

Neuropatia diabetica autonomica: diagnosi e terapia: distretto genitourinario

Felice Strollo

*Direttore UOC Endocrinologia e Malattie Metaboliche
INRCA-IRCCS, Roma*

DAN

diabetic autonomic neuropathy

Le manifestazioni cliniche principali sono:

- tachicardia a riposo
- intolleranza allo sforzo
- ipotensione ortostatica
- stipsi
- gastroparesi
- disfunzione erettile
- anomalie del sudore
- disturbi genitourinari → DC = cistopatia diabetica

DAN

diabetic autonomic neuropathy

- è una complicanza molto comune del DM
- colpisce almeno il 20% dei pazienti asintomatici
- si associa a:
 - aumentata mortalità cardiovascolare
 - molti deficit funzionali
- può presentarsi isolatamente
- più spesso si associa ad altre complicanze e altre forme di neuropatia

EPIDEMIOLOGIA



Roma,
9-11 novembre 2012

La DAN-GU è particolarmente rappresentata dall'incontinenza urinaria

La frequenza della DAN-GU è tanto maggiore quanto maggiore è:

- l'età
- il sovrappeso (specie nelle donne)
- la durata della malattia diabetica
- lo scompenso metabolico
- l'espressione di disautonomia cardiovasc.
- la comorbidità (presenza di altra forma di neuropatia e di altre complicanze)

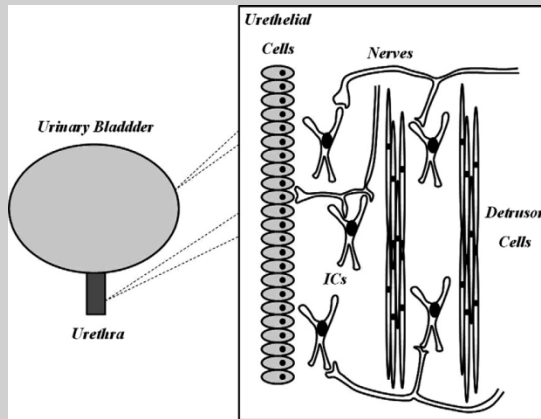
The Starling mechanism of the urinary bladder contractile function and the influence of hyperglycemia on diabetic rats.

Wang XM et al. J Diabetes Complications. 2010; 24: 121-8

- the contractile function of rat's bladder including normal rats, diabetic rats, and diabetic rats treated with insulin is similar to the 'Starling mechanism.'
- it can be impaired by hyperglycemia,
- and insulin treatment is helpful to restore this function.

- Nel ratto, dopo soli tre giorni di diabete streptozotocina-indotto aumenta il tono simpatico e cala quello parasimpatico per:
 - alterazioni delle proteine delle giunzioni cellulari e
 - ridotta produzione di NGF a livello vescicale o alterato trasporto di NGF ai gangli dorsali lombo-sacrali
- La fisiopatologia della DAN-GU appare attualmente legata a:
 - lesione delle proiezioni vescicali D_6-S_1 → ridotta sensazione del riempimento vescicale
 - superamento del limite massimo di distensione vescicale → minzione da rigurgito
 - irritazione delle fibre sudette o dell'urotelio → pollachiuria con urgenza minzionale
 - lesione dei nervi parasimpatici S_2-S_4 → disfunzione erettile
 - danneggiamento dei nervi simpatici $D_{10}-L_2$ → ejaculazione ritardata/assente/retrograda e/o ritardo della detumescenza peniena o dell'area pudenda femminile
 - Danno a plesso pelvico / nervi cavernosi (sens/motori) → alterato arco riflesso spinale dell'erezione → scarso riflesso meccanico

A HYPOTHESIS ON DC PATHOGENESIS



- cells having similar characteristics with interstitial cells of Cajal that are present in the gastrointestinal system have also been described in the human urinary tract

- interstitial cells (ICs) in the urinary tract were suggested to function as pacemaker cells, stretch or chemical sensors that might trigger detrusor contractions which work with close relationship with the nerves
- in the human urethra ICs were suggested to control the frequency of tonic contractions of the urethral smooth muscle
- diabetes might also adversely affect IC expression and IC function in the human LUT which might play a significant role in the development of diabetic LUT dysfunction

