



**PREVENIRE LE COMPLICANZE
DEL DIABETE:**
dalla ricerca di base all'assistenza



Vincenza Spallone

La neuropatia diabetica



**Dipartimento di Medicina Interna
Università di Tor Vergata, Roma**



Neuropatia diabetica: a che punto siamo

- **Dimensioni e ricadute cliniche**
- **Il problema della diagnosi**
- **Il trattamento patogenetico**
- **Terapie sintomatiche**



Dimensioni e ricadute cliniche

Neuropatia Diabetica: classificazione

neuropatie focali e multifocali

- mononeuropatie (craniali e focali degli arti)
- radiculopatie toracoaddominali
- amiotrofia o radiculoplessopatia lombosacrale

polineuropatie simmetriche

- sensitivomotoria cronica (dolorosa e non)
- dolorosa acuta
- autonoma

neuropatie non diabetiche associate al diabete

- neuropatie da intrappolamento
- stenosi spinali
- CIDP (poliradiculopatia infiammatoria demielinizzante cronica)

Polineuropatia Diabetica (PND): definizione

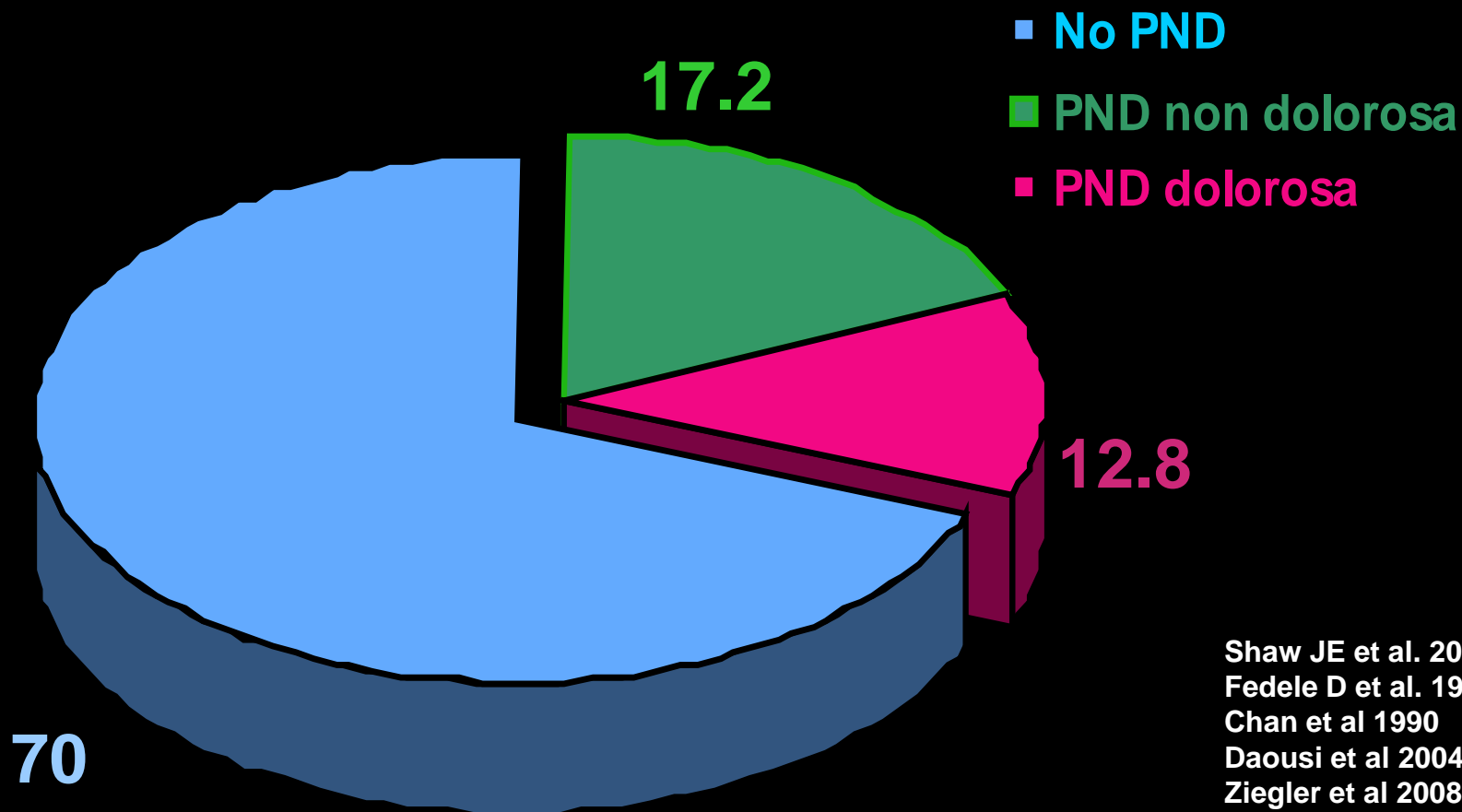
La presenza di sintomi e/o segni di disfunzione nervosa periferica (*con le caratteristiche della polineuropatia simmetrica sensitivomotoria lunghezza-dipendente*) nei pazienti diabetici dopo esclusione di altre cause, quindi attribuibile ad alterazioni metaboliche e microvascolari conseguenti all'esposizione a iperglicemia cronica e a fattori di rischio cardiovascolare .

