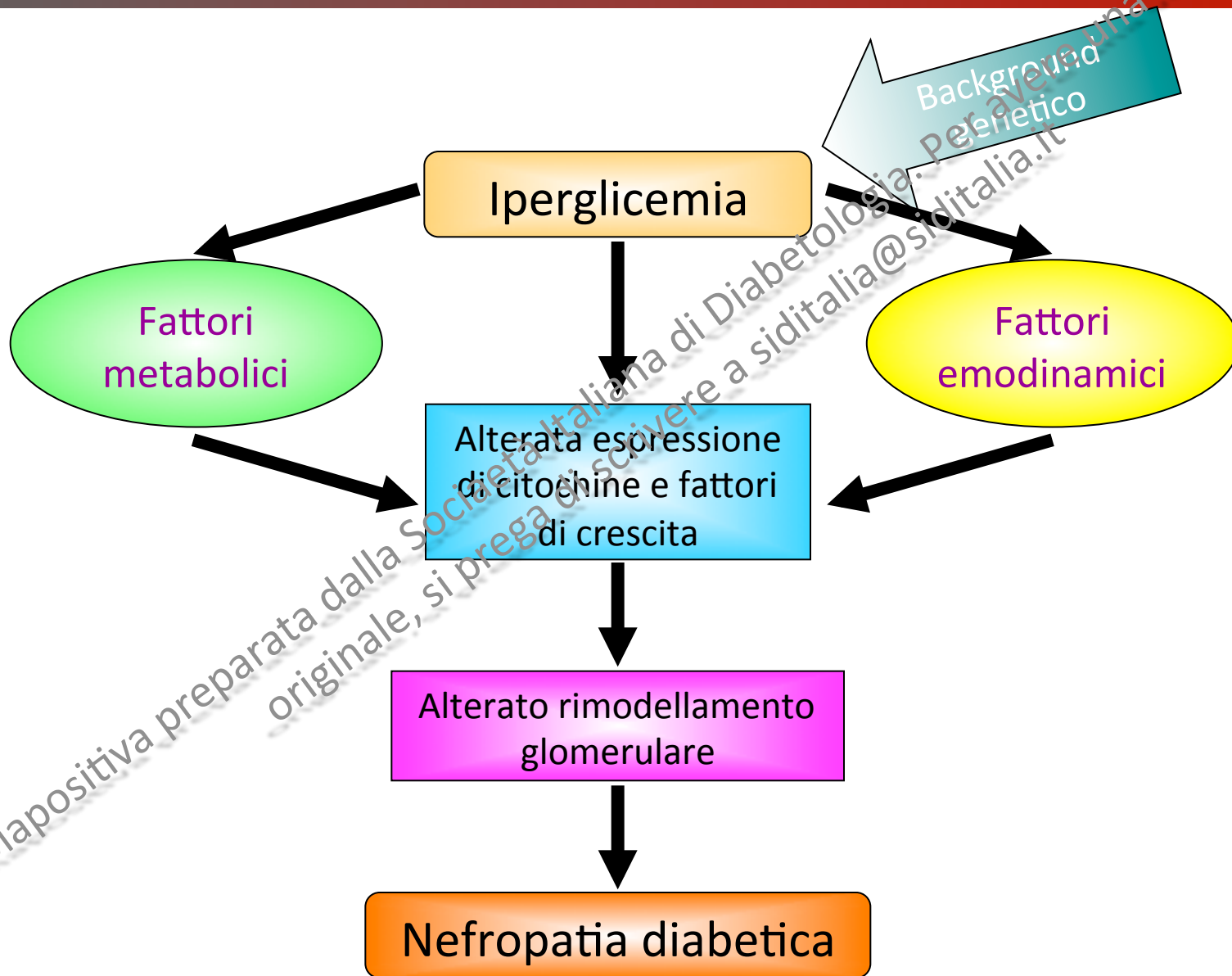
Per 100.000 persone con diagnosi di diabete e diviso per età tramite metodo diretto per una popolazione standard USA del 2000



Epidemiologia

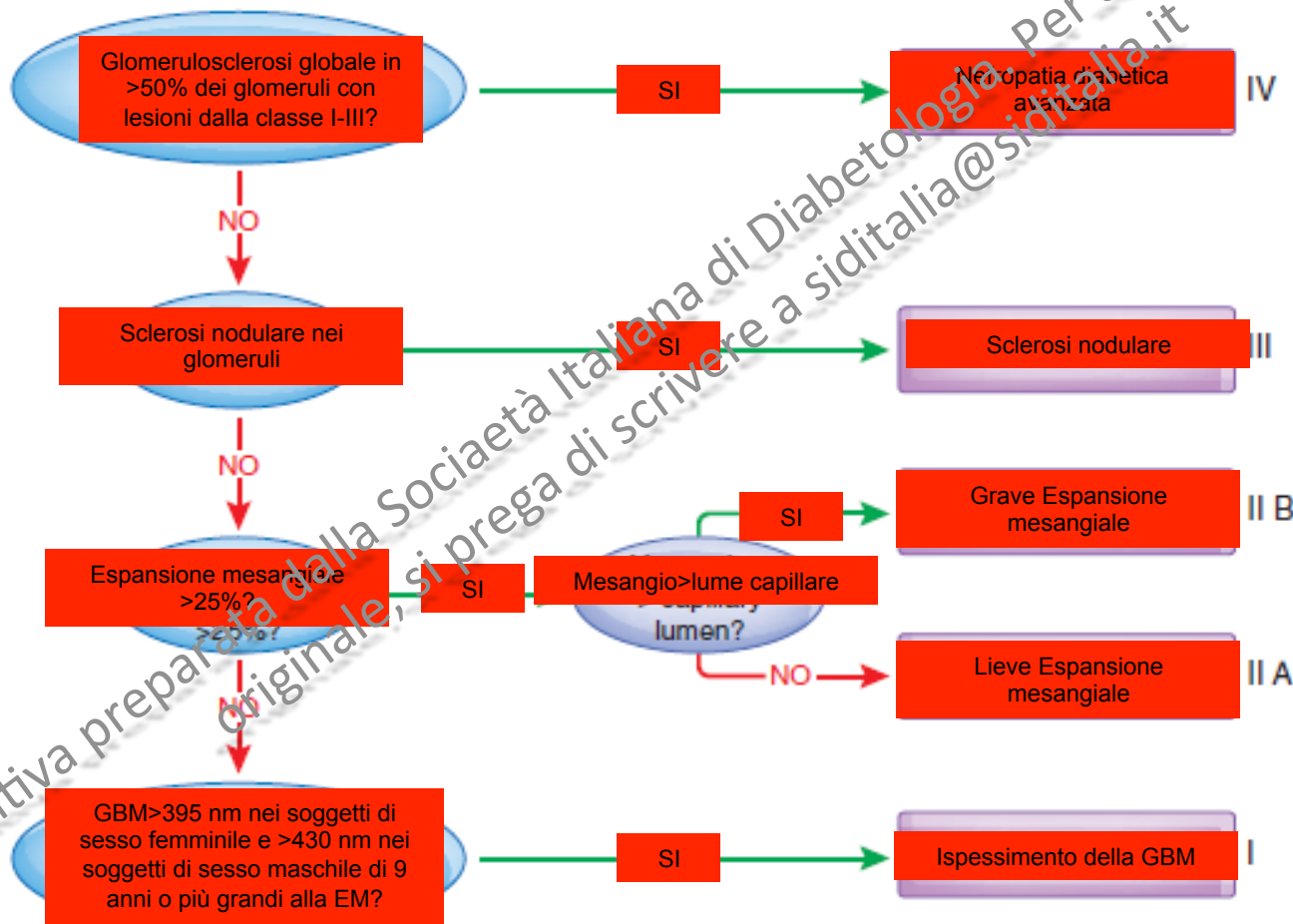


Etiopatogenesi



Quadro anatomico

Lesioni glomerulari

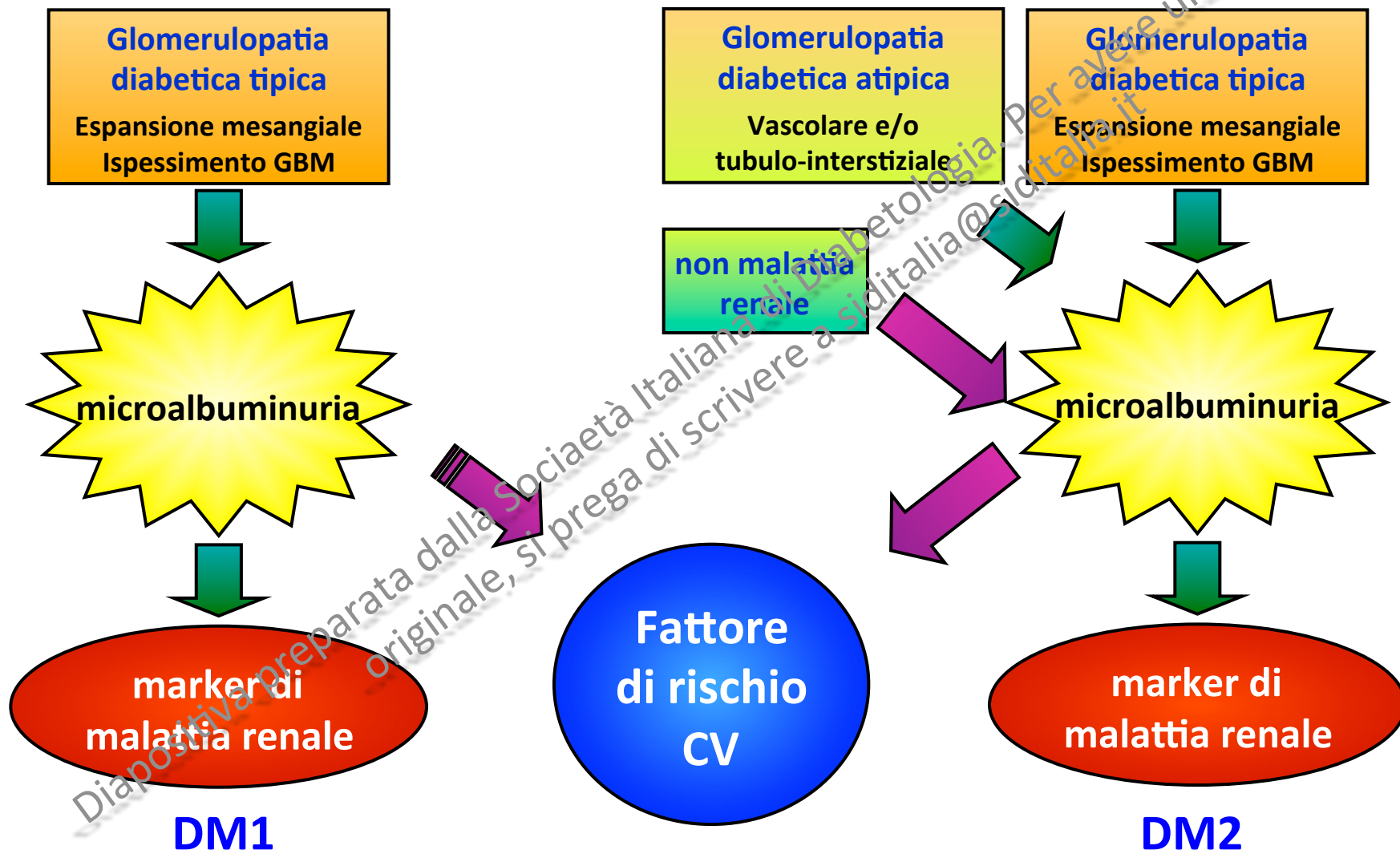


Quadro anatomico

Lesioni interstiziali e tubulo-interstiziali

Lesione	Criteri	Punteggio
Lesioni interstiziali IFTA	No IFTA	0
	<25%	1
	25% to 50%	2
	>50%	3
Infiammazione interstiziale	Assente	0
	Infiltrazione solo in relazione a IFTA	1
	Infiltrazione in aree senza IFTA	2
Lesioni vascolari Ialinosi arteriolare	Assente	0
	Almeno un' area di ialinosi arteriolare	Si/No
	Più di un' area di ialinosi arteriolare	
Presenza di aterosclerosi nei vasi di grosso calibro (assegnare il punteggio all'arteria peggiore)	No ispessimento intimale	0
	Ispessimento intimale minore dello spessore della media	1
	Ispessimento intimale maggiore dello spessore della media	2