SINTOMATOLOGIA

La sintomatologia della DAN-GU è spesso sfuggente, ma è rappresentata soprattutto da:

- deficit sensitivo vescicale → sovradistensione della vescica → ampio residuo vescicale (PVR)
- cistiti frequenti e via via più resistenti alla terapia antibiotica
- talora pollachiuria con urgenza minzionale
- disfunzione erettile
- anorgasmia

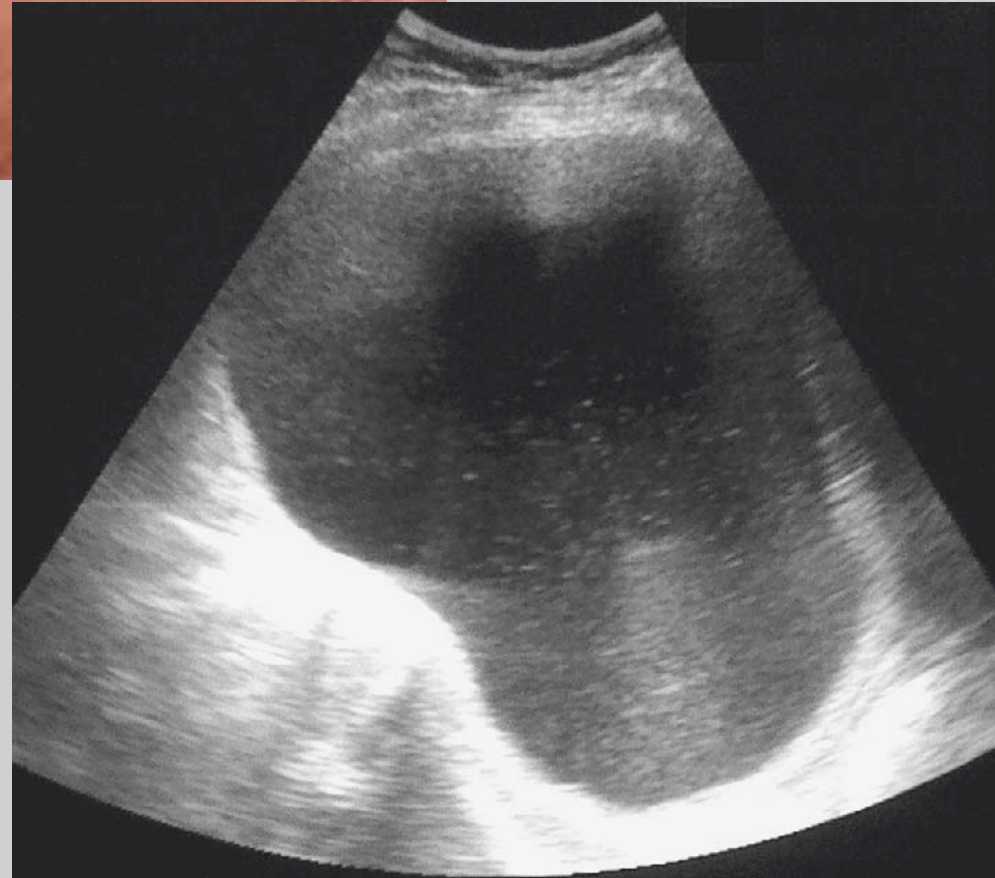


Roma,
9-11 novembre 2012

Shimizu T, Tokuda Y.
Intern Med. 2011; 50, 2255



**Ritenzione urinaria acuta
con globo vescicale
(effetto anticolinergico
della difenidramina
assunta per manifestazioni
allergiche)**



Cistite enfisematosa

Yoshida K et al. Inter Med 2012, 49: 1879-83

Trattamento e.v. 2 sett. + levofloxacin locale altre 2 sett.

i.v	Insulin (s.c)	
50-	40-----35-----	30 units/day-----
imipenem/cilastatin		pazufloxacin mesilate
Urinary drainage		



