

The background of the slide is a blue-toned landscape. The top half shows a sky with several large, white, fluffy clouds. The bottom half shows a body of water, likely a lake or a wide river, which reflects the sky and clouds. The overall color palette is monochromatic, consisting of various shades of blue and white.

LA NEUROPATIA DIABETICA

www.fisiokinesiterapia.biz

NOTE STORICHE

- 1855: neuropatia diabetica pseudotabetica (Leval-Picquechef)
- 1890: varietà dolorosa e paralitica (Bruns e Buzzard)
- 1893: classificazione di Leyden in forma sensitiva e motoria “patchy”
- 1922: classificazione istopatologica di Kraus

EPIDEMIOLOGIA

- **Prevalenza:** 10-90 % dei pazienti affetti da DM tipo 1 e 2 (*Dick, 1988*); media: 28.9%
- Discrepanza dovuta a *differenze metodologiche* (sets di criteri neurofisiologici e clinici adottati, test diagnostici e tipo di misure) e *demografiche* (tipo di campione, età, durata di malattia) (*Tesfaye et al., 1996*)

METODOLOGIA

- Consensus Statement: Report and recommendations of the *San Antonio Conference* on diabetic neuropathy. *Diabetes Care* 37:1000-1004, 1988
- **Feldman E.L.**, Stevens M.J., Thomas P.K., Brown M.B., Canal N., Greene D.A.: A Practical Two-Step Quantitative Clinical and Electrophysiological Assessment for the Diagnosis and Staging of Diabetic Neuropathy. *Diabetes Care* 17: 1281-1289, 1994

FATTORI DI RISCHIO

- Predisposizione genetica
- Età
- Durata di malattia
- Variabili antropometriche (Peso? Altezza)
- Ipertensione arteriosa
- Alcool - fumo
- **Compenso glicemico – HbA1c**

PATOGENESI

❖ FATTORI METABOLICI

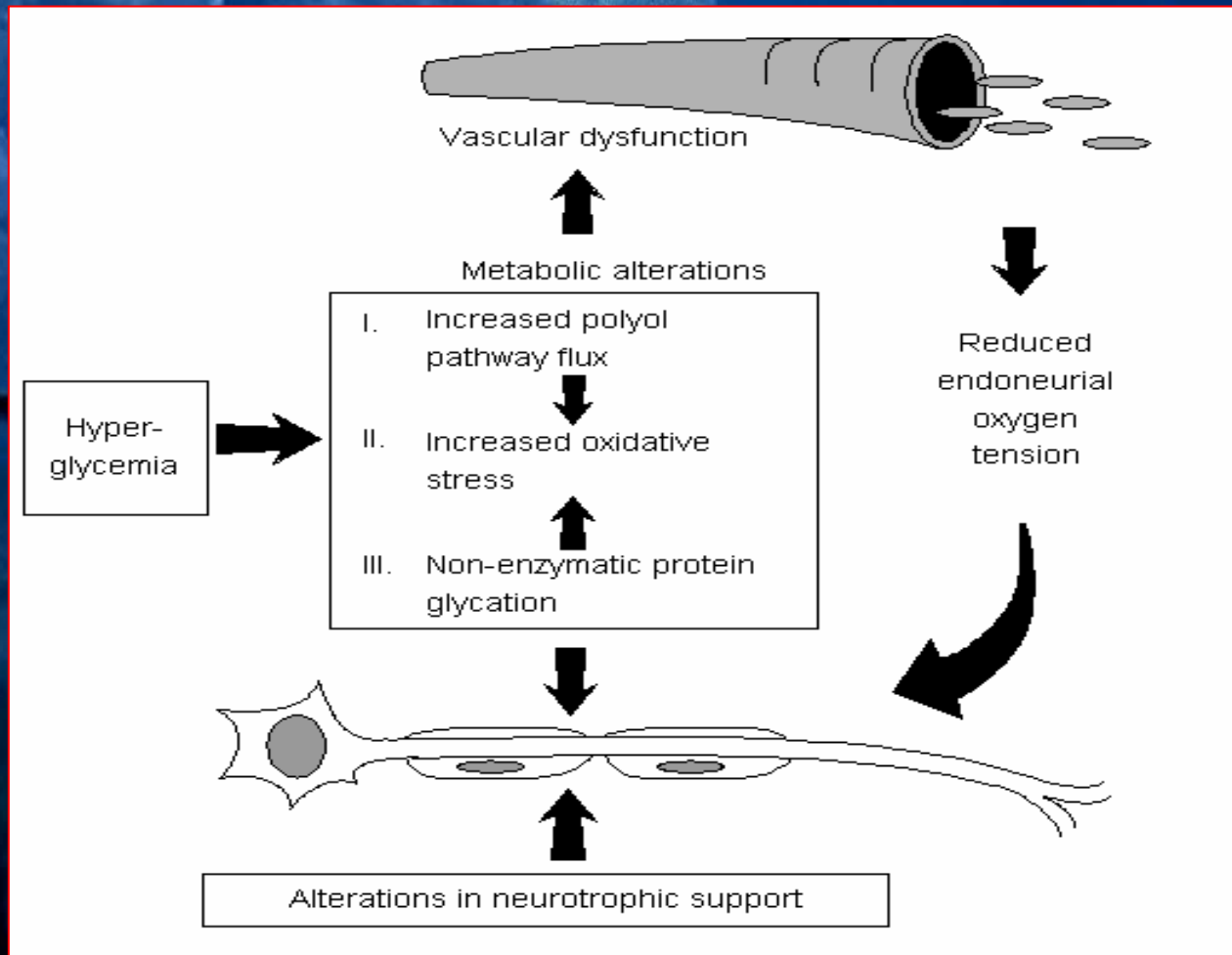
- Accumulo di sorbitolo, deplezione di mioinositolo
- Inappropriata attivazione della Protein-Kinasi C
- Alterazione funzionamento Na-K ATPasi
- Autossidazione del glucosio
- Glicazione non enzimatica delle proteine
- Alterato metabolismo acidi grassi
- Danno ossidativo
- Fattori neuro-ormonali (ridotta concentrazione fattori di crescita)