Quadro anatomico



Quadro clinico

1. Alterata funzione di barriera (proteinuria)

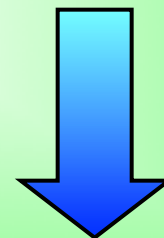
- Disfunzione/perdita di podociti
- Ispessimento GBM
- ✓ Normoalbuminuria
- ✓ Microalbuminuria
- ✓ Macroalbuminuria



Sindrome
nefrosica

2. Alterata filtrazione glomerulare (GFR)

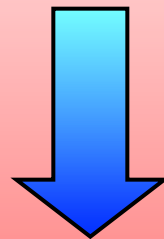
- Espansione mesangial e
- Glomerulosclerosi
- ✓ GFR aumentato
- ✓ GFR normale
- ✓ GFR ridotto



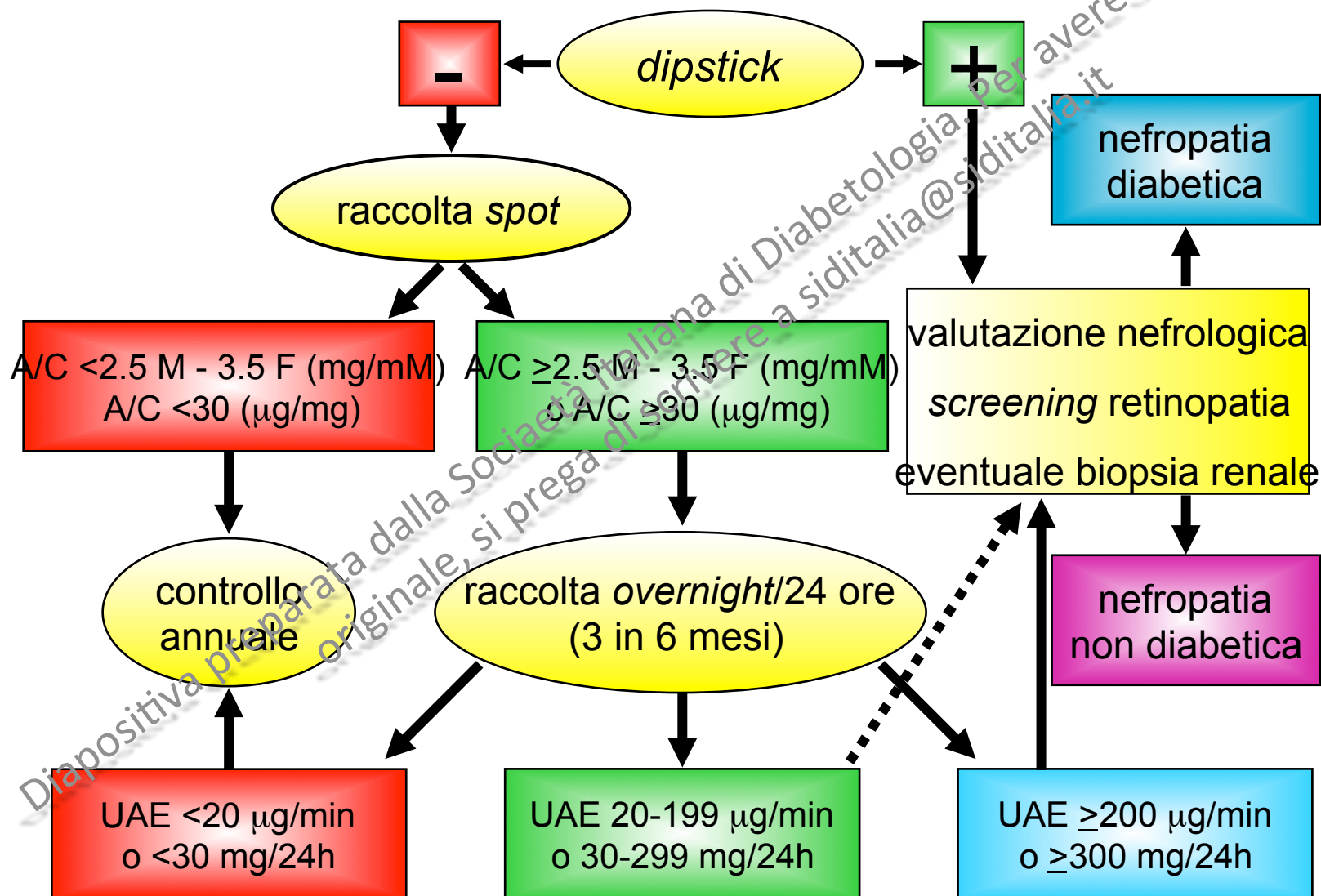
ESRD

3. Aumento della pressione arteriosa (PA) sistemica

- Primaria (essenziale) DM2
- Secondaria (renale) DM1
- ✓ PA normale
- ✓ PA borderline
- ✓ Ipertensione arteriosa



Screening e diagnosi



Screening e diagnosi

Formula di Cockcroft-Gault :

$$\text{GFR (ml/min)} = \frac{[140 - \text{età (anni)}] \times \text{peso (kg)}}{[72 \times \text{creatininemia (mg/dl)}] \times 0.85 \text{ (in donne)}}$$

Equazione Modification of Diet in Renal Disease (MDRD) Study semplificata:

$$\text{GFR (ml/min/1,73 m}^2\text{)} = 186 \times [\text{creatininemia (mg/dl)}]^{-1.154} \times [\text{età (anni)}]^{-0.203} \times 0.742 \text{ (in donne)} \times 1.210 \text{ (in neri)}$$

Equazione Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration (CKD-EPI):

Neri	Femmine	$\geq 62 \mu\text{mol/L (}\geq 0.7 \text{ mg/dl)}$	$\text{GFR} = 166 \times (\text{Scr}/0.7)^{-0.329} \times (0.993)^{\text{età}}$
		$< 62 \mu\text{mol/L (<0.7 mg/dl)}$	$\text{GFR} = 166 \times (\text{Scr}/0.7)^{-1.209} \times (0.993)^{\text{età}}$
	Maschi	$\geq 80 \mu\text{mol/L (}\geq 0.9 \text{ mg/dl)}$	$\text{GFR} = 163 \times (\text{Scr}/0.9)^{-0.411} \times (0.993)^{\text{età}}$
		$< 80 \mu\text{mol/L (<0.9 mg/dl)}$	$\text{GFR} = 163 \times (\text{Scr}/0.9)^{-1.209} \times (0.993)^{\text{età}}$
Bianchi altri	Femmine	$\geq 62 \mu\text{mol/L (}\geq 0.7 \text{ mg/dl)}$	$\text{GFR} = 144 \times (\text{Scr}/0.7)^{-0.329} \times (0.993)^{\text{età}}$
		$< 62 \mu\text{mol/L (<0.7 mg/dl)}$	$\text{GFR} = 144 \times (\text{Scr}/0.7)^{-1.209} \times (0.993)^{\text{età}}$
	Maschi	$\geq 80 \mu\text{mol/L (}\geq 0.9 \text{ mg/dl)}$	$\text{GFR} = 141 \times (\text{Scr}/0.9)^{-0.411} \times (0.993)^{\text{età}}$
		$< 80 \mu\text{mol/L (<0.9 mg/dl)}$	$\text{GFR} = 141 \times (\text{Scr}/0.9)^{-1.209} \times (0.993)^{\text{età}}$

Stadiazione

National Kidney Foundation's (NKF's) Kidney Disease Outcomes Quality Initiative (KDOQI)

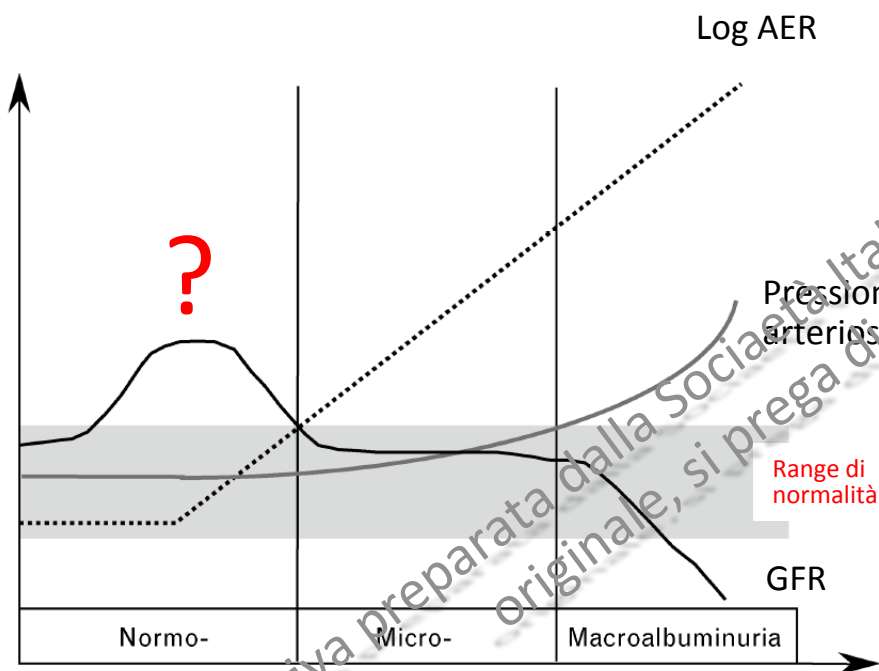
				Albuminuria (mg/g)				
				A1 (normo)		A2 (micro)	A3 (macro)	
				Ottimale	Normale-alta	alta	Molto alta	Nefrosica
				<10	10-29	30-299	300-1999	>2000
eGFR, ml/min/1.73 m ²	G1	Alto	>105	No CKD	Stadio 1			
		Ottimale	90-104					
	G2	Lieve	75-89		Stadio 2			
			60-74					
	G3a	Lieve-moderata	45-59	Stadio 3				
	G3a	Moderata-grave	30-45					
	G4	Grave	15-29	Stadio 4				
	G5	Insuff. renale	<15	Stadio 5				

Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO)

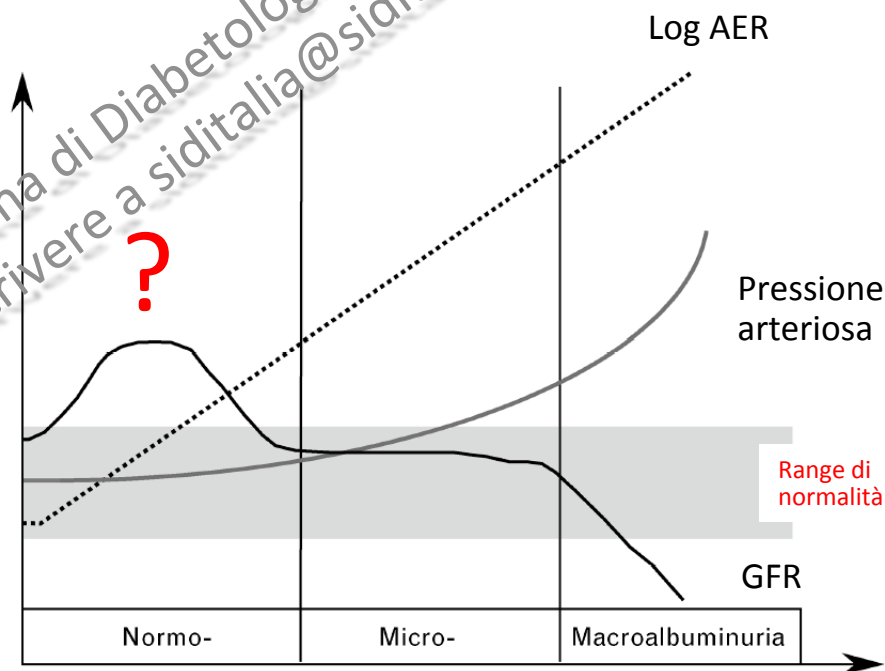
				Albuminuria (mg/g)				
				A1 (normo)		A2 (micro)	A3 (macro)	
				Ottimale	Normale-alta	Alta	Molto alta	Nefrosica
				<10	10-29	30-299	300-1999	>2000
eGFR, ml/min/1.73 m ²	G1	Alta	>105					
		Ottimale	90-104					
	G2	Lieve	75-89					
			60-74					
	G3a	Lieve-moderata	45-59					
	G3a	Moderate-grave	30-45					
	G4	Grave	15-29					
	G5	Insuff. renale	<15					