Gas nel lume vescicale

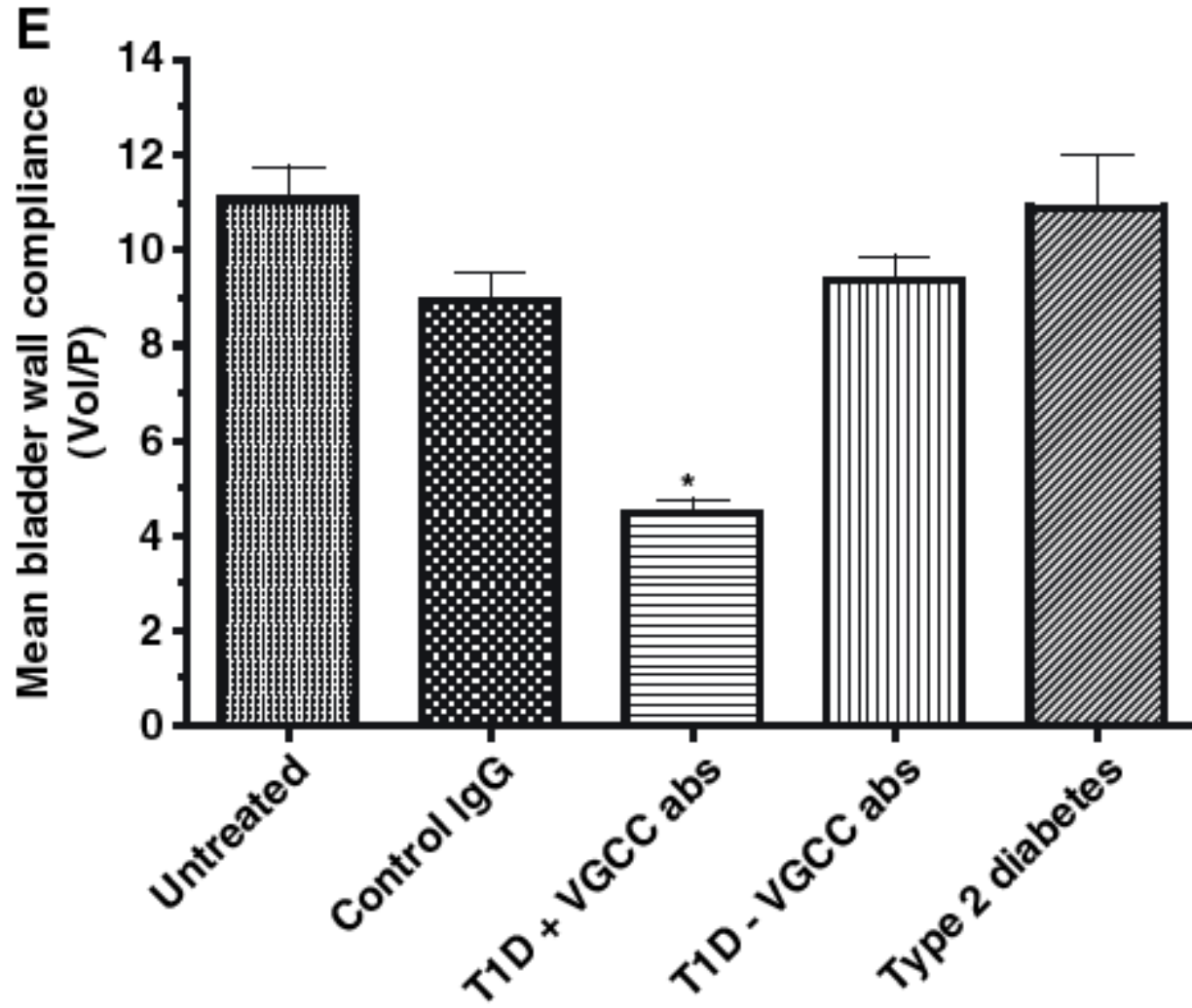
Gas nella parete vescicale



TAC della pelvi

Autoantibody-mediated bladder dysfunction in T1DM

Wan EC et al. Scand J Immunol. 2007; 65: 70-5



VGCC = voltage-gated calcium channels



Urinary Flow Disturbance as an Early Sign of Autonomic Neuropathy in Diabetic Children and Adolescents*

Laszlo Szabo,^{1,4,5*} Laszlo Barkai,^{2,4,5} and Bela Lombay^{3,5}

- the decreased acceleration of detrusor muscle contraction may be interpreted as an early sign of autonomic neuropathy in children and adolescent with type 1 diabetes, even in patients without CAD
- clinicians may be able to determine autonomic neuropathy by using uroflowmetry
- that is easy to perform, sensitive, reproducible, and needs only a child's minimal cooperation.