Neuropatia Diabetica Dolorosa (NDD): definizione

Forma di polineuropatia simmetrica sensitivomotoria cronica in cui è presente dolore neuropatico* (non riferibile ad altra causa) di rilevanza clinica per la sua intensità e il suo impatto sulla qualità di vita

***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)**

Polineuropatia Diabetica: epidemiologia



Shaw JE et al. 2003
Fedele D et al. 1997
Chan et al 1990
Daousi et al 2004
Ziegler et al 2008
Van Acker et al 2009

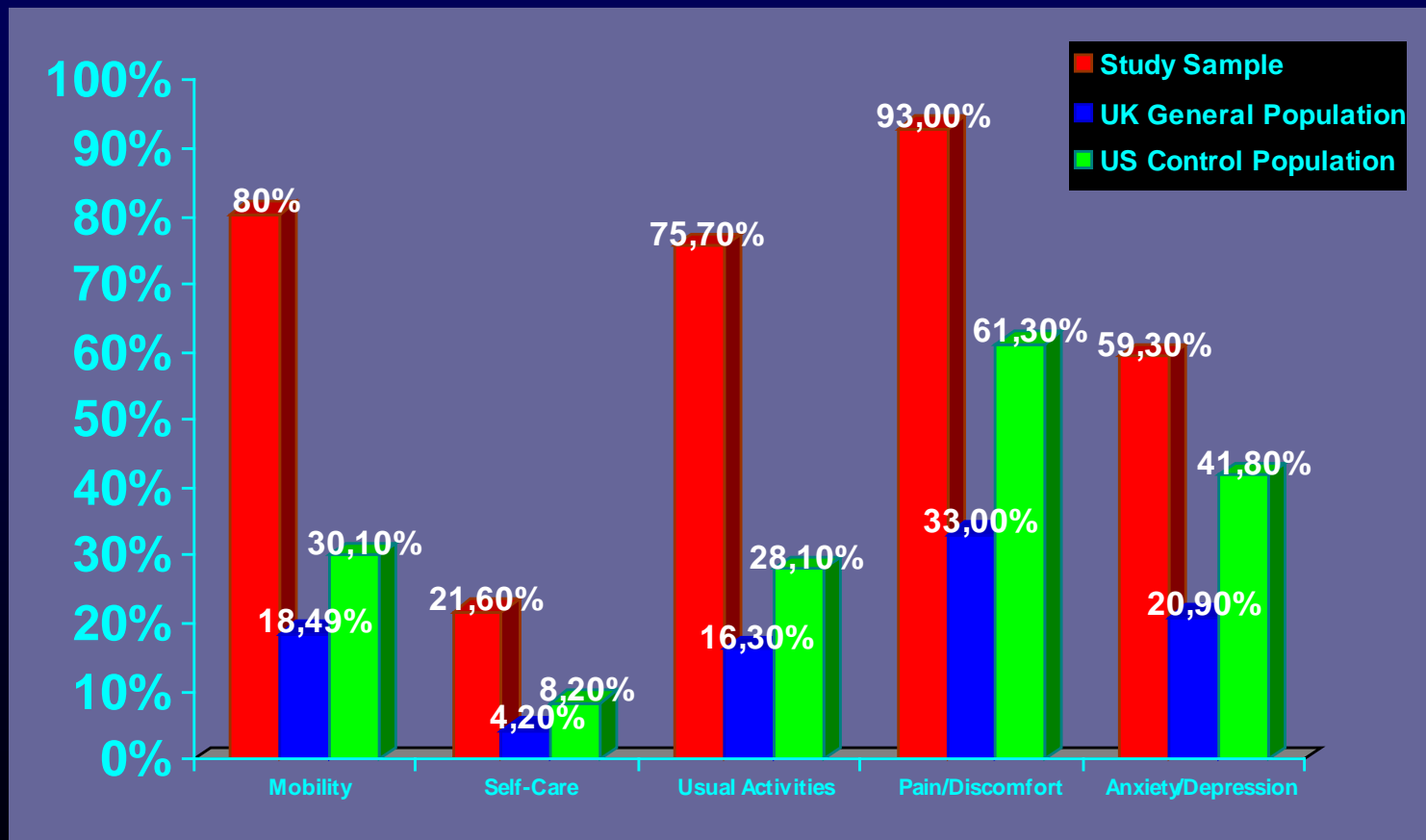
il 30% dei pazienti diabetici ha la polineuropatia diabetica, il 13% ha la forma dolorosa di polineuropatia diabetica