Storia naturale

DM1



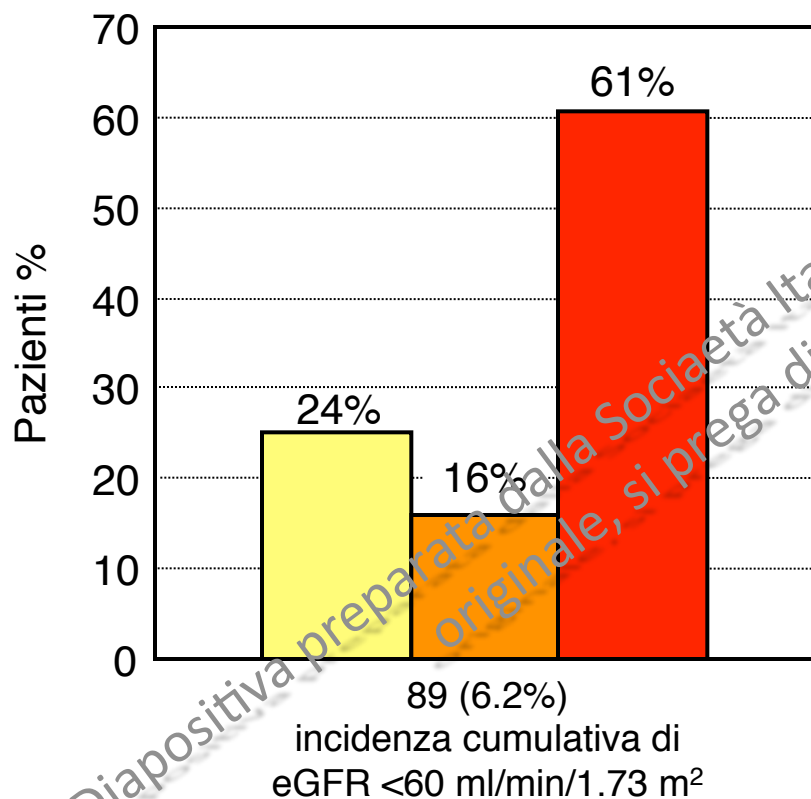
DM2



Storia naturale

DCCT/EDIC

1439 pazienti con DM1
seguiti per 19 anni (mediana)



no albuminuria



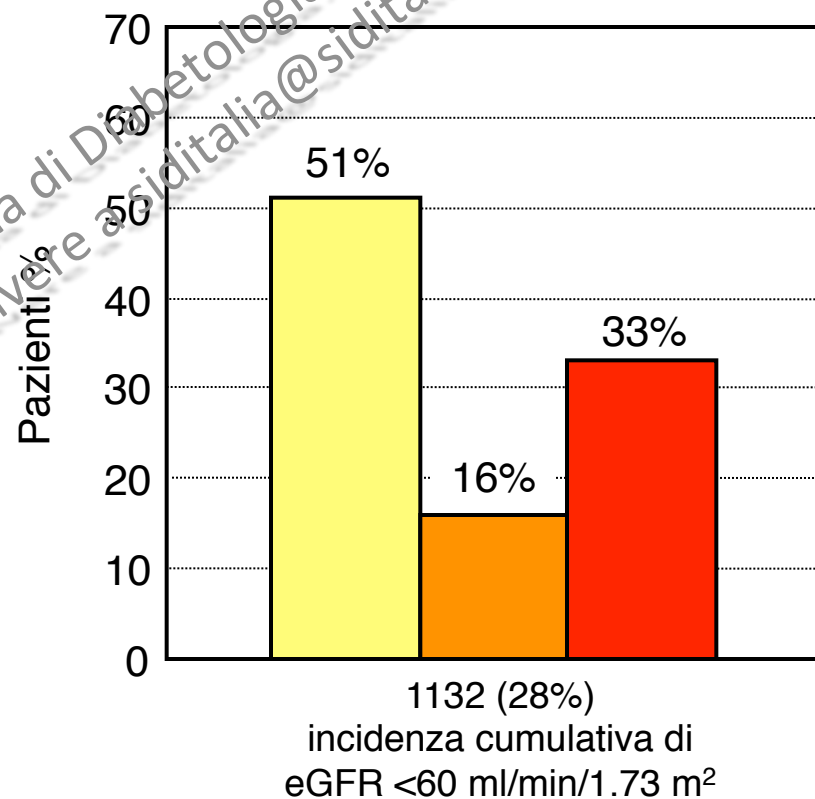
albuminuria dopo riduzione eGFR



albuminuria prima riduzione eGFR

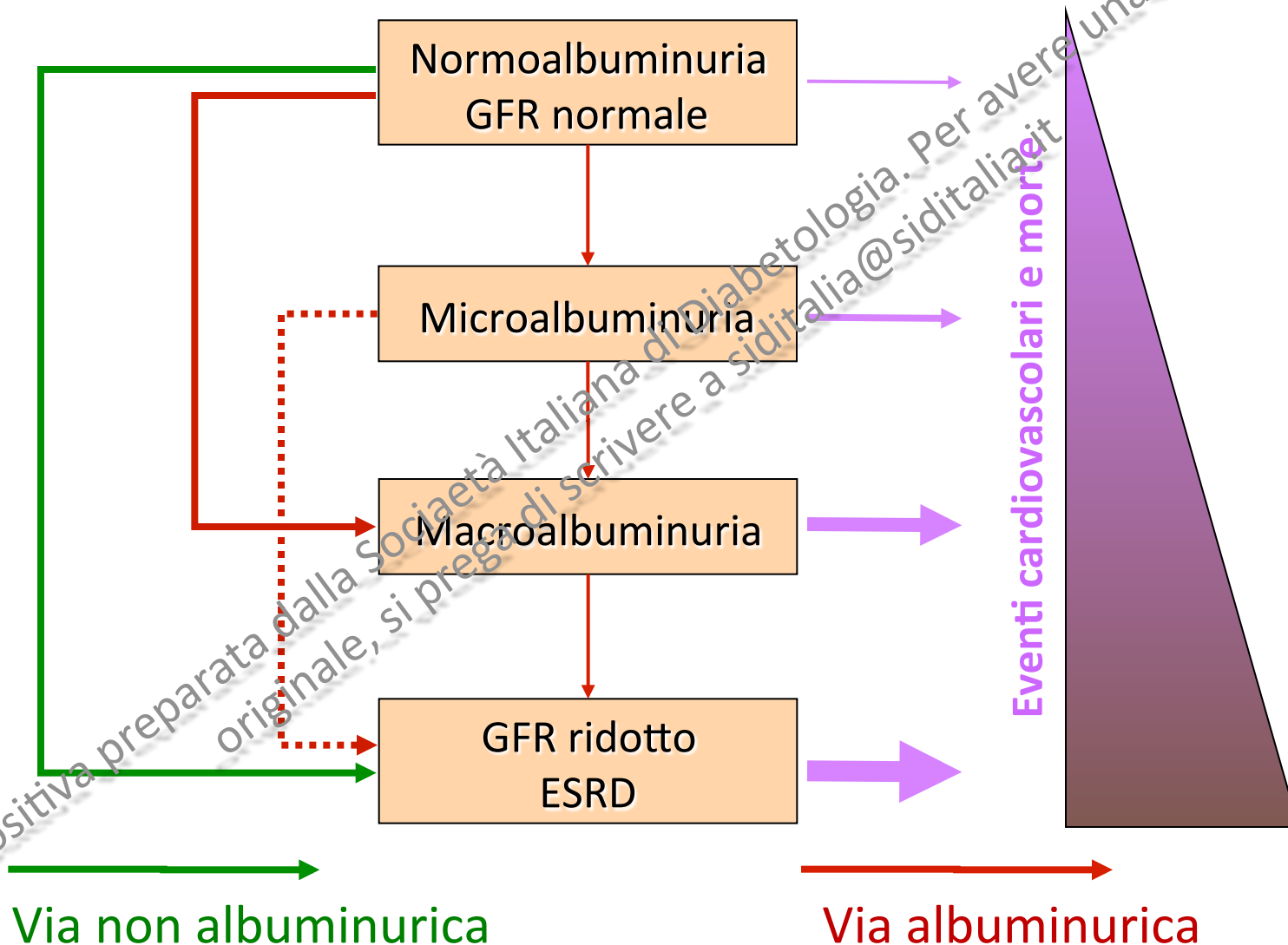
UKPDS

4006 pazienti con DM2
seguiti per 15 anni (mediana)



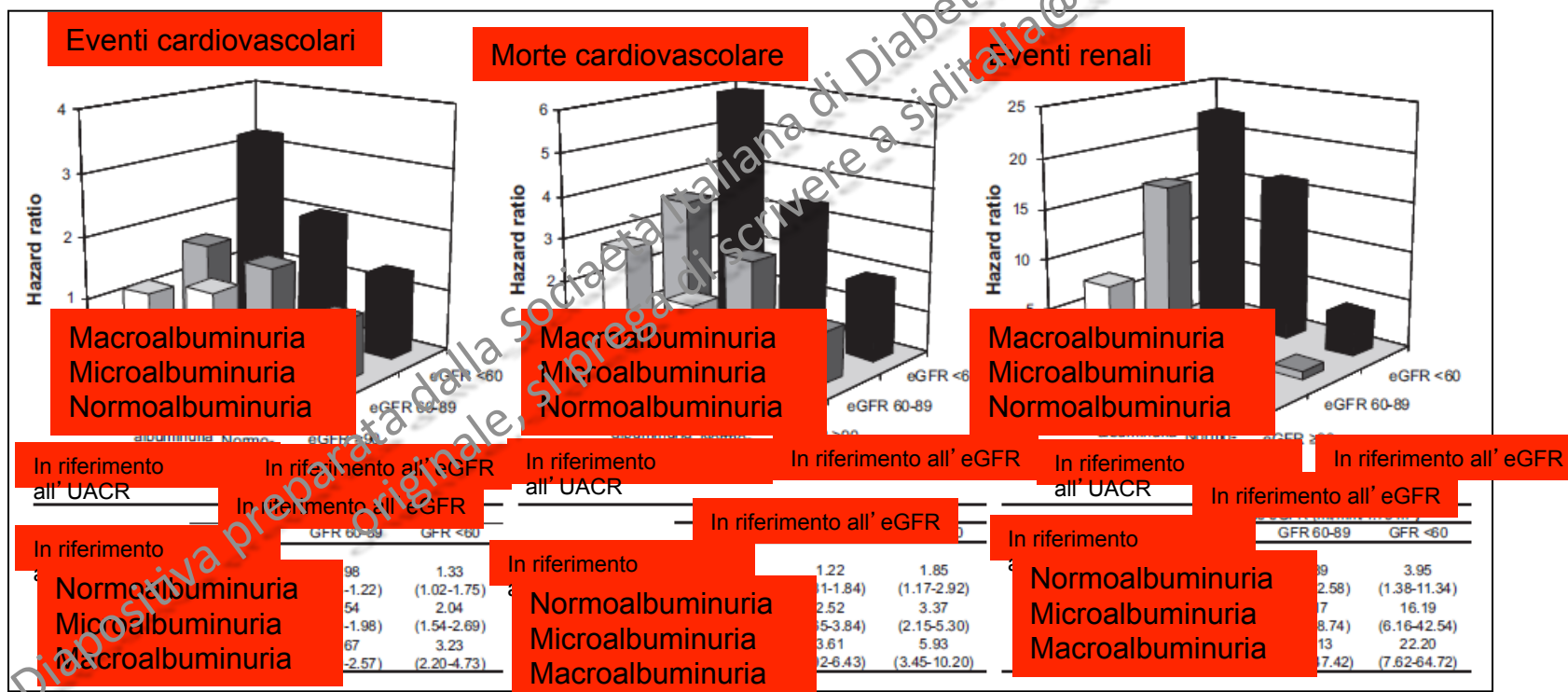
albuminuria prima riduzione eGFR

Storia naturale



The Action in Diabetes and Vascular disease: preterAx and diamicroN-MR Controlled Evaluation (ADVANCE) Study