CRITERI DI SOSPETTO

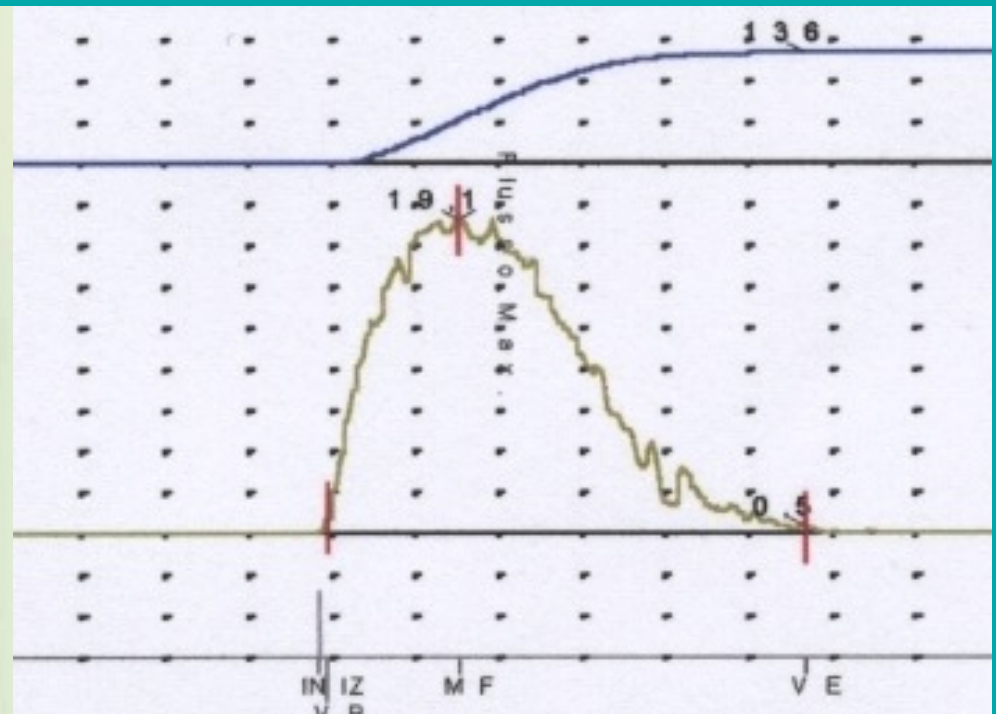
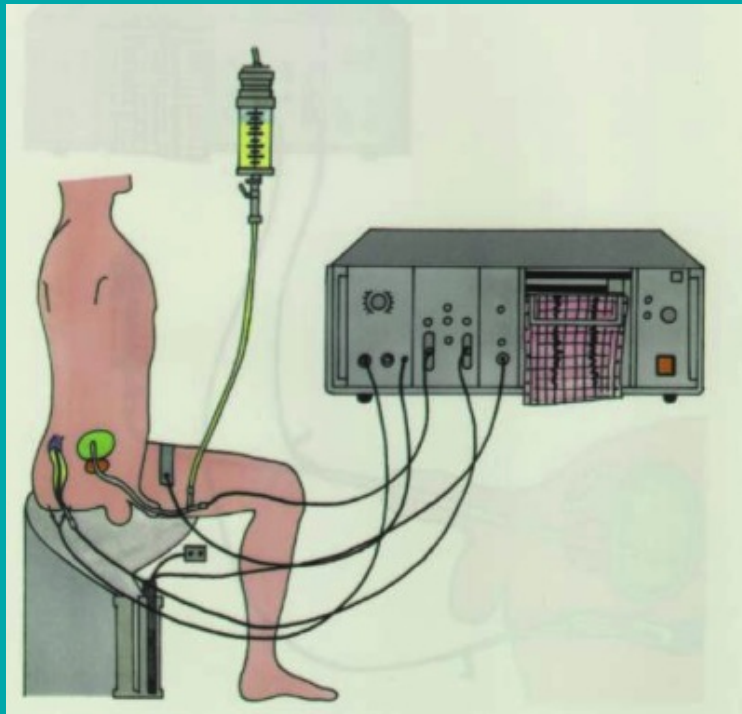
- residuo vescicale ≥ 100 ml
- presenza di DAN riferibile ad altri distretti (cardiaco o gastroenterico)
- neuropatia sensitiva o motoria
- retinopatia
- microalbuminuria

