

Neuropatia diabetica autonoma, pressione arteriosa e funzione renale (Valsalva Lecture)**Vincenza Spallone****Dipartimento di Medicina Interna, Università di Tor Vergata****Abstract**

La neuropatia autonoma diabetica (NAD), presente nel 20% dei pazienti diabetici, si associa ad un rischio triplicato di mortalità. Parte di questo eccesso di mortalità può essere riconducibile alle influenze della NAD sul profilo pressorio delle 24 ore e sulla nefropatia diabetica.

Nel diabete sono documentate alterazioni del profilo circadiano della pressione arteriosa (PA), come il nondipping e il reverse dipping (variazione giorno-notte della PA <10% e <0%). Il ruolo patogenetico principale sul nondipping sembra svolto dalla disfunzione autonoma attraverso una parallela alterazione del ritmo circadiano dell'attività simpato-vagale con l'instaurarsi di una predominanza notturna dell'attività simpatica. Vi è evidenza consolidata nel diabete di un impatto prognostico negativo del nondipping e soprattutto del reverse dipping sul danno d'organo e su morbilità e mortalità cardiovascolare.

La NAD è associata alla nefropatia diabetica, anche precocemente, e l'associazione può rivestire un significato patogenetico, mediato dal nondipping, da alterazioni sia del ritmo circadiano dell'albuminuria sia della relazione tra PA sistemica e albuminuria, e infine da una precoce disregolazione della produzione renale di eritropoietina, con conseguente contributo all'insorgenza di anemia nella nefropatia diabetica. La NAD si può considerare un fattore di progressione della nefropatia diabetica e dovrebbe essere inserita nella stratificazione del rischio di sviluppo e progressione della nefropatia.

Parole Chiave: neuropatia autonoma, diabete, nefropatia, pressione arteriosa, ritmo circadiano, anemia

Introduzione

La neuropatia autonoma diabetica (NAD) è una delle più frequenti complicanze a lungo termine del diabete con una prevalenza intorno al 20% e si associa ad un rischio almeno triplicato di mortalità [1]. Diversi meccanismi sono stati ipotizzati come potenzialmente responsabili di questo eccesso di mortalità, ma non si è raggiunta tuttora una completa comprensione dell'associazione tra NAD e mortalità. Verrà qui considerato quanto di questo eccesso di mortalità possa essere riconducibile alle influenze della NAD sul profilo pressorio delle 24 ore o sulla progressione della nefropatia diabetica, e quindi ci si soffermerà sul ruolo della NAD nel controllo del ritmo circadiano della pressione arteriosa (PA) e della funzione renale e sulle implicazioni prognostiche di questi due effetti della NAD nel diabete.

NAD e nondipping

Grazie al monitoraggio ambulatoriale della PA, sono stati documentati accanto al normale profilo circadiano della PA - definito dipping - il nondipping, caratterizzato da una variazione giorno-notte della PA <10%, e il reverse dipping o rising con una variazione giorno-notte <0%, cioè con valori medi notturni di PA superiori a quelli del giorno [2].

Nondipping o reverse dipping sono stati descritti nei pazienti diabetici, inizialmente in associazione alla NAD come in altre disautonomie. Nondipping è stato successivamente descritto nei diabetici di tipo 1 e 2 anche in associazione a micro- e macroalbuminuria [3], per quanto comunque nondipping possa riscontrarsi anche in diabetici di tipo 2 normoalbuminurici. In mancanza di valutazione della funzione autonoma è stato suggerito che la nefropatia diabetica sia di per sé responsabile del nondipping. Nostre osservazioni hanno invece consentito di dimostrare la pertinenza del nondipping alla neuropatia autonoma, documentando 1. la perdita del ritmo circadiano della PA in diabetici di tipo 1 con NAD rispetto a diabetici senza NAD e a soggetti di controllo, 2. una graduale compromissione della caduta pressoria notturna col progredire della gravità della NAD fino all'ipotensione ortostatica, 3. il fatto che i diabetici di tipo 1 cosiddetti con rising, cioè con una variazione giorno-notte della PA <0%, sono sempre neuropatici ma possono essere sia normo- che microalbuminurici, 4. una correlazione lineare inversa tra caduta pressoria notturna e score

**CORRISPONDENZA****Vincenza Spallone****Dipartimento di Medicina Interna,****Università di Tor Vergata,****via Montpellier 1, 00133 Roma****Telefono e fax 0620902787****email: vispa@mclink.it**

di gravità della NAD, e infine 5. il fatto che lo score di gravità della NAD all'analisi multivariata - che include anche la microalbuminuria - risulta essere il maggior determinante della variazione circadiana della PA [4-6].