Eventi avversi CVD e renali in riferimento all'eGFR e all'albuminuria



10,640 Pazienti affetti da T2DM – mediana di follow-up di 4.3 anni

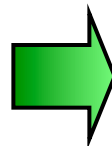
Prevenzione e trattamento

controllo dei fattori di
rischio e progressione



controllo glicemico
controllo pressorio
controllo lipidi

misure non
farmacologiche



cessazione del fumo
dieta ipoproteica

trattamento delle
alterazioni correlate alla
malattia renale cronica



anemia
squilibri Ca-P
squilibri idroelettrolitici

controllo dei fattori
precipitanti



farmaci nefrotossici
mezzi di contrasto
infezioni delle vie urinarie
ostruzioni delle vie urinarie
disidratazione

preparazione alla
terapia sostitutiva



accesso
organo

Diapositiva preparata dalla Società Italiana di Diabetologia. Per avere una versione originale, si prega di scrivere a sid@siditalia.it

Controllo glicemico

	ACCORD*	ADVANCE	UKPDS	VADT	Totale
HbA1c	-1.01	-0.72	-0.66	-1.16	-0.88
Maggiori eventi microvascolari	1.00/0.95	0.86	0.75	--	--
Eventi Renali	1.05/1.02 [#]	0.79 ^{**}	--	0.62	--
1. Microalb neodiagnosticata	0.79/0.85	0.91	0.67	0.71	0.90 (0.85 - 0.96)
2. Macroalb neodiagnosticata	0.69/0.72	0.70	0.66	0.64	--
3. Raddoppio della sCreat	1.07/1.04	1.15	0.26	1.00	
4. ESRD o morte per cause renali	0.95/0.92	0.64	0.73	0.63	
ESKD [§]	--	0.35	--	--	

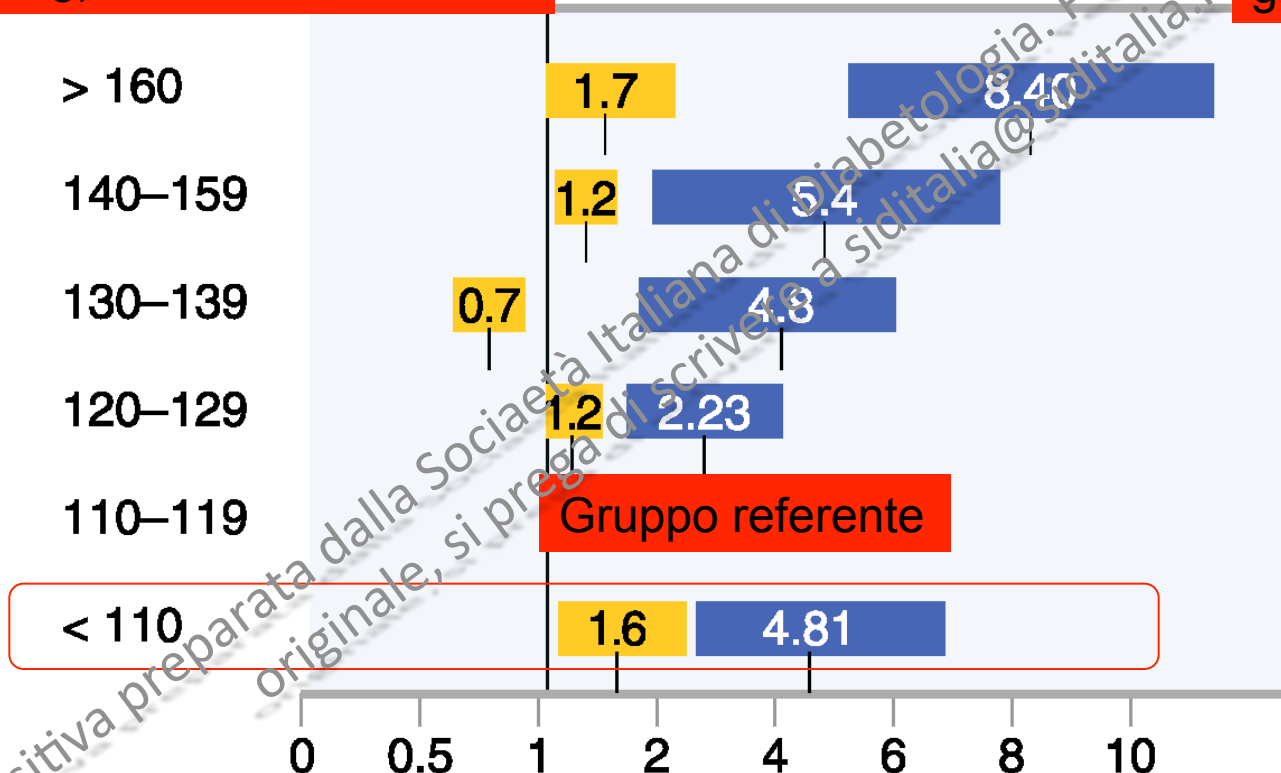
* Fino al passaggio/fino alla fine dello studio; ** nefropatia neodiagnosticata o in peggioramento; # uno di 2, 3 or 4; § dialisi, trapianto, morte per cause renali, creatinina oltre 200 µmol/L, raddoppio duraturo della creatinina allo stesso livello

Boussageon R et al. BMJ 2011; 343:d4169

Controllo pressorio

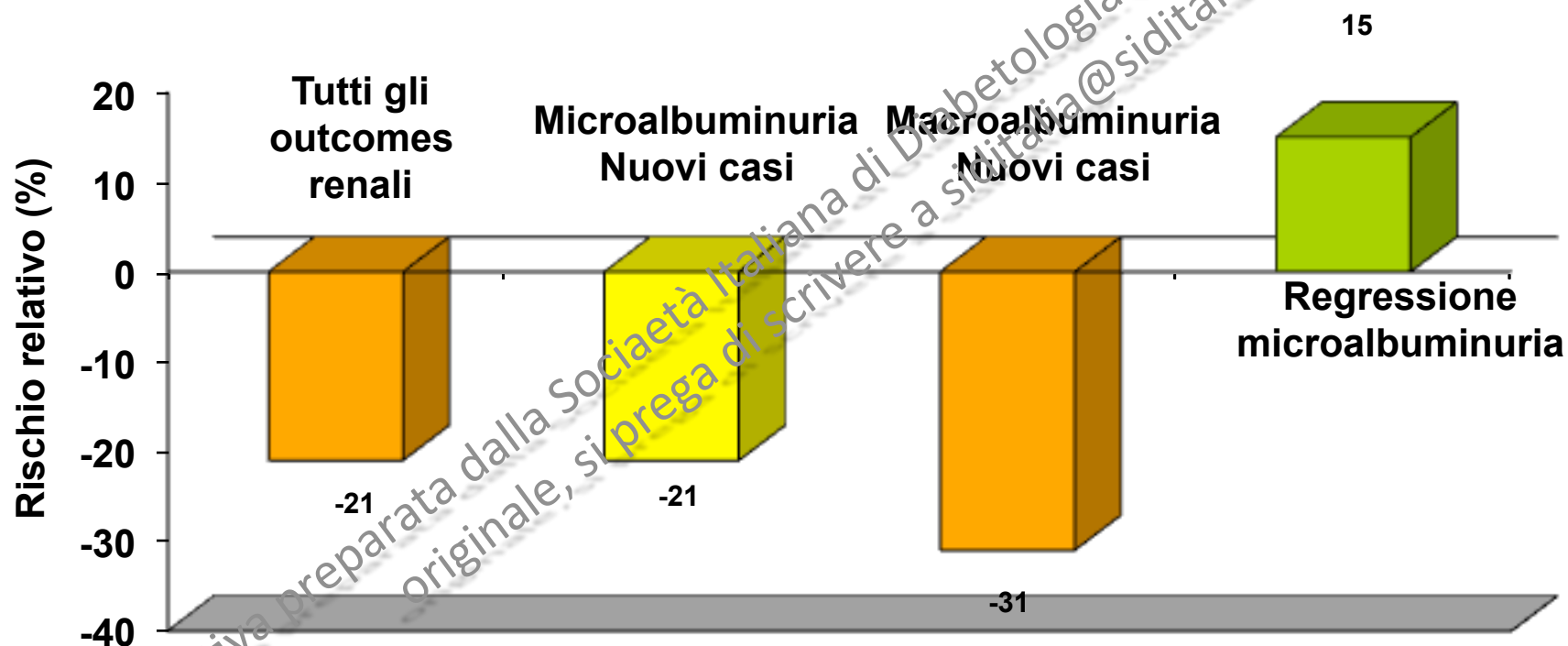
Follow-up della pressione
sanguigna sistolica (SBP)
(mmHg)

■ Proteinuria $\geq 1\text{g/giorno}$
■ Proteinuria $< 1\text{g/giorno}$



Rischio relativo corretto del raddoppio
della creatinina sierica o ESRD ($\pm 95\%$
CI)

Efficacia di Perindopril + Indapamide sugli outcomes renali nello studio ADVANCE



Controllo pressorio

Risultati dicotomici		Numero di studi	Dimensione del campione	95% CI)
ESRD				
ACEI/ARB	Vs altri farmaci attivi	6	2,147	0.82 (0.64, 1.05)
ACEI/ARB	Vs placebo	4	10,594	0.80 (0.69, 0.93)
Raddoppio della creatinina sierica				
	Vs altri farmaci attivi	2	1,198	0.66 (0.53, 0.83)
	Vs placebo	4	10,594	0.76 (0.69, 0.84)
Complicanze microvascolari maggiori				
	Vs altri farmaci attivi		758	1.28 (0.81, 2.03)
	Vs placebo		6,489	0.85 (0.74, 0.97)
Macroalbuminuria				
	Vs altri farmaci attivi		1,211	0.71 (0.50, 1.00)
	Vs placebo		3,868	0.67 (0.54, 0.83)
Microalbuminuria				
ACEI/ARB	Vs altri farmaci attivi	6	1,430	0.84 (0.61, 1.15)
ACEI/ARB	Vs placebo	4	6,762	0.82 (0.64, 1.05)
Albuminuria regressione				
	Repressione dell' albuminuria		1,286	1.16 (0.99, 1.39)
	Vs altri farmaci attivi		1,238	1.17 (1.00, 1.37)
	Vs placebo			

Terapia sostitutiva

GFR 15-20 ml/min
o
creatininemia 6-7 mg/dl

Dialisi

Emodialisi
(fistola)

Dialisi peritoneale
(peritonite)

Morbilità e mortalità più alte
che nei pz. non diabetici

Trapianto

Rene
(da vivente o cadavere)

Rene-pancreas
(simultaneo, PAK)

Morbilità e mortalità simili
ai pz. non diabetici

Neuropatia diabetica

Definizione e classificazione

Epidemiologia

Etiopatogenesi

Istopatologia

Quadro clinico

Screening e diagnosi

Stadiazione e storia naturale

Prevenzione e terapia

Definizione e classificazione

Definizione

Le **neuropatie diabetiche** sono entità cliniche eterogenee per:

- fattori di rischio
- meccanismi patogenetici
- alterazioni istopatologiche
- distribuzione regionale
- presentazione segni e sintomi
- storia naturale e prognosi