❖ FATTORI VASCOLARI

❖ Fattori immunologici

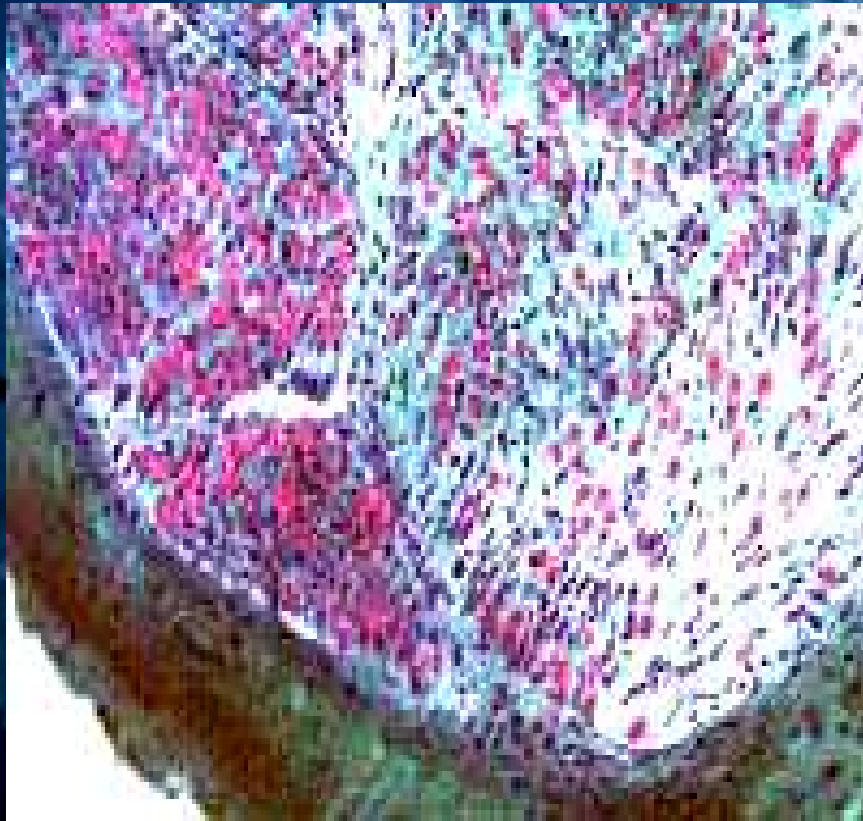
❖ Fattori meccanici

PATOGENESI

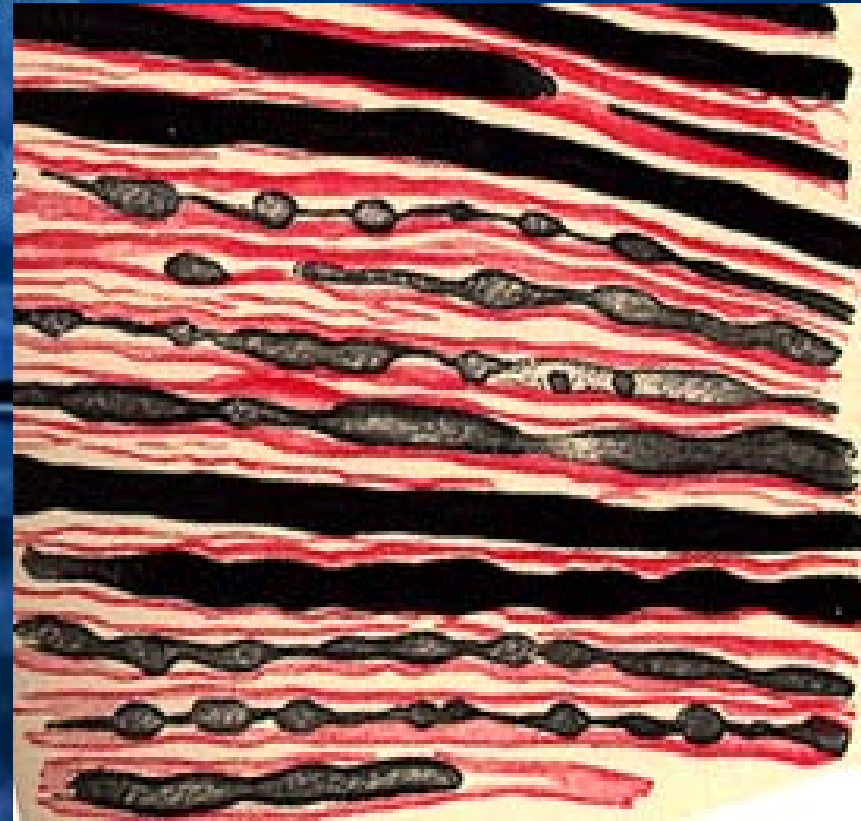


Kappelle et al., 2004

NEUROPATOLOGIA

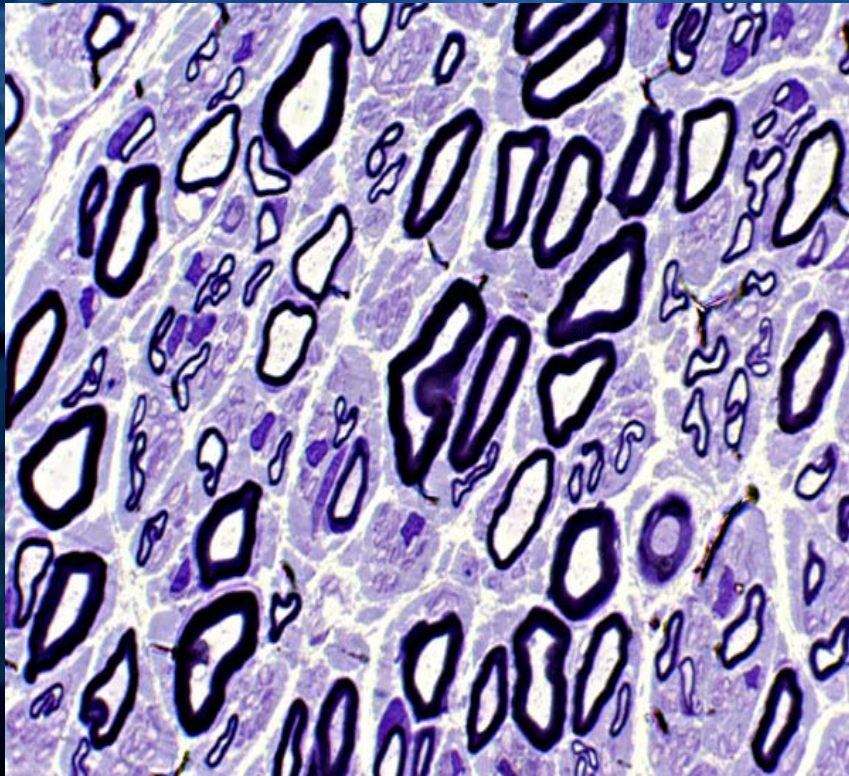


Perdita assonale



Degenerazione walleriana

NEUROPATOLOGIA



Rigenerazione assonale

CLASSIFICAZIONE

• NEUROPATIE GENERALIZZATE

Fattori
metabolici

- Neuropatia iperglicemica
- Polineuropatia distale simmetrica con/senza neuropatia autonoma
- Neuropatie sensitive dolorose acute (n. insulinica; variante con calo ponderale)

• NEUROP. FOCALI E MULTIFOCALI

Fattori
vascolari

- Neuropatie craniali
- Neuropatie focali agli arti
- Radicolo-neuropatia toraco-lombare
- Neuropatia delle radici-plexo lombo-sacrale

Fattori
meccanici

F. infiamm.-
immuni

NEUROPATIE GENERALIZZATE

NEUROPATIA IPERGLICEMICA

- Parestesie formicolanti-iperestesia-allodinia agli AAI
- Scarso compenso glicemico
- Reversibilità dei disturbi

NEUROPATIE GENERALIZZATE

