

# Fisiopatologia della neuropatia diabetica

## Il ruolo dell'ipossia, danno organico o danno funzionale?

Il polimorfismo clinico della neuropatia diabetica è ben noto: la forma più frequente è la polineuropatia simmetrica distale, che si associa spesso a disturbi di tipo sensitivo-motorio. La neuropatia diabetica autonoma è invece caratterizzata da un decorso molto insidioso. Sono in corso sperimentazioni di farmaci che aumentano la captazione di ossigeno da parte dei tessuti

a cura di: **Pasquale De Luca**<sup>1</sup>

con la collaborazione di: **Antonio De Luca**<sup>2</sup>, **Marco Sperandeo**<sup>3</sup>, **Massimo Errico**<sup>4</sup>, **Michele Carella**<sup>1</sup>, **Gianluigi Vendemiale**<sup>5</sup>, **Angelo Benvenuto**<sup>6</sup>

La complicanza neurologica più frequentemente riscontrata nei soggetti diabetici è la polineuropatia sensitivo-motoria simmetrica distale: in questo caso, la compromissione neurologica inizia tipicamente a livello delle estremità nella quasi totalità dei pazienti, estendendosi prossimalmente lungo gli arti superiori e inferiori. Le manifestazioni della polineuropatia simmetrica distale variano a seconda che quest'ultima interessi prevalentemente le piccole fibre sensitive, le fibre sensitivo-motorie di grande calibro oppure entrambe. Il coinvolgimento delle piccole fibre sensitive determina, in un primo tempo, la diminuzione della soglia alle stimolazioni tattili, termiche e dolorifiche, accompagnata da pare-

stesie e dolori muscolari profondi in sede distale, specialmente a riposo e durante la notte.

Tipicamente e comunemente si verificano infatti alterazioni simmetriche della sensibilità, soprattutto distali e in particolare con distribuzione "a calzino" (cosiddette parestesie, "burning feet").

Nelle fasi avanzate, invece, si verifica una progressiva insensibilità ai traumi. Il coinvolgimento delle grandi fibre afferenti è responsabile della riduzione della sensibilità di posizione, movimento, pressione e vibrazione determinando, al limite, un difettoso coordinamento dei movimenti e instabilità posturale (è evidente per esempio, la riduzione dei riflessi tendinei e, in particolare, del riflesso achilleo).

giche e peptidergiche nell'ambito del diabete senza altre cause, con una fase subclinica diagnosticata solo con misure strumentali e una clinica con presenza di segni e sintomi. Questa seconda forma di neuropatia si manifesta in maniera multiforme potendo interessare, in misura e tempi diversi, le molteplici funzioni controllate dal sistema nervoso autonomo.

Essa coinvolge più frequentemente il sistema della termoregolazione (ridotta secrezione sudoripara e vasodilatazione, per cui il piede diabetico è caldo e asciutto), l'apparato urogenitale (disfunzione vescicale con stasi urinaria e predisposizione alle infezioni delle vie urinarie, impotenza), il tubo digerente (disturbi della motilità esofagea, paresi gastrica con rallentato svuotamento gastrico, alvo alterante, incontinenza anorettale), il sistema neuroendocrino (riduzione o assenza della controregolazione ormonale all'ipoglicemia, attenzione quindi alla possibile scarsità dei sintomi da ipoglicemia!) e il sistema cardiocircolatorio (ischemia miocardica silente).

### ▶ **Neuropatia diabetica autonoma**

Un'altra forma di neuropatia diabetica è quella autonoma, caratterizzata da un decorso molto più insidioso. Questo tipo di neuropatia è una patologia strutturale delle fibre autonome colinergiche, adrener-

Ospedale "T. Masselli-Mascia" S. Severo ASL FG

<sup>1</sup>Dirigente Medico SC Medicina Interna

<sup>2</sup>Dirigente Medico SC Cardiologia-UTIC

<sup>6</sup>Direttore SC Medicina Interna

IRCCS "Casa Sollievo della Sofferenza"

San Giovanni Rotondo (FG)

<sup>3</sup>Dirigente Medico SC Medicina Interna

Ospedale Ente Ecclesiastico "F. Miulli"

Acquaviva delle Fonti (BA)

<sup>4</sup>Direttore SC Medicina Interna

AOU "Ospedali Riuniti" Policlinico di Foggia

<sup>5</sup>Direttore Dipartimento Internistico

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.

In generale, i sintomi della neuropatia autonoma tendono ad essere intermittenti, possono peggiorare, raramente scompaiono.

I test cardiovascolari basati sulla variazione della frequenza cardiaca e della pressione arteriosa costituiscono una parte essenziale e insostituibile della diagnosi di neuropatia autonoma diabetica e comprendono: 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. La visione del tracciato è essenziale affinché vengano escluse dal calcolo artefatti e/o aritmie cardiache di qualsiasi tipo. Uno dei primi segni di neuropatia, infatti, è la minore variabilità della frequenza cardiaca rivelata durante il *deep breathing*. Altri sintomi possono essere l'intolleranza all'esercizio fisico e l'ipotensione ortostatica, tutti segni di una progressione della patologia.