Classificazione

A. Polineuropatie simmetriche

1. sensitivomotoria cronica (dolorosa e non)
2. dolorosa acuta
3. autonoma

B. Neuropatie focali e multifocali

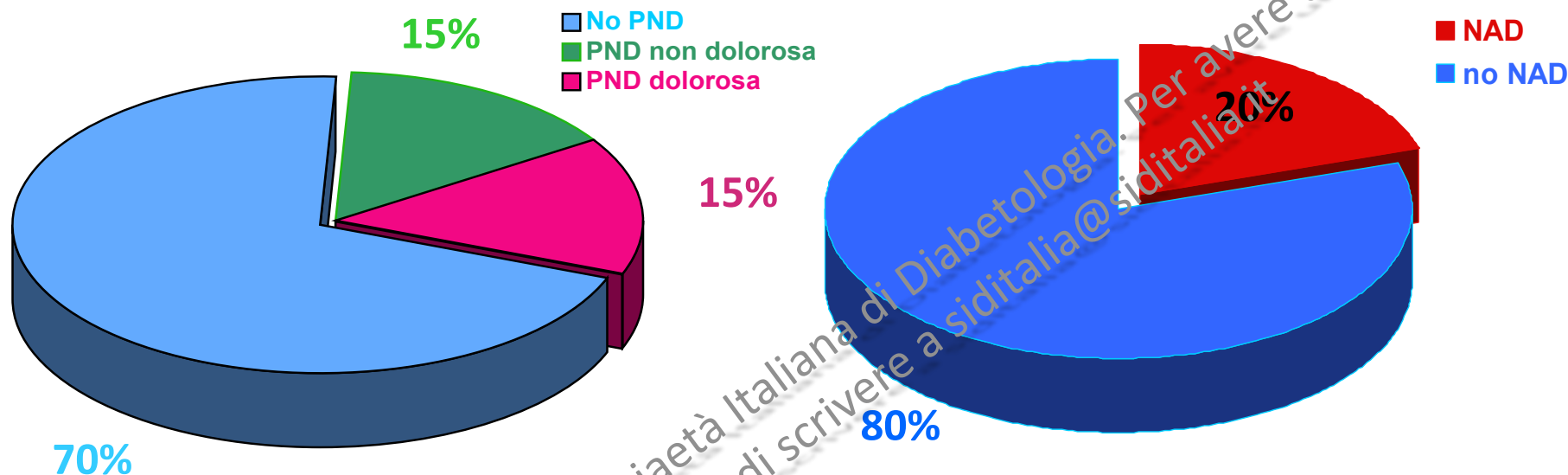
1. mononeuropatie (craniali e focali degli arti)
2. radiculopatie toracoaddominali
3. amiotrofia o radiculoplessopatia lombosacrale

C. Neuropatie non diabetiche associate al diabete

1. neuropatie da intrappolamento
2. CIDP (poliradiculopatia infiammatoria demielinizzante cronica)

*Definizione di dolore neuropatico: “dolore che nasce come diretta conseguenza di una lesione o malattia del sistema somatosensitivo”
(Treede R-D et al. *Neurology* 70: 1630-1635, 2008)

Boulton A et al. Diabetes Care 2005; 28: 956-962



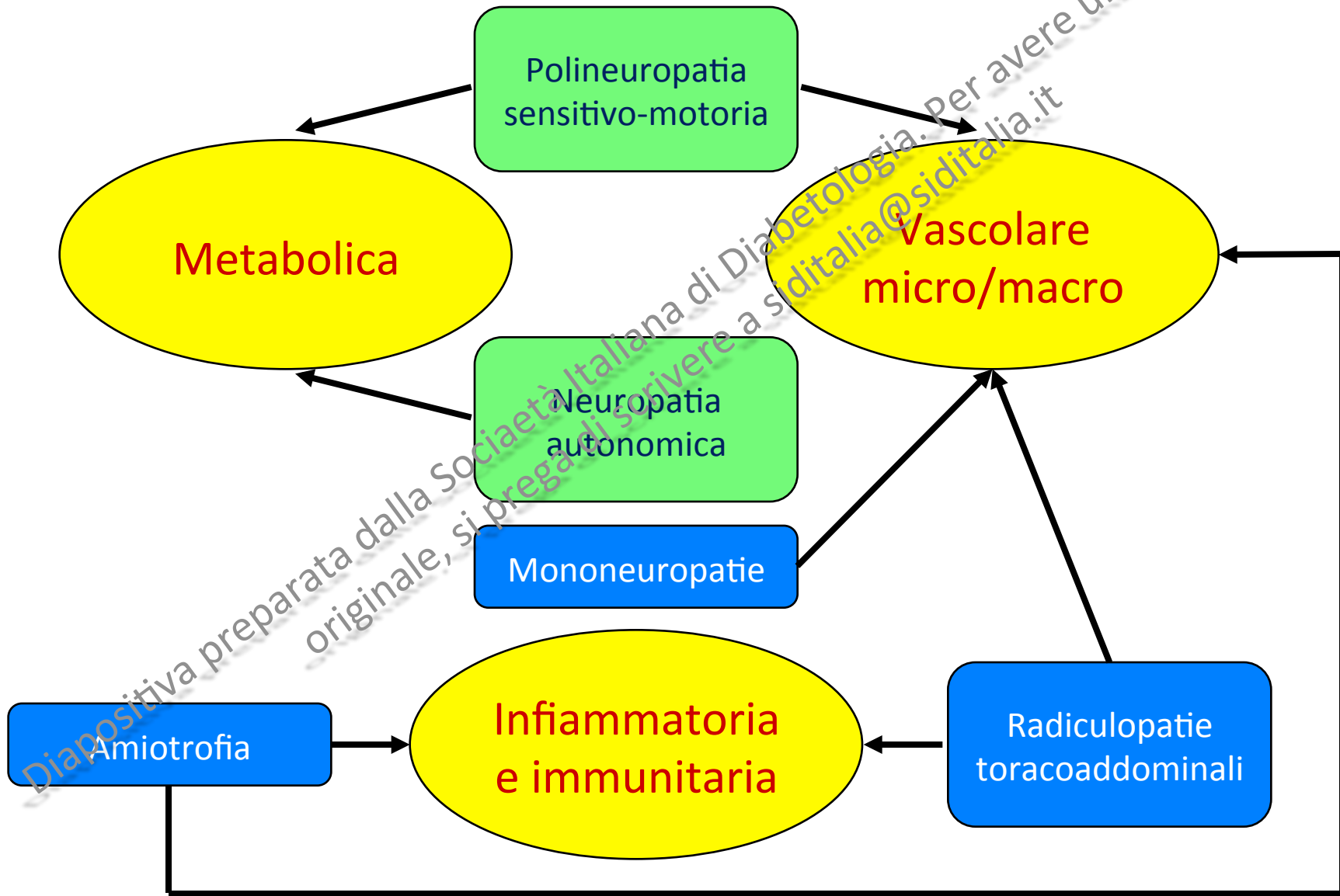
- >80% polineuropatie simmetriche
- 15% mononeuropatie
- <5% altre (altre focali e multifocali e non diabetiche associate al diabete)

Fattori di rischio e correlati clinici neuropatia sensitivo-motoria e autonoma

- Età
- Durata diabete
- Controllo glicemico
- Ipertensione arteriosa
- BMI (peso e altezza) e circonferenza vita
- Dislipidemia (alto LDL, basso HDL, alti trigliceridi)
- Fumo
- Inattività fisica
- Insulinemia, peptide C e terapia insulinica
- Alcool
- Malattia cardiovascolare
- Vasculopatia arti inferiori
- Retinopatia
- Nefropatia
- Neuropatia autonoma o sensitivo-motoria
- Chetoacidosi
- Ipoglicemia

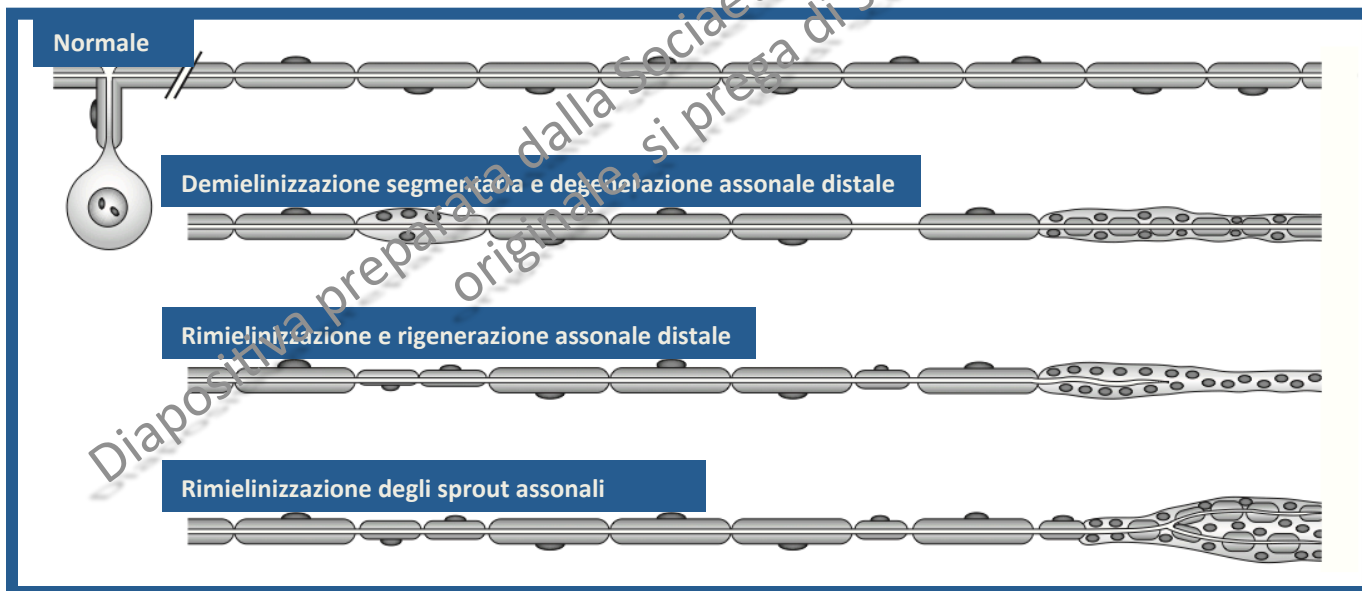
N.B. Per alcuni di questi fattori o correlati evidenza solo per sensitivo-motoria o autonoma, solo per tipo 1 o tipo 2, solo in studi trasversali, oppure dati non confermati o controversi

Etiopatogenesi



Alterazioni istopatologiche caratteristiche

- Degenerazione assonale
- Perdita di fibre mieliniche e amieliniche
- Demielinizzazione (primaria e secondaria)
- Ispessimento della parete dei vasa nervorum (microangiopatia endonevriale)



Polineuropatia sensitivo-motoria dolorosa e non

- esordio insidioso
- polineuropatia sensitivo-motoria, lunghezza-dipendente, simmetrica, distale, arti inferiori > arti superiori
- sintomi sensitivi positivi (parestesie, dolore) e negativi (intorpidimento)
- forma dolorosa* e non dolorosa
- deficit prevalentemente sensitivi a calzone e guanto
- riduzione o assenza di riflessi
- sintomi (astenia) e segni (ipotonìa, ipotrofia) motori tardivi
- decorso cronico con complicanze (ulcere piede, sindrome di Charcot)



* Caratteristiche del dolore neuropatico

Tipo	urente, scattante, trafittivo, tagliente, a scossa elettrica, puntura di spillo, lanciaante, crampiforme, come un gelo, come un pizzico, come mal di denti, pulsante
Durata	continuo-permanente, parossistico (dolore spontaneo)
Localizzazione	simmetrica distale, arti inferiori (piedi) prima, arti superiori (mani) poi
Andamento	esacerbazione notturna
Manovre interferenti	alleviato da raffreddamento, accentuato da appoggio plantare
Sintomi Associati	parestesie, disestesie (sensazioni anormali spiacevoli, sia spontanee sia evocate), iperestesie, allodinia (dolore evocato da stimoli non dolorosi), iperalgesia (risposta dolorosa esagerata a stimoli dolorosi di lieve intensità)
Ricadute Cliniche	insonnia, inabilità, depressione, ↓ QoL