DIAGNOSI

- urinocoltura con antibiogramma per esclusione di cistite batterica resistente o trattata impropriamente
- diario minzionale
- IPSS (per i maschi)
- uroflussimetria
- cistomanometria
- sfinterometria + istantanea minzionale
- eventuale uretrocistografia retrograda e minzionale
- elettromiografia sfinterica
- analisi dei potenziali evocati sacrali

URODINAMICA

Il termine "urodinamica" comprende diversi test funzionali dell'apparato urinario

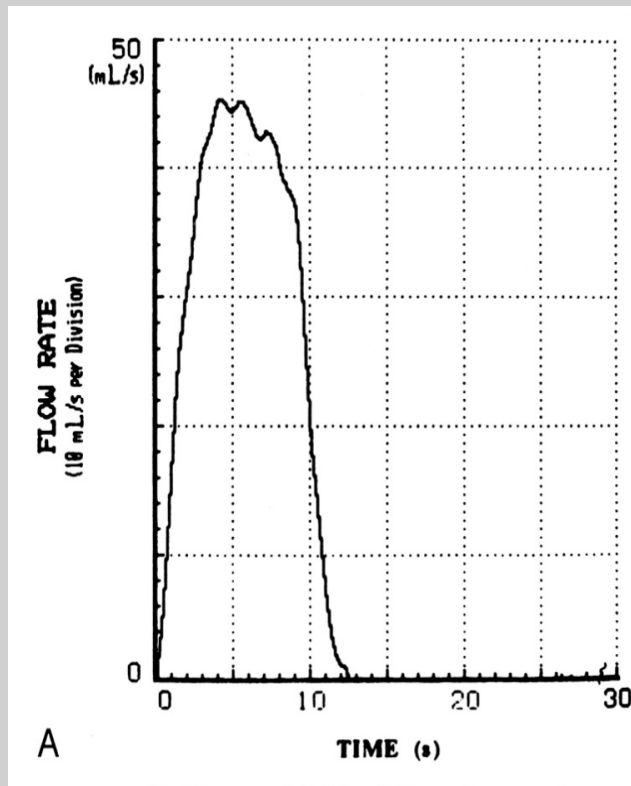


Flussimetria

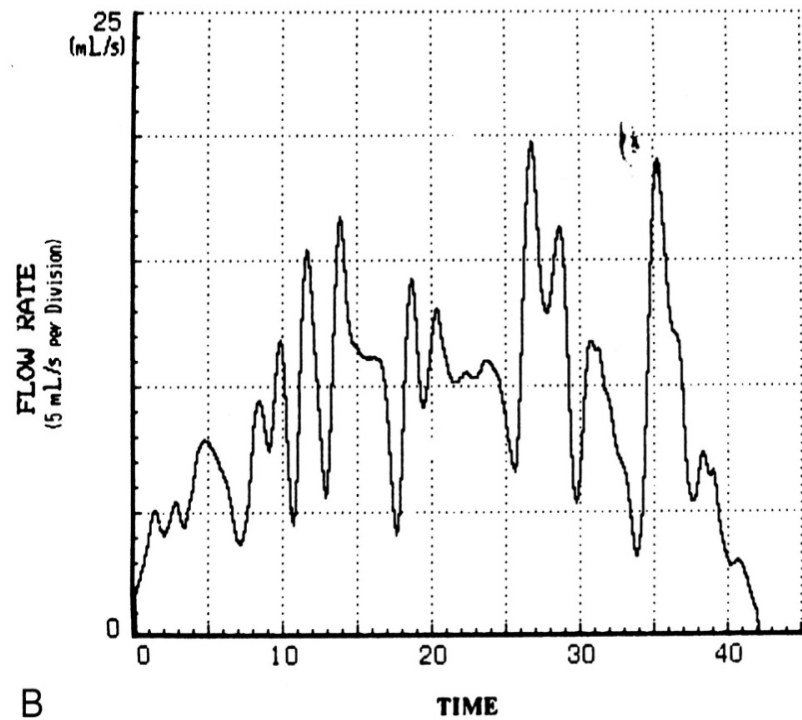
- evidenzia i problemi urinari legati ad ostacoli sub-cervicali o non organici
- studia la relazione fra volume urinario ed unità di tempo.
- i parametri esaminati sono:
 - la durata della minzione
 - il residuo post-minzionale
 - il flusso massimo e
 - la morfologia della curva