Burden of Illness in Painful Diabetic Peripheral Neuropathy: The Patients' Perspectives.

The Journal of Pain, Volume 7, Issue 12, Pages 892-900, 2006

M. Gore, N. Brandenburg, D. Hoffman, K. Tai, B. Stacey

Proportion of 255 patients with DPN reporting any problem on each of EQ-5D dimension (mobility, self-care, usual activities, pain/discomfort, anxiety/depression) vs general population.

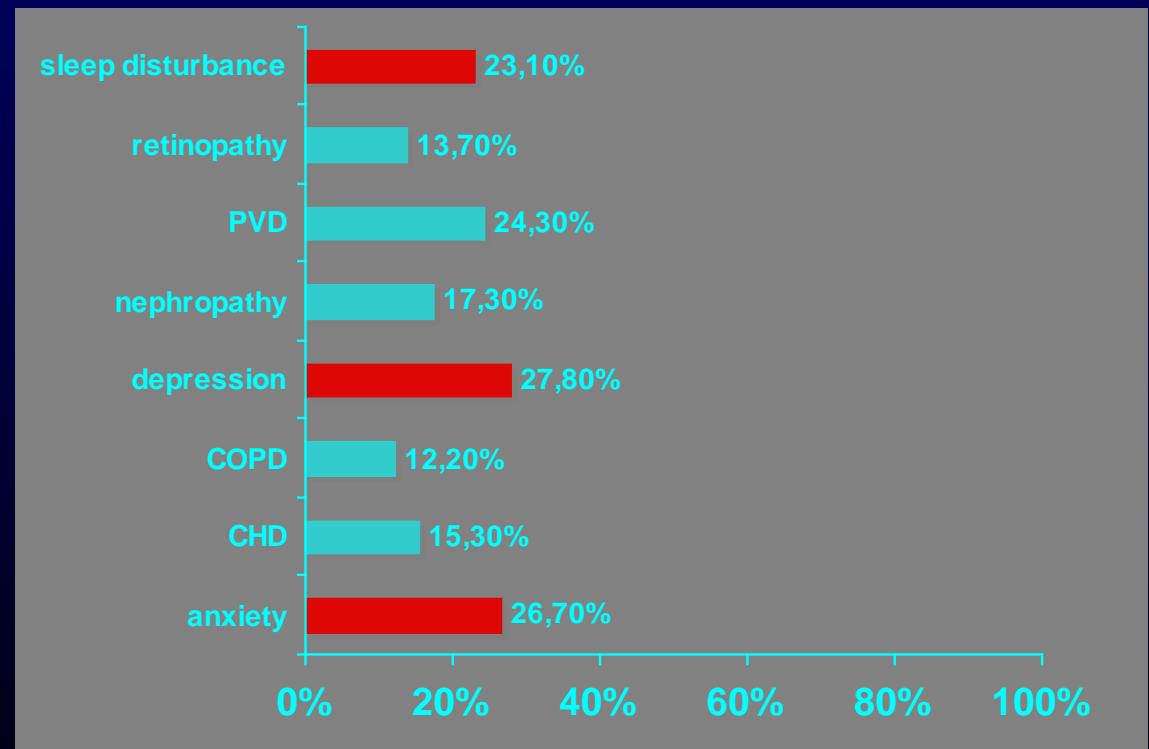


Burden of Illness in Painful Diabetic Peripheral Neuropathy: The Patients' Perspectives.