Neuropatia autonoma

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 simpatovagale

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 autonotica indotta dall'ipoglicemia
- Anemia con deficit di eritropoietina
- Alterata produzione di renina

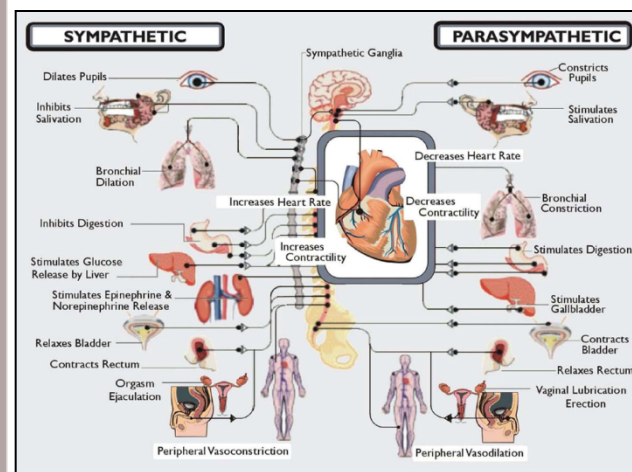
Funzione pupillare

- Ridotta funzione pupillomotoria
- Pupilla di Argyll-Robertson

Funzione sudomotoria

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

Quadro clinico multiforme che interessa in misura e tempi diversi le molteplici funzioni controllate dal sistema nervoso autonomo. I sintomi, pur aspecifici, devono essere attentamente ricercati, ma necessitano di completamento diagnostico con i test cardiovascolari



Gangli simpatici

Dilata le Pupille

Inibisce la salivazione

Dilatazione bronchiale

Inibisce la digestione

**Stimola il rilascio del
glucosio dal fegato
Stimola il rilascio di
epinefrina e noraepinefrina**

Rilassa la vescica

**Contrae il retto
Orgasmo
Eiaculazione**

Vasocostrizione periferica

Favorisce la miosi

Stimola la salivazione

**Diminuisce la frequenza
cardiaca**

Diminuisce la contrattilità

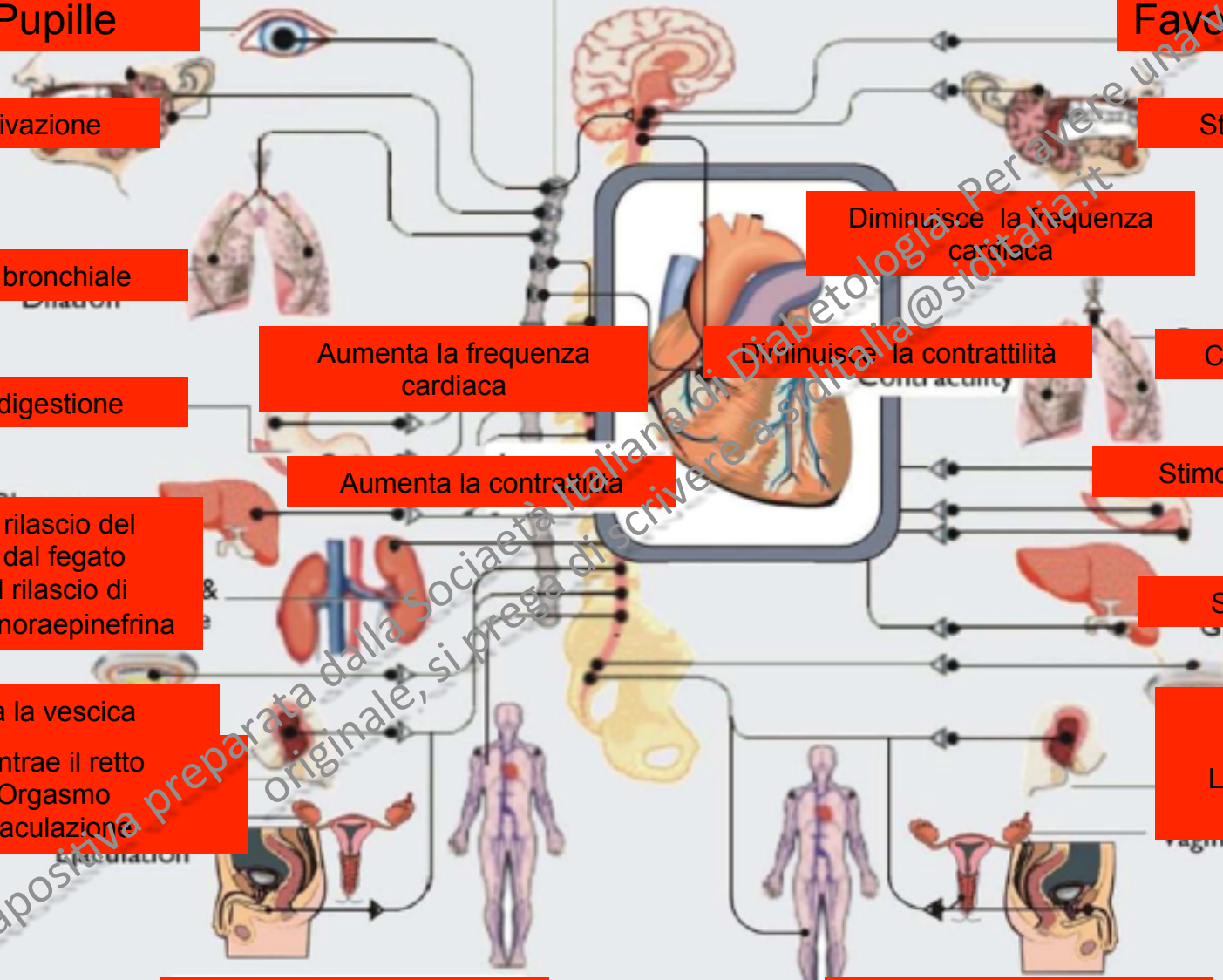
Constrizione bronchia

Stimola la digestione

Stimola la cistifellea

**Contrae la vescica
Rilassa il retto
Lubrificazione vaginale
Erezione**

Vasodilatazione periferica



Diapositiva preparata dalla Società Italiana di Diabetologia. Per avere una versione originale, si prega di scrivere a siditalia@siditalia.it

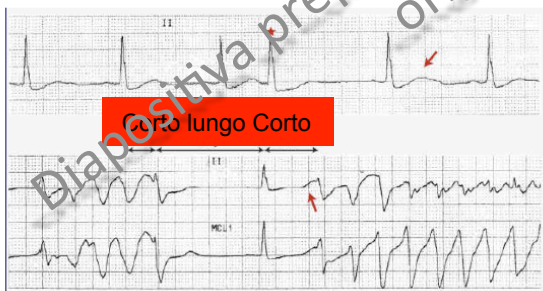
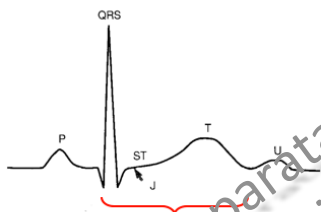
Neuropatia autonoma

Tachicardia



Tachicardia

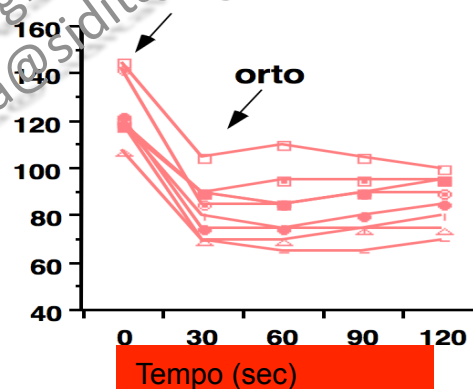
Allungamento intervallo QT (>440 ms)



Corso lungo Corto

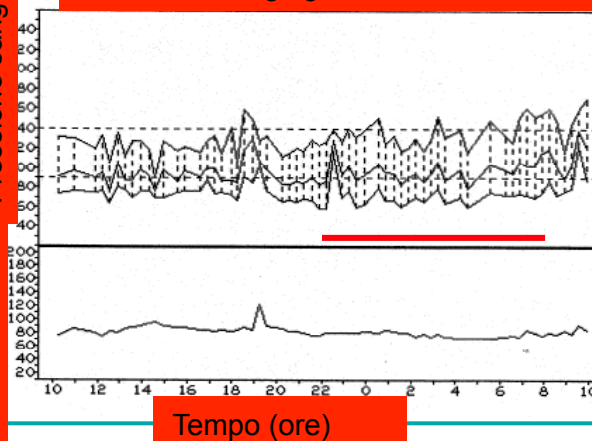
Ipotensione ortostatica (caduta ortostatica PAS ≥ 30 mmHg)

SBP (mmHg) clino



Reverse dipping

Pressione sanguigna ambulatoriale



Frequenza cardiaca (BPM)

Pressione sanguigna (mmHg)

Neuropatie focali e multifocali

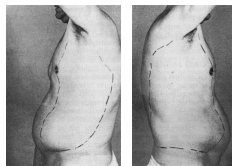
Mononeuropatie



Mononeuropatia n. oculomotore

- in diabetici di età medio-avanzata
- nn. cranici e degli arti
- insorgenza acuta, isolate o multiple
- dolore, deficit motorio con scarso impegno sensitivo, areflessia
- risoluzione in settimane-mesi, possibili deficit residui
- patogenesi verosimilmente ischemica

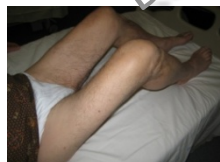
Radiculopatie toracoaddominali



Radiculopatia toracoaddominale
Stewart JD. Ann Neurol 1989; 25: 233-238

- dolore, allodinia e iperestesia in aree di torace e addome
- possibile rigonfiamento addominale
- esordio acuto (mono-) o graduale (poliradiculopatie)
- miglior prognosi (mesi) nelle mono-, recidive nelle poliradiculopatie
- sintomi simulano patologie viscerali
- patogenesi ischemica o simil-amiotrofia

Radiculoplessopatia lombosacrale (amiotrofia)



Amiotrofia

- esordio acuto o subacuto in diabetici di tipo 2 (> 50 anni)
- astenia e ipotrofia muscolare prossimale agli arti inferiori (cosce) con dolore e allodinia, areflessia rotulea e/o achillea
- distribuzione unilaterale e asimmetrica con possibile progressione
- perdita di peso e polineuropatia diabetica associata
- risoluzione in 3-18 mesi, possibili recidive ed esiti
- patogenesi multifattoriale: ischemica, metabolica, infiammatoria e immunomediata

Raccomandazioni dell' American Diabetes Association per lo screening della polineuropatia diabetica

Come

1. Sintomi neuropatici
2. Ispezione accurata di piedi e arti inferiori
3. Esame neurologico
 - sensibilità termica
 - sensibilità alla puntura di spillo
 - sensibilità pressoria (filamento 10 g)
 - sensibilità vibratoria (diapason 128 Hz)
 - riflessi achillei



Chi

alla diagnosi nei diabetici di tipo 2
dopo 5 anni nei diabetici di tipo 1

Quando

ogni anno

Polineuropatia sensitivo-motoria dolorosa e non

**1. Valutazione sintomi neuropatici
positivi e negativi
sensitivi e motori**

2. Esame neurologico

sensibilità

forza muscolare

riflessi

Diagnosi clinica

3. Valutazione quantitativa della sensibilità

4. Studio elettro-neurografico

5. Test autonomici

6. Valutazione morfologica delle fibre nervose

● Valutazione dei sintomi e segni neuropatici

- questionari validati per sintomi (MNSI-Q, NSS)
- sistemi a punteggio per esame neurologico (MNSI/ DNI, NDS, MDNS)
- dispositivi di screening maneggevoli (diapason 128 Hz, monofilamento 10 g)

● Valutazione del dolore neuropatico

- *screening tool* (LANSS Pain scale, DN4, NPQ, painDETECT, ID-pain)
- *assessment tool* (NPSI) e scale del dolore (VAS, NRS)
- questionari per impatto sul sonno (MOS Sleep Scale) e su QoL (BPI)