POLINEUROPATIA DISTALE SIMMETRICA CON/SENZA NEUROPATIA AUTONOMICA

- Parestesie formicolanti-disestesie urenti agli AAI
- Areflessia AAI (70% dei casi) e AASS (25%)
- Deficit stenico distale (mm. di pertinenza SPE)
- Deficit sensibilità tattile epicritica-pallestesica-senso di posizione (*grosse fibre*) e sensibilità termo-dolorifica-"pinprick" (*piccole fibre*)

NEUROPATIE GENERALIZZATE

DISAUTONOMIA

- Correla con età, durata di malattia e severità della neuropatia
- Sintomi: ipotensione orto., tachic., gastroparesi, diarrea, disturbi urinari, disturbi sessuali, alterazioni sudorazione, motil. pupillare, edema
- Test cardiovascolari (Deep breathing, Lying to standing, Valsalva test); test ipotensione ortostatica
- Peggiora la prognosi, con ↑ mortalità (29% a 5 anni, Ziegler, 1994)

Aring et al., 2005; Freeman, 2005

NEUROPATIE GENERALIZZATE

- **Neurite insulinica**

N. sensitiva dolorosa all'inizio della t. insulinica o in caso di suo incremento; ENG negativo, reversibilità

- **Neuropatia acuta dolorosa con severa perdita di peso (“cachessia diabetica neuropatica”)**