Infine un ulteriore studio aiuta a identificare i meccanismi della relazione tra disfunzione autonoma e nondipping. L'analisi spettrale applicata alla registrazione ECG delle 24 ore documentata nella popolazione generale un ritmo circadiano delle componenti spettrali della variabilità della frequenza cardiaca con una predominanza di giorno di quella a bassa frequenza (LF), marker prevalente di attività simpatica, e di notte un marcato incremento di quella ad alta frequenza (HF), marker di attività vagale. Nei diabetici in relazione al progredire della compromissione autonoma si può osservare attenuazione prima e poi scomparsa dell'aumento notturno di HF, con anomala predominanza di LF durante la notte, fino alla NAD più avanzata in cui in presenza di una riduzione marcata della variabilità totale della frequenza cardiaca, solo la componente LF è rilevabile durante la notte mentre la HF è completamente perduta. Questa condizione corrisponde ad una mancata riduzione notturna del rapporto LF/HF usato come indice del bilancio simpatovagale e si correla in maniera significativa con il nondipping, vale a dire che negli stessi pazienti durante la notte coesistono un'anomala predominanza simpatica e più alti valori pressori, configurandosi un aumento del rischio cardiovascolare [7]. La relazione tra variazione giorno-notte della PA e dell'attività simpatovagale è stata confermata successivamente da altri autori in ipertesi non diabetici, in anziani ipertesi con infarti lacunari, e in diabetici di tipo 2 proteinurici.

Si può quindi ritenere che nel diabete il ruolo patogenetico principale sul nondipping sia svolto dalla disfunzione autonoma attraverso l'instaurarsi di una predominanza notturna dell'attività simpatica, con un eventuale ruolo aggiuntivo o esacerbante di un alterato ritmo circadiano dell'escrezione di sodio e acqua nei pazienti con ipotensione ortostatica e compromissione simpatica e di una ridistribuzione dei liquidi tra compartimento intra- ed extravascolare nella nefropatia proteinurica.

Una conferma della relazione tra nondipping e NAD viene dall'osservazione che la variazione giorno-notte della PA si comporta come un accurato indice diagnostico di NAD, almeno nei diabetici con normale funzione renale. In particolare il cut-off di 0% per la PA sistolica è dotato di alta specificità e bassa sensibilità nel diagnosticare la presenza di NAD, essendo invece quello di 10% di scarsa utilità diagnostica per la sua bassissima specificità [6]. Quindi la presenza in un paziente diabetico con normale funzione renale di una variazione giorno-notte della PA sistolica $\leq 0\%$ predice con alta probabilità la presenza di NAD.

Impatto prognostico e significato del nondipping nel diabete

L'interesse clinico del nondipping nella popolazione generale sta nel suo significato prognostico sul danno d'organo e sugli eventi cardiovascolari, indipendentemente dai valori di PA media delle 24 ore. Questo ruolo prognostico è particolarmente evidente nel diabete, in cui l'associazione tra ridotta caduta pressoria notturna e danno d'organo è ampiamente documentata, ed essendo in uno studio il nondipping

predittore di danno d'organo solo in presenza di diabete, come per una peculiarità di significato che questa anomalia assume nel diabete. Alcuni studi hanno anche documentato il valore predittivo del nondipping o del reverse dipping sull'insorgenza di eventi cardiovascolari o eventi renali, con un rischio aumentato da 2 a 11 volte rispetto ai diabetici con normale pattern pressorio, e con un valore predittivo superiore alla stessa ipertensione. Si può notare che un aumento netto dell'incidenza di eventi vascolari si verifica a valori di caduta pressoria notturna di 0 mmHg (rispetto a 10 mmHg), suggerendo che è questo cut-off ad avere realmente un valore predittivo. In un nostro studio in 42 diabetici di tipo 2 di età <65 anni seguiti per 4.4 anni, sia il reverse dipping che la NAD erano associati significativamente all'insorgenza di eventi cardiovascolari, ma solo lo score di gravità della NAD - e non il reverse dipping - manteneva il valore di predittore indipendente di eventi vascolari nell'analisi multivariata dei rischi proporzionali Cox.