Uroflussimetria

Soggetto normale



Diabetico con Neuropatia Autonoma



Cistomanometria

- evidenza i problemi legati alla sensibilità vescicale, come l'ipoattività o l'iperattività
- studia le pressioni intra-vescicali durante il riempimento
- i parametri esaminati sono:
 - il tono vescicale
 - la sensibilità del detrusore
 - la reattività del detrusore sotto tensione
 - la capacità della vescica
 - l'attività del detrusore durante la minzione

Sfinterometria

- evidenza una eventuale instabilità uretrale
- studia la pressione di chiusura dell'uretra durante i tentativi di contrazione sfinterica volontaria
- i parametri esaminati sono le pressioni uretrali:
 - a riposo e
 - sotto sforzo

Sfinterometria istantanea minzionale

- evidenzia la qualità delle contrazioni del detrusore e del rilassamento sfinterico
- studia le pressioni vescicale, uretrale, intraddominale e sfinterica quando la vescica è piena e nel momento della minzione volontaria
- i parametri esaminati sono:
 - le pressioni pre- e post-minzionale
 - le contrazioni post-minzionali
 - il rilassamento sfinterico

Elettromiografia

- l'elettromiografia dinamica registra l'azione dello sfintere striato durante il riempimento della vescica mentre si effettua una cistomanometria e mette in evidenza la quantità di attività elettrica dei muscoli.
- l'elettromiografia analitica registra l'attività dei diversi muscoli perineali, mettendo in evidenza eventuali anomalie neurologiche periferiche.

ALTRI TEST

Elettrofisiologia perineale

- studio dei potenziali evocati sacrali e corticali
- utile nel sospetto di patologie neurologiche periferiche o centrali

Esami complementari:

Cistoscopia

permette di escludere anomalie anatomiche, polipi, calcoli o corpi estranei

Ecografia

permette di analizzare i reni e di escludere eventuali calcoli renali o vescicali

TERAPIA

- ottimizzazione del controllo metabolico con insulina (anche per effetto farmacologico diretto)
- eliminazione di sostanze irritanti dalla dieta
- riabilitazione perineale con allenamento a minzione temporizzata
- cateterismo sterile intermittente
- alfa-bloccanti
- anti-muscarinici
- duloxetina
- glutazione ?

Antimuscarinici et similia

- L'ossibutinina (5 mg x 3/die per os): molto efficace nella cura dei sintomi da vescica iperattiva, ma gravato da effetti collaterali (max% secchezza delle fauci e stipsi)
- La tolterodina (max 4 mg/die) è meglio tollerata soprattutto nella formulazione a rilascio prolungato (Extended Release, ER),
- La fesoterodina fumarato (max 8 mg/die), meglio ancora tollerata ma simile alla precedente
- Il cloruro di trospio, al dosaggio di 40-60 mg (ma potenzia gli anticolinergici)
- La solifenacina 5 mg si è dimostrata superiore alla tolterodina 4 mg nel ridurre gli episodi di incontinenza, risultando anche meno costosa e più efficace, ma anch'essa da problemi d'associazione

GRAZIE