In maschi con DM tipo 1 scarsamente controllato

NEUR. FOCALI E MULTIFOCALI

- **Neuropatie craniali**

(VI°, IV° e III° n.c, risparmio mot. intrinseca, dolore retro-orbitario, VII° n.c.)

- **Neuropatie focali agli arti**

(intrappolamento del n. mediano al tunnel carpale, dell'ulnare al tunnel cubitale, dello SPE): indicata chirurgia decompressiva

Tunnel carpale: 2% pop gen. 14% DM senza PN, 30 % DM con PN (*Perkins et al., 2002*)

NEUR. FOCALI E MULTIFOCALI

RADICOLO-NEUROPATIA TORACO-LOMBARE

- DM Tipo 1 e 2, età senile
- Dolore urente in area focale al torace o addome (distribuzione radicolare o tronculare intercostale), unilaterale
- Iperestesia cutanea nella stessa area
- Debolezza della parete addominale anteriore
- Calo ponderale
- Associazione con la neuropatia delle radici-plesso lombo-sacrale
- Buona prognosi (remissione dopo alcuni mesi)

NEUR. FOCALI E MULTIFOCALI

NEUROPATIA DELLE RADICI-PLESSO LOMBO-SACRALE (“AMIOTROFIA DIABETICA DI BRUNS-GARLAND”)