Neuropatia autonómica

- **Valutazione dei sintomi**
- **Valutazione dei segni**
- **Test dei riflessi cardiovascolari della frequenza cardiaca e pressione arteriosa (PA)**

**Diagnosi
clinica**

- **Monitoraggio ambulatoriale della PA (ABPM) per nondipping**
- **Indici di variabilità della frequenza cardiaca (HRV) nel dominio del tempo e della frequenza**
- **Misure di sensibilità del baroriflesso**

**Utilità
clinica**

- **Studi scintigrafici dell'innervazione cardiaca**
- **Valutazione dell'attività muscolare simpatica (MSNA)**
- **Valutazione delle catecolamine**

Ricerca

Test autonomici cardiovascolari

- valutano la risposta cardiovascolare all'attivazione di un arco riflesso
- sono indici affidabili della funzione globale del sistema nervoso autonomo
- hanno alta sensibilità (tranne ipotensione ortostatica) e specificità

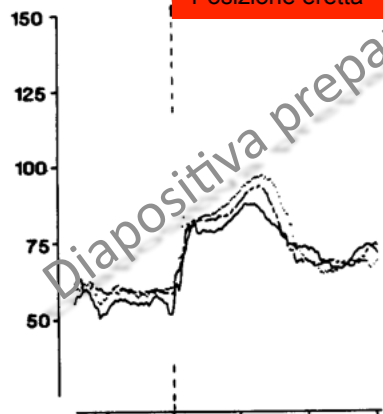
Test della Frequenza Cardiaca

- respirazione profonda (Deep Breathing)
- ortostatismo (Lying to Standing)
- manovra di Valsalva

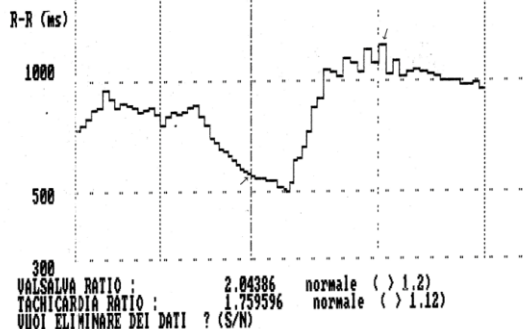
Test dell'Ipotensione Ortostatica

Lying to standing

Frequenza cardiaca (bpm)

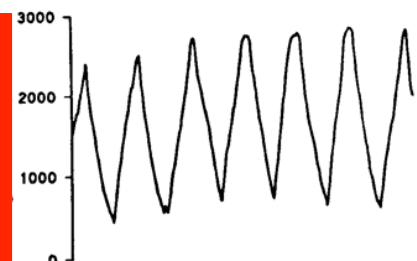


Manovra di Valsalva

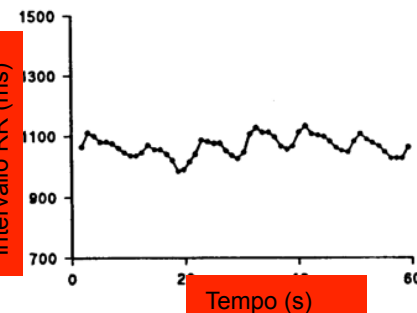


Deep Breathing

Cambiamento del volume polmonare (ml)



Intervallo RR (ms)

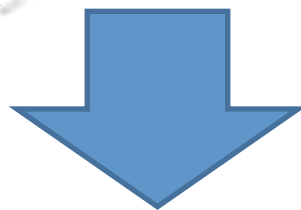


Diagnosi differenziale

Neuropatie diverse dalla PND

Sospetto: presentazione atipica di sintomi e segni :

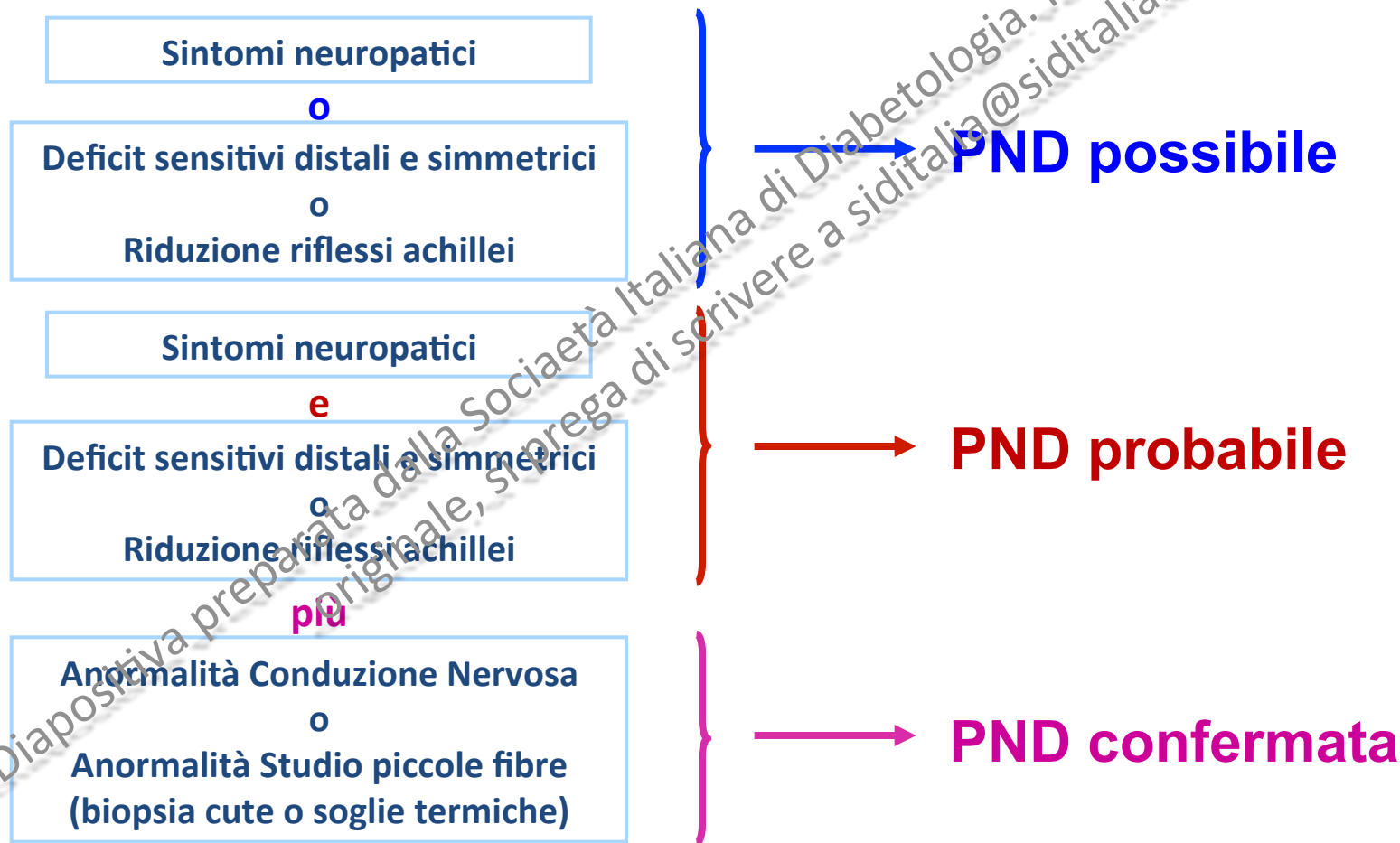
- Presenza di segni motori
- Distribuzione asimmetrica e/o prossimale
- Progressione rapida
- Piede cadente
- Dolore al rachide cervicale o lombare
- Familiarità per neuropatie



Conferma: risultati:

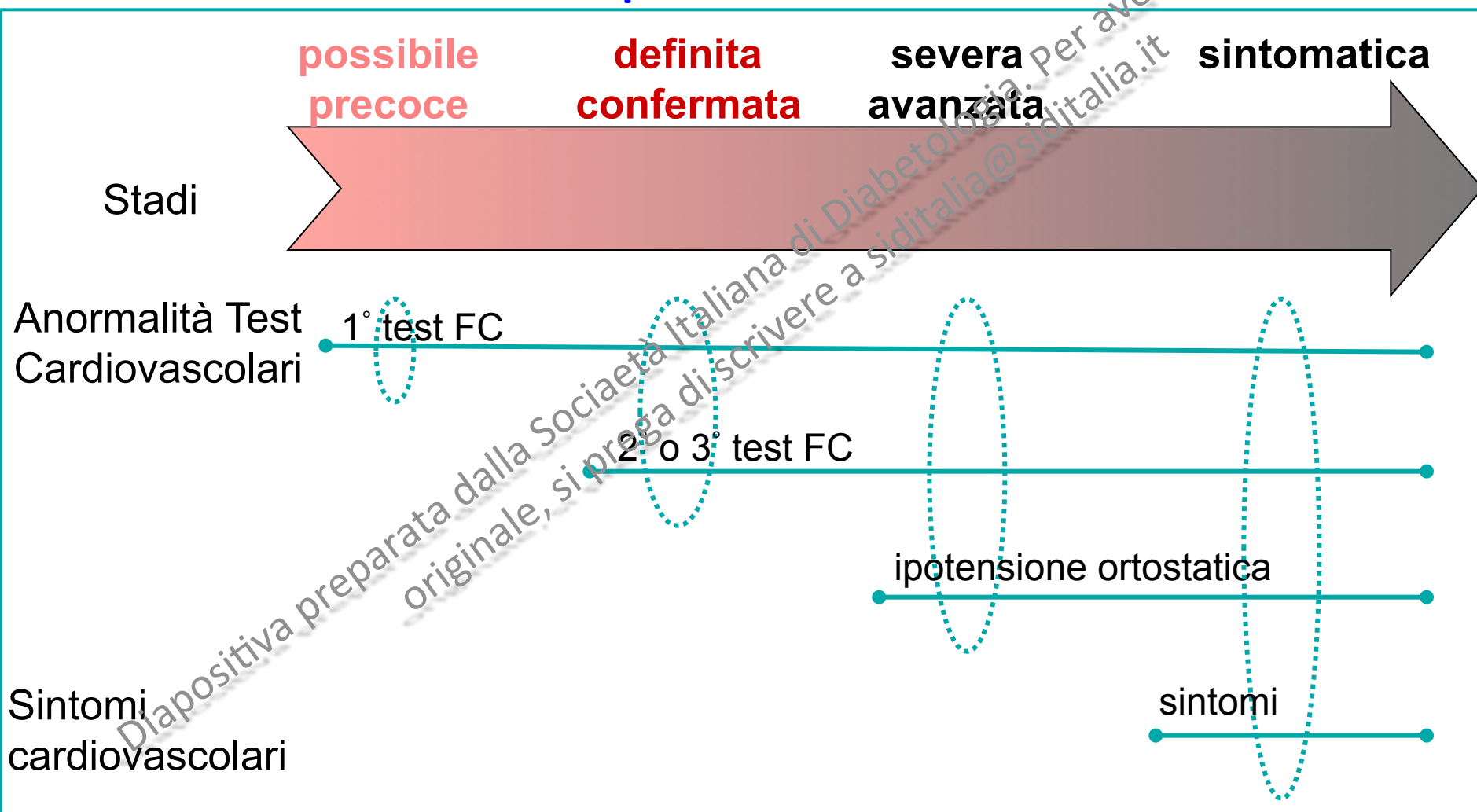
- esami di laboratorio (vitamina B12 e immunofissazione)
- esami strumentali (elettroencefalografia)

Polineuropatia sensitivo-motoria (Toronto Diabetic Neuropathy Expert Group)