Si può quindi ritenere che 1. il nondipping ha un valore predittivo per morbilità e mortalità cardiovascolare particolarmente nel diabete e al cut-off di 0%, 2. il cutoff di 0% identifica il vero nondipping ed è un indice diagnostico di NAD, 3. il nondipping si può considerare un marker surrogato di NAD e il suo significato prognostico include anche quello della NAD.

NAD e nefropatia diabetica

Associazione clinica tra NAD e nefropatia diabetica è documentata ampiamente, soprattutto nel diabete di tipo 1, con una prevalenza e gravità della NAD che aumenta gradualmente con la progressione della nefropatia diabetica, raggiungendo valori molto alti nei diabetici di tipo 1 in insufficienza renale terminale. Usando però indici sensibili di funzione autonoma, come le componenti spettrali LF e HF, sono state evidenziate nei diabetici di tipo 1 alterazioni più frequenti e precoci anche nei microalbuminurici, e già nell'ambito della normoalbuminuria nella zona di passaggio dalla vera normoalbuminuria ad una premicroalbuminuria. Quindi l'alterazione autonoma inizia ad uno stadio molto precoce della nefropatia diabetica.

Significato dell'associazione tra NAD e nefropatia diabetica

Una ovvia spiegazione di questa associazione è che le due complicanze condividano la maggior parte dei meccanismi patogenetici, o che siano markers di gravità del diabete o indicatori di rischio di processi patogenetici connessi al danno renale e nervoso. Un'ipotesi alternativa è che l'associazione contenga un significato proprio che oltrepassa la casualità di una coesistenza o il suggerimento di una gravità di malattia.

Un possibile legame tra le due complicanze potrebbe essere mediato dal nondipping, per gli effetti del maggior carico pressorio notturno sul rene, come è documentato nella popolazione generale. Vi è qualche evidenza di un significato predittivo del nondipping sullo sviluppo e progressione della nefropatia diabetica, con una evidenza maggiore di ruolo predittivo per insufficienza renale o dialisi nei diabetici di tipo 2 con nefropatia clinica e invece evidenza controversa per lo sviluppo di microalbuminuria nei diabetici

di tipo 1. In uno studio recente in diabetici di tipo 2, la progressione da normo- a microalbuminuria o da micro- a macroalbuminuria era predetta in maniera indipendente solo dal rising dipping e non dal nondipping [8], suggerendo ancora una volta un impatto più determinante sul danno d'organo del vero nondipping e anche un possibile significato del vero nondipping come marker surrogato di NAD.

Innervazione renale e sua funzione

Il rene è un organo riccamente innervato da fibre prevalentemente simpatiche che si distribuiscono all'apparato juxtaglomerulare, alla macula densa, ai tubuli, e all'arteriola afferente e efferente, con maggior densità di fibre su quella afferente. L'attivazione simpatica determina aumento della secrezione di renina, aumento del riassorbimento tubulare di sodio, e riduzione del flusso renale. Vi è evidenza crescente di un significato fisiopatologico dell'innervazione simpatica renale, in particolare nel mantenere il bilancio del sodio attraverso la regolazione del handling renale del sodio sia direttamente che attraverso il sistema renina-angiotensina-aldosterone [9]. Il controllo simpatico fornisce un contributo cruciale negli aggiustamenti acuti o cronici del bilancio del sodio in risposta a deficit o eccesso di sodio, come emerge nei pazienti con insufficienza autonoma che risultano incapaci di trattenere sodio durante restrizione sodica. D'altra parte una aumentata attività simpatica renale potrebbe avere un ruolo in alcune forme di ipertensione come quella associata all'obesità e quella sodio-sensibile, o nelle condizioni edemigene. Afferenze dal rene al sistema nervoso centrale possono essere implicate nell'ipertensione resistente al trattamento presente nell'insufficienza renale terminale.