- DM Tipo 2, età senile, più frequente nei maschi
- Dolore: severo, urente o terebrante, soprattutto notturno, in regione lombare, glutea o alle cosce ant.
- Ipostenia: segue il dolore di giorni - settimane, prossimale, unilaterale all’inizio (ileopsoas, quadricipite, adduttori), può bilateralizzarsi
- Calo ponderale: drammatico
- Prognosi variabile
- D.d. con neoplasie infiltrative pelviche, CIDP

STORIA NATURALE

- Elevata prevalenza di alterazioni neurofisiologiche precoci alla diagnosi (15.2%, *Lehtinen et al., 1989*;
 - 15.7%, *Ratzmann et al., 1991*;
 - 4.5%, *Partanen et al., 1995*;
 - 82%, *Rota et al., 2005*, simile a prevalenza dopo 12.12 ± 9 years (*Fedele et al., 1997*).
-
- Progressione lenta (*Lehtinen's et al., 1993*; *Partanen et al., 1995*: 8.3%; dopo 5 anni: 16.7%)
 - Elevata prevalenza (42 %, *Rota et al., 2005*), alla diagnosi, di neuropatia da intrappolamento del n. mediano (nel 28% dei casi s. del tunnel carpale)

NEUROPATIE GENERALIZZATE

Valutazione clinica

- ROT (areflessia achillea)
- Testare modalità sensitive (monofilamento)
- Testare forza piccoli muscoli distali (EPA, EBD)
- Frequenza cardiaca e PAO in clino- e orto-
- Testare polsi periferici
- Esaminare fundus oculi
- Ricercare proteinuria

DIAGNOSI

San Antonio Conference (1988)

Neuropatia se **2 alterazioni** fra:

- Sintomi (S) (Neuropathy Symptom Score, *Dick, 1988*)
- Segni - esame clinico (EC)
- Test quantitativi sensibilità (TQS)
- Test cardiovascolari (TC)
- ENG

DIAGNOSI & STADIAZIONE

Dyck, 1988

STADIO		
0	Assenza di Neuropatia	< 2 anormalità fra S, EC, TC o TQS, ENG
1	Neuropatia Asintomatica	≥ 2 anormalità fra EC, TC o TQS, ENG, ma non S
2	Neuropatia Sintomatica	S <u>lievi-moderati</u> e ≥ 1 anormalità fra EC, TC o TQS, ENG
3	Neuropatia Disabilitante	S <u>gravi</u> e ≥ 1 anormalità fra EC, TC o TQS, ENG

VALUTAZIONE CLINICA

Michigan Neuropathy Program (*Feldman et al., 1994*)

DIABETIC NEUROPATHY INDEX (DNI)

- ROT achillei
- sensibilità pallestesica
- esame del piede

VALUTAZIONE CLINICA

Michigan Neuropathy Program (*Feldman et al., 1994*)

DIABETIC NEUROPATHY SCORE (DNS)

❖ Valutazioni quantitative della sensibilità:

- Soglia della sens. vibratoria – biotesiometro
- Soglia della sens. tattile – monofilamento 10 g.
- Soglia della sens. dolorifica – puntura di spillo

❖ Forza muscolare distrettuale ai 4 arti

❖ ROT ai 4 arti

❖ ENG

DIAGNOSI & STADIAZIONE

(Feldman et al., 1994)

CLASSI	N° Nervi Anormali	Punteggio clinico
0 (Assente)	0-1	<6
1 (Lieve)	2	≥ 1
2 (Moderata)	3-4	≥ 1
3 (Severa)	5	≥ 1

STADIAZIONE *ALLA DIAGNOSI*

CLASSI (Feldman et al., 1994)	N°	%
0	11	28
1	8	20.5
2	14	36
3	6	15.5

(Rota et al., 2007)

DIAGNOSI

**D.D. CON ALTRE POSSIBILI NEUROPATIE:
*EREDO-FAMILIARI, ESOTOSSICHE, JATROGENE***

Screening ematochimico di base:

- Emocromo, funzionalità epato - renale
- Dosaggio B12 e folati
- Funzionalità tiroidea
- Immunofissazione
- VES, ANA, ENA, fattore reumatoide