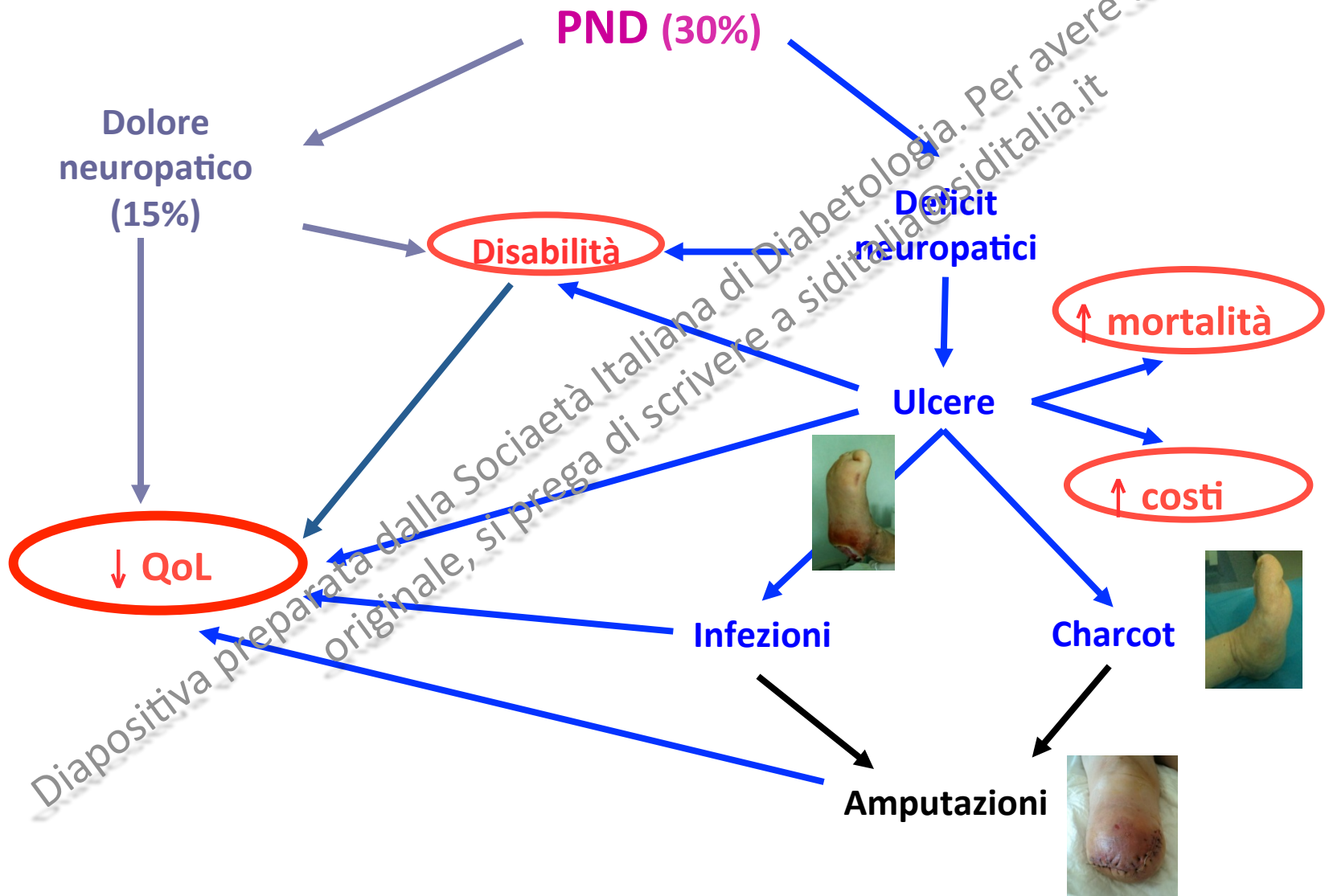


Stadiazione

Neuropatia autonoma



Storia naturale



La Neuropatia Autonomica Cardiovascolare è un predittore indipendente di:

A. Mortalità per tutte le cause e per cause cardiovascolari

Meta-analisi di 15 studi

2900 pazienti seguiti per 1-16 anni

RR = 3.65

(95% C.I. 2.66-4.47)

Maser RE et al. Diabetes Care 2003; Vinik A & Ziegler D. Circulation 2007

B. Morbilità cardiovascolare:

- Associazione con instabilità perioperatoria (in 7 su 8 studi)
- Associazione con o predittore indipendente di:
 - ischemia miocardica silente (meta-analisi di 12 studi in 1468 pazienti con rischio relativo raddoppiato; studio DIAD)
 - malattia coronarica
 - morbidità cardiovascolare
 - ictus nel diabete di tipo 2 (in 4 studi)
- Promotore di progressione della nefropatia diabetica (in 6 su 7 studi).

Spallone V et al. Diabetes Metab Res Rev 2011; 27:639–653

Prevenzione e terapia

PND: Controllo glicemico

Studio clinico	Tipo diabete	Follow-up (anni)	Efficacia protettiva
DCCT Study	1	6.5	sì
Stockholm D.I. Study	1	10	sì
Oslo Study	1	8	sì
UKPDS Study	2	15	Sì (solo su anormalità VPT)
Kumamoto Study	2	7	sì
VADT Study	2	6	no
Steno 2 Study	2	7.8	no
ACCORD Study	2	5	Sì (solo su anormalità achillei, MNSI, filamento 10 g)
ADVANCE Study	2	5	no

PND: altre terapie patogenetiche

Anormalità	Farmaco	Target terapeutico	Evidenze cliniche
↑ attività della via dei polioli	Inibitori aldoso-reduttasi Sorbitinil Tolrestat Ponalrestat Zopolrestat Zenarestat Lidorestat Epalrestat Ranirestat	↓ sorbitolo e fruttosio nel nervo	sospeso (EA) sospeso (EA) inefficace sospeso sospeso (EA) sospeso (EA) sospeso (EA) in commercio in Giappone efficace in 1 trial di fase II e studio di estensione inefficace in 1 RCT
↑ Stress ossidativo	Acido α-Lipoico Vitamina E e C	↓ ROS	efficace in 4 RCT, 1 RCT non pubblicato inefficaci
Ipossia nervo	Vasodilatatori Trandolapril VEGF165	↑ flusso ematico ↑ angiogenesi ↑ neurotrofismo	efficace in 1 trial di fase II efficace in 1 trial di fase II
↑ PKC	Inibitori PKC-β Rubossistaurina	↑ flusso ematico	scarsa efficacia
↓ L-acetilcarnitina	L-acetilcarnitina	↑ ATPasi Na ⁺ -K ⁺ ↓ disfunzione mitocondriale	efficace in 1 RCT inefficace in 2 RCT
↓ Sintesi GLA	Acido γ-linolenico	↑ metabolismo EFA	sospeso
↑ AGE	Aminoguanidina	↓ accumulo AGE	sospeso
↓ C-peptide	C-peptide	↑ flusso ematico	efficace in 2 trial di fase II
↓ Neurotrofismo	NGF	rigenerazione ↑ crescita	inefficace
↓ Insulina	Actovegina	azione simil-insulinica	efficace in 1 RCT

PKC: proteinchinasi C;
GLA: acido γ-linolenico;
AGE: prodotti finali glicosilazione;
EFA: acidi grassi essenziali;
EA: evento avverso;
RCT: studio clinico randomizzato controllato
VEGF: Vascular Endothelial Growth Factor

Prevenzione e terapia

PND: Terapie sintomatiche

Classe	Farmaco	Dose (mg/die)	NNT	NNH	Eventi avversi
1 ^a linea					
TCA	Amitriptilina	25→150	1.3-3	2.8	++++
	Imipramina	25→150	2.4	2.7	++++
SNRI	Venlafaxina RP	150-225	4.5-5.2	ND	++
	Duloxetina	60-120	5.2	7.9	++
α2δ ligandi	Gabapentin	900→3600	2.9	3.7	++
	Pregabalin	150→600	4.2	5.2	++
2 ^a linea					
Oppioidi	Tramadol	50→400	3.4	7.8	+++
	Ossicodone CR	10-60	2.6	ND	++++

TCA: antidepressivi triciclici

SNRI: antidepressivi serotoninergici, noradrenergici

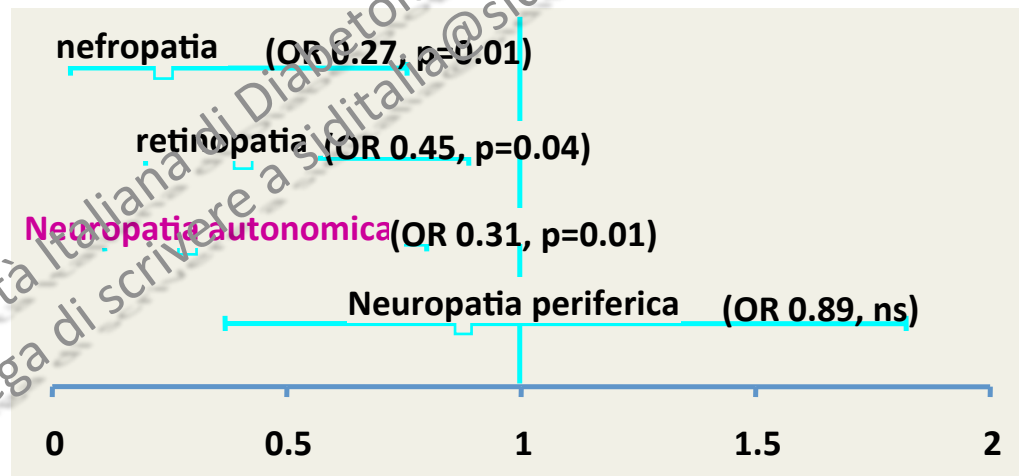
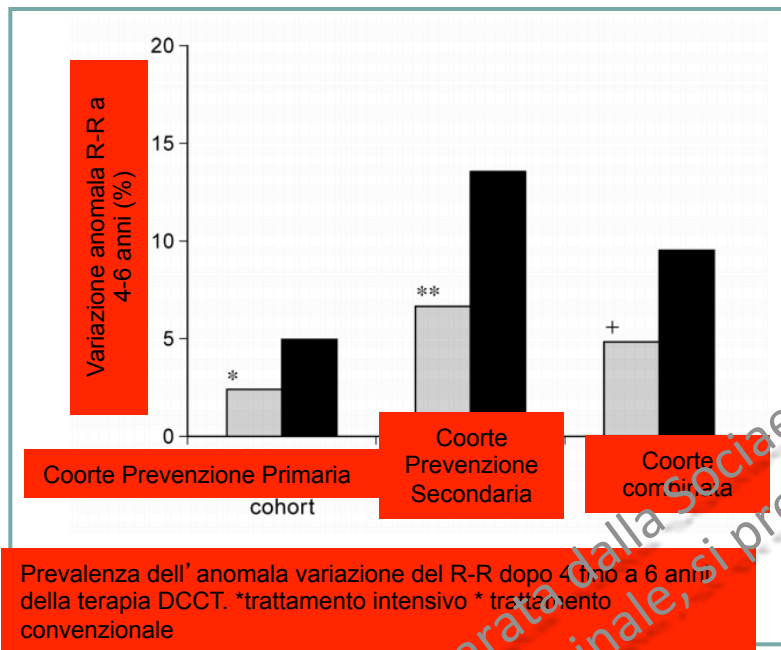
NNT: numero richiesto per il trattamento (*number needed to treat*)

NNH: numero richiesto per recare danno (*number needed to harm*)

ND: non disponibile

Prevenzione e terapia

PND: Controllo glicemico e multifattoriale



Neuropatia autonoma: Terapie sintomatiche

Terapia Ipotensione Ortostatica

comportamentale

introito di liquidi e sale
contromanovre fisiche
tilt-up del letto
calze elastiche

farmacologica

fluoroidrocortisone, midodrina,
desmopressina, EPO, octreotide, caffeina,
acarbosio

Terapia Iperensione Clinicostatica

comportamentale

tilt-up del letto
snack o alcol al momento di coricarsi

farmacologica

nitrogli transdermici a basse dosi
calcioantagonisti con breve durata d'azione

Terapia Disfunzione Gastrointestinale

gastroparesi: gastrocinetici, stimolazione elettrica gastrica (GES)

diarrea: loperamide, antibiotici, colestiramina, octreotide

stipsi: lassativi

Terapia Disfunzione Urogenitale

vescica iperattiva-vescica neurogena:

anticolinergici, autocateterismo intermittente,
neuromodulazione sacrale

disfunzione erettile: inibitori PDE-5

Terapia Iperidrosi

ionoforesi

tossina botulinica

anticolinergici