La NAD come progression promoter di nefropatia diabetica

Alcune nostre osservazioni, scaturite dall'ipotesi di lavoro di un nesso patogenetico tra NAD e nefropatia diabetica, hanno fornito elementi aggiuntivi in questo campo. Mediante la valutazione simultanea nelle 24 ore della PA e della albuminuria, si è osservato che i diabetici di tipo 1 con NAD, rispetto a quelli senza NAD, parallelamente al nondipping presentano anche la perdita della fisiologica riduzione notturna dell'albuminuria (normalmente di circa il 50%). I meccanismi fisiopatologici del ritmo circadiano dell'albuminuria non sono ovvi e nemmeno del tutto noti. Esiste come atteso una correlazione tra le variazioni giorno-notte della PA e dell'albuminuria, ma è di limitata entità ed incostante. Un potenziale ulteriore meccanismo fisiologico riguarda le variazioni circadiane del controllo simpatico della distribuzione regionale del flusso renale (Figura 1). Pertanto l'alterazione del ritmo circadiano dell'albuminuria descritta nei diabetici di tipo 1 con NAD potrebbe essere direttamente connessa alla disfunzione autonoma, cioè alla perdita del pattern circadiano dell'attività simpatica renale similmente a quanto osservato a livello cardiovascolare [4].

Si è anche osservato un grado di correlazione tra valori simultanei di albuminuria e di PA significativamente diverso nei diabetici di tipo 1 con NAD rispetto a quelli senza NAD, con una retta di regressione più ripida in quelli con NAD: a parità di valori pressori quelli con NAD rispetto ai

non neuropatici presentavano una albuminuria maggiore e un maggior aumento di albuminuria per un dato aumento della PA. È stato ipotizzato che nel diabete di tipo 1 la deprivazione di meccanismi di compenso attivi sulla emodinamica glomerulare e sotto controllo nervoso determinino una maggiore trasmissione della PA sistemica al glomerulo e quindi una maggiore vulnerabilità renale agli effetti emodinamici della PA [4].

Se si ipotizza un ruolo patogenetico della NAD per la nefropatia diabetica, è naturale chiedersi se vi è evidenza di una predittività della NAD sulla progressione di nefropatia diabetica. I pochi studi longitudinali (6 in tutto) che hanno esplorato questo aspetto tenendo conto di tutte le variabili in gioco suggeriscono un valore predittivo della NAD con una sola eccezione. In particolare la prima segnalazione si deve a Sundkvist e coll. [10] che hanno documentato che in 35 diabetici di tipo 1 seguiti per 10 anni quelli con NAD presentavano una velocità di declino della filtrazione glomerulare 4 volte maggiore rispetto ai non neuropatici. L'ultima segnalazione documentata in diabetici di tipo 1 seguiti per 12 anni un ruolo predittivo di anomalie della funzione autonoma pupillare sullo sviluppo di nefropatia e retinopatia diabetica [11].

NAD e anemia con deficit di EPO

L'anemia è più frequente nei diabetici rispetto alla popolazione generale, con un rischio aumentato di 2-3 volte. La nefropatia diabetica è il maggior predittore di anemia nel diabete, ma l'anemia nella nefropatia diabetica tende ad essere più grave e precoce che in nefropatie non diabetiche. Si ritiene che il deficit di eritropoietina (EPO) renale rappresenti il maggior fattore patogenetico dell'anemia nel diabete, con un contributo di una ridotta disponibilità di ferro e dell'infiammazione sistemica. Il deficit di EPO nel diabete ha una patogenesi multifattoriale, con un ruolo importante del danno tubulointerstiziale caratteristico della nefropatia diabetica, in particolare nel tipo 2, dell'ipossia parenchimale renale cronica cui il diabete predispone (per ridotto apporto o aumentato consumo di ossigeno, quest'ultimo correlato a fenomeni tipici del diabete come l'aumento del riassorbimento tubulare di sodio e l'iperfiltrazione), e anche della NAD.

Dati sperimentali documentano con qualche controversia un ruolo dell'innervazione simpatica renale nella regolazione della produzione renale di EPO da parte dei fibroblasti interstiziali peritubulari. Resta da chiarire se la denervazione sperimentale o chirurgica del rene modifichi la produzione di EPO nell'animale e nell'uomo. I meccanismi ipotizzati per la modulazione simpatica della produzione di EPO sarebbero diretti (β_2 adrenergici) o mediati dal sistema renina-angiotensina o dall'incremento del riassorbimento renale di sodio, che è il maggior determinante del consumo renale di ossigeno. In diverse condizioni patologiche associate a grave neuropatia autonoma è stata riportata anemia con deficit di EPO. Nel diabete di tipo 1 presenza di una anemia da deficit di EPO è stata segnalata in alcuni studi in particolare in pazienti con nefropatia già avanzata, macroalbuminuria o insufficienza renale, ma con maggiore frequenza e gravità di quanto atteso in base al grado di proteinuria o di funzione renale residua.