G. Llewelyn, JNPP 2003;74(suppl.II): ii 15-ii19

DIAGNOSI

FATTORI CHE INDUCONO SOSPETTO DI ALTRA NEUROPATIA

- Neuropatia autonoma severa con lievi segni di polineur. distale simmetrica → amiloidosi
- Componente motoria rapidamente progressiva → CIDP

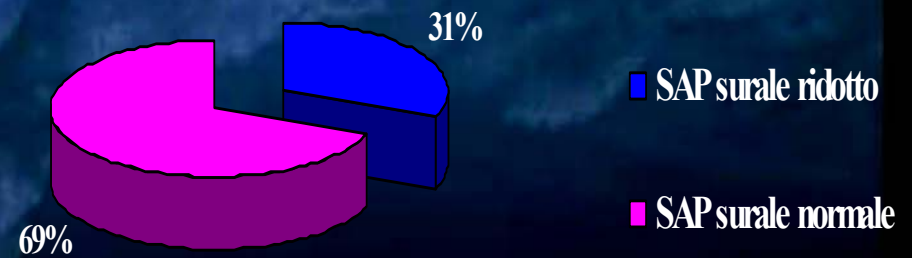
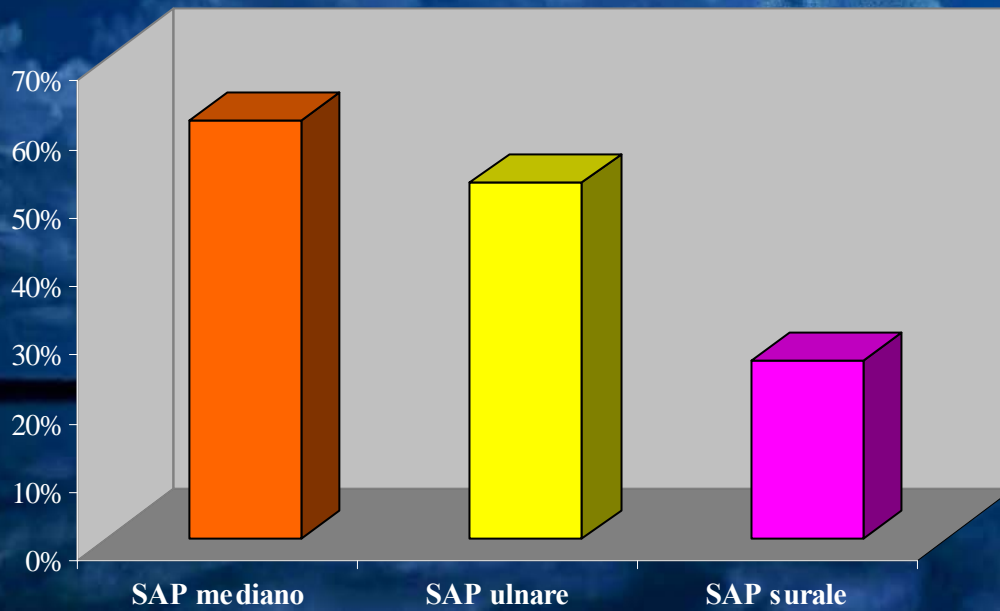
DIAGNOSI

INDICAZIONI AD ENG-EMG

- Storia familiare suggestiva di CMT
- Rapida progressione del deficit stenico
- Valutare sempre le conduzioni agli *arti superiori!*

G. Llewelyn, JNPP 2003;74(suppl.II): ii 15-ii19

SAP surale/ SAP ulnare - mediano



Rota et al., JPNS; 2005;10(4):348-53

DIAGNOSI

INDICAZIONI A BIOPSIA DEL NERVO

- Precoce e severa disautonomia
- Rapida progressione del deficit stenico
- Evoluzione rapida con pattern multifocale (vasculite? eventuale biopsia anche del muscolo)

TERAPIA

- **CONTROLLO DEI VALORI GLICEMICI!!!**

- **Dolore localizzato**

- Crema alla capsaicina (0.075%) applicata 4 volte/die per max 8 settimane

- **Dolore generalizzato distale**

- GBP 600 – 3600 AMI 10 – 150
- CBZ 100 – 800 NOR 10 – 150
- PGB 75 – 300 IMI 10 – 150

- Ac. Alpha-lipoico, Mexiletina, Oppiacei (tramadolo, morfina-petidina), SSRI (citalopram, paroxetina), TPM, LTG