### ► Ipossia tissutale

A danneggiare la risposta autonoma sembrerebbero essere l'iper-glicemia, l'iperinsulinemia e l'ipossia tissutale. Perché i soggetti diabetici dovrebbero essere ipossici? Per una minore pressione di ossigeno transcutanea, un aumento della PO<sub>2</sub> venosa, un minore trasporto di ossigeno da parte dell'emoglobina e una minore cessione

di ossigeno da parte dei globuli rossi a causa della glicosilazione dell'emoglobina e per anomalie della diffusione della membrana alveolo-capillare. Tutto questo porta ad una minore saturazione di ossigeno nei soggetti diabetici rispetto a quelli sani, con una differenza dell'1.0-1.5%. Questa differenza sembrerebbe essere irrisoria ma, in realtà, non lo è se consideriamo la curva di dissociazione dell'emoglobina. Per appurare se l'ipossia abbia effettivamente un ruolo nella disautonomia, sono stati condotti vari studi al fine di verificare se la somministrazione di ossigeno possa migliorare il baroriflesso nei soggetti diabetici. Il risultato di una maggiore risposta dei tessuti all'iperossia nei diabetici suggerisce una pre-esistente condizione di ipossia tissutale che altera il sistema parasimpatico nei diabetici. Le anomalie autonome possono essere parzialmente e temporaneamente rese reversibili da manovre funzionali come rallentare il respiro e il somministrare ossigeno, au-

mentando l'attività parasimpatica e correggendo l'ipossia tissutale. Gli studi condotti sinora, quindi, confermano che l'ipossia gioca un ruolo nella disautonomia diabetica, non escludendo, comunque, il ruolo del trattamento insulinico, dell'iperglicemia, di pregresse ipoglicemie e di uno scarso controllo glicemico.

### ► Conclusioni

In conclusione, quindi, il diabetico risponde meno all'ipossia rispetto ai controlli perché vive già in una situazione di ipossia. Per risolvere questa situazione, sono periodicamente in corso di sperimentazione farmaci che aumentano la captazione di ossigeno da parte dei tessuti: tuttavia, non ci sono ancora evidenze certe che l'uso di questi farmaci possa dare un miglioramento della neuropatia diabetica, la cui patogenesi non ancora del tutto chiara è probabilmente ascrivibile a disturbi della microcircolazione dei *vasa nervorum* e a disturbi metabolici.

### Bibliografia essenziale

- American Diabetes Association *Standards of Medical Care in Diabetes*. Diabetes Care, 2014.
- Crepaldi G. et Al. *Trattato di Medicina Interna*, Piccin, Padova, 2002.
- De Luca P. *Medicina Clinica. Manuale pratico di Diagnostica e Terapia*. Enea Edizioni, Milano, 2016.
- De Luca P. *Essentials di Medicina Interna. Principi e Pratica Clinica*, Società Editrice Universo, Roma, 2011.
- Gasbarrini G. *Trattato di Medicina Interna*, Verduci, Roma, 2011.
- Gentilini P. *Medicina Interna*, Società Editrice Universo, Roma, 1997.
- Goldman L. et Al. *Goldman-Cecil Medicina Interna*, Edizioni Edra, Milano, 2017.
- Kasper D.L. et Al. *Harrison Principi di Medicina Interna*, Casa Editrice Ambrosiana, Milano, 2017.
- Kumar P. et Al. *Medicina Clinica*, CIC Edizioni Internazionali, Roma, 2007.
- McCance K. L. et Al. *Fisiopatologia ed elementi di patologia generale*, Edizioni Edra, Milano, 2016.
- McPhee S. et Al., *Fisiopatologia*, McGraw-Hill, Milano, 2000.
- Nuti R. *Medicina Interna*, Minerva Medica, Torino, 2017.
- Papadakis M.A. et Al., *Current Medical Diagnosis and Treatment*, Piccin, Padova, 2015.
- Pola P. *Vademecum di diagnostica e terapia medica*, Margiacchi Galeno, Perugia, 2013.
- Pontieri G.M. et Al. *Patologia e Fisiopatologia generale*, Piccin, Padova, 2015.
- Porter R.S. et Al. *Manuale Merck di Diagnosi e Terapia*, Springer Verlag, Milano, 2014.
- Roversi A.S. *Diagnostica e Terapia*, Mercurio Editore, Napoli, 2011.
- Ruggeri C. *Medicina Interna Sistematica*, Edra Edizioni, Milano, 2015.
- Teodori U. *Trattato italiano di Medicina Interna*, Società Editrice Universo, Roma, 2004.
- Zanussi C. *Il metodo in Medicina Clinica*. Mattioli, Fidenza, 2007.