Abbiamo dimostrato in diabetici di tipo 2, non anemici e senza nefropatia clinica, la perdita completa della fisiologica relazione negativa presente tra EPO ed emoglobina, ad indicare - per la prima volta nel diabete di tipo 2 - una precoce disregolazione della secrezione di EPO che inizia anche prima dello sviluppo di nefropatia clinica e di anemia [12]. E' stata anche documentata una associazione tra livelli di emoglobina e NAD, e una correlazione indipendente tra score di gravità della NAD e ematocrito, suggerendo un possibile ruolo della NAD nel controllo renale dei parametri ematologici [12].

Sebbene non vi sia ancora una evidenza conclusiva di un effetto benefico su morbilità e mortalità della correzione dell'anemia con EPO e ci sia peraltro controversia sui livelli ottimali di emoglobina da raggiungere, vi sono molte segnalazioni di un impatto negativo dell'anemia su qualità della vita, complicanze vascolari, malattie cardiovascolari, e anche sulla progressione dell'insufficienza renale, anche nel diabete di tipo 2.

Conclusioni

La NAD è un fattore di rischio per sviluppo e progressione della nefropatia diabetica. Resta da chiarire se sia solo un marker di gravità del diabete e quindi di maggiore attività di processi patogenetici, o se giochi un ruolo come progressione promoter di complicanze. I meccanismi che potrebbero mediare questa azione sono molteplici, alcuni consolidati, altri solo speculativi (Figura 2).

In ogni caso l'associazione tra NAD e nefropatia non è priva né di significato né di valenza prognostica, e la NAD dovrebbe essere inserita nella stratificazione del rischio per l'identificazione dei pazienti in cui si svilupperà nefropatia diabetica o in cui la microalbuminuria evolverà a stadi più avanzati di nefropatia.

Bibliografia

1. Vinik AI, Ziegler D (2007) Diabetic cardiovascular autonomic neuropathy. *Circulation* 115: 387-397
2. Pickering TG, Shimbo D, Haas D (2006) Ambulatory Blood-Pressure Monitoring. *N Engl J Med* 354: 2368-2374
3. Lurbe A, Redon J, Pascual JM et al (1993) Altered blood pressure during sleep in normotensive subjects with type 1 diabetes. *Hypertension* 21:227-235
4. Spallone V, Gambardella S, Maiello MR et al (1994) Relationship between autonomic neuropathy, 24-h blood pressure profile and nephropathy in normotensive IDDM patients. *Diabetes Care* 17:578-584
5. Spallone V, Maiello MR, Cicconetti E et al (2001) Factors determining the 24-h blood pressure profile in normotensive patients with type 1 and type 2 diabetes. *J Hum Hypertens* 15: 239-246
6. Spallone V, Maiello MR, Morganti R et al (2007) Usefulness of ambulatory blood pressure monitoring in predicting the presence of autonomic neuropathy in type

I diabetic patients. *J Hum Hypertens* 21:381-386

7. Spallone V, Bernardi L, Ricordi L et al (1993) Relationship between the circadian rhythms of blood pressure and sympathovagal balance in diabetic autonomic neuropathy. *Diabetes* 42: 1745-1752
8. Palmas W, Pickering T, Teresi J et al (2008) Nocturnal blood pressure elevation predicts progression of albuminuria in elderly people with type 2 diabetes. *J Clin Hypertens (Greenwich)* 10: 12-20
9. DiBona G (2005) Physiology in perspective: The Wisdom of the Body. Neural control of the kidney. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 289: R633-R641
10. Sundkvist G, Lilja B (1993) Autonomic neuropathy predicts deterioration in glomerular filtration rate in patients with IDDM. *Diabetes Care* 16: 773-779
11. Maguire AM, Craig ME, Craighead A et al (2007) Autonomic nerve testing predicts the development of complications: a 12-year follow-up study. *Diabetes Care* 30: 77-82
12. Spallone V, Maiello MR, Kurukulasuriya N et al (2004) Does autonomic neuropathy play a role in erythropoietin regulation in non-proteinuric type 2 diabetic patients? *Diabet Med* 21: 1174-1180

Controllo simpatico della distribuzione regionale del flusso renale

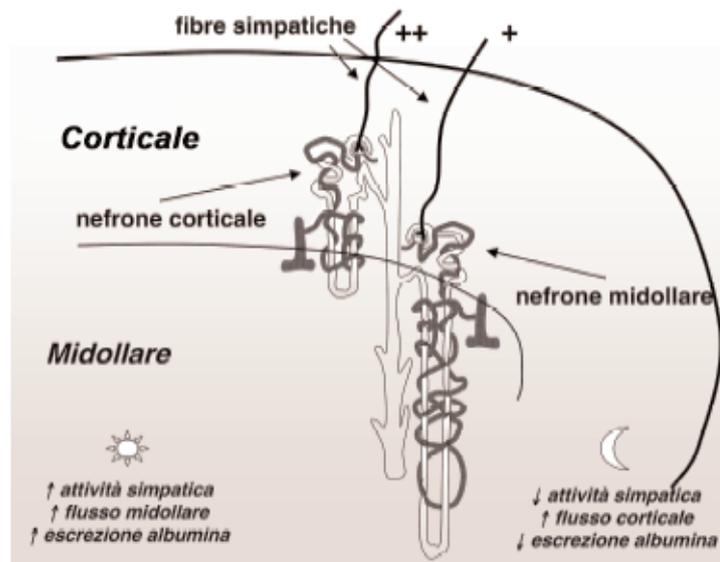


Figura 1

Controllo simpatico della distribuzione regionale del flusso renale e ritmo circadiano dell'albuminuria. Il flusso regionale renale è sotto controllo simpatico con minor flusso a livello corticale in corso di attivazione simpatica. In condizioni fisiologiche di giorno la predominante attività simpatica induce riduzione del flusso nella corticale esterna e aumento del flusso nella corticale interna e nella midollare, sede di nefroni più grandi e lunghi, dotati di maggiore permeabilità all'albumina con conseguente maggiore escrezione di albumina, mentre di notte l'attenuazione dell'attività simpatica si associa a ridistribuzione di flusso ai nefroni corticali e riduzione dell'albuminuria.

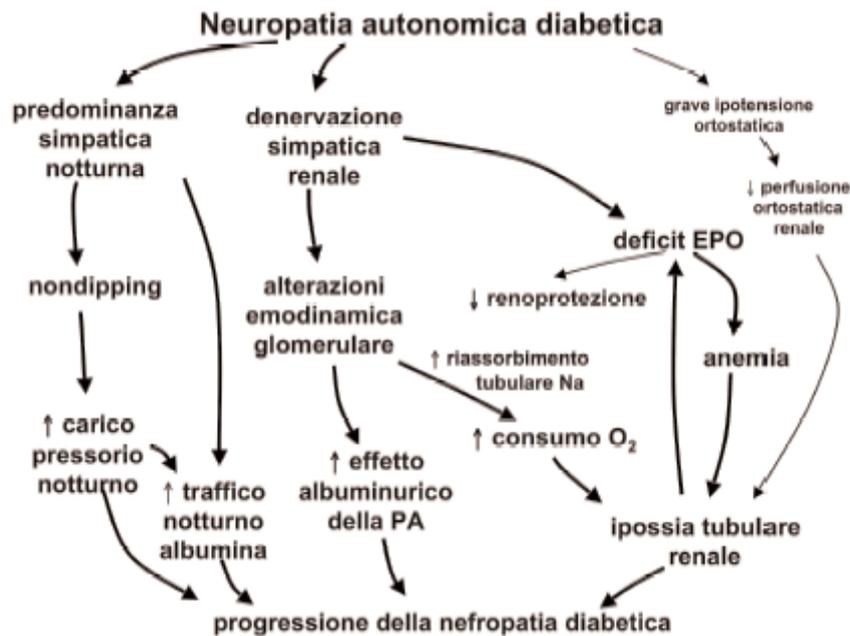


Figura 2

Meccanismi che mediano un possibile ruolo della NAD come progression promoter della nefropatia diabetica: il nondipping è un predittore indipendente di nefropatia, l'aumento della albuminuria notturna che consegue al nondipping e a perdita del ritmo circadiano dell'attività simpatica renale, può causare danno renale; alterazioni dell'emodinamica glomerulare dipendenti da denervazione renale possono accentuare l'effetto albuminurico della PA sistemica; la perdita della modulazione simpatica può alterare i meccanismi regolatori della produzione di EPO, mentre a loro volta anemia e deficit di EPO possono favorire il danno renale causando ipossia cronica e perdita dell'effetto pleiotropico renoprotettivo dell'EPO; l'iperfiltrazione glomerulare aumenta il riassorbimento tubulare di sodio e quindi il consumo di ossigeno contribuendo all'ipossia renale.