The Journal of Pain, Volume 7, Issue 12, Pages 892-900, 2006

M. Gore, N. Brandenburg, D. Hoffman, K. Tai, B. Stacey

80% of 255 patients with PDPN reported ≥ 1 chronic medical comorbidity



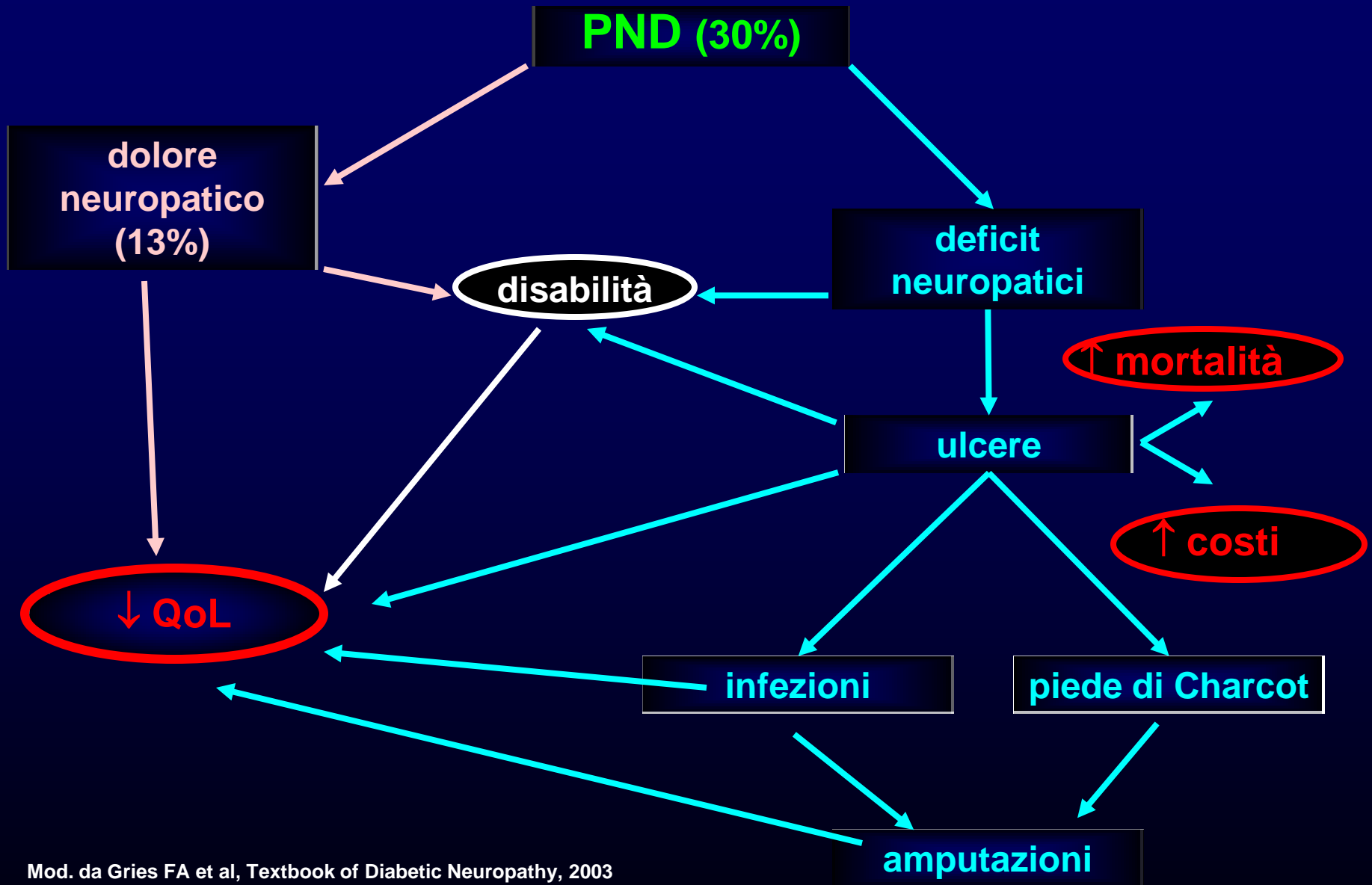
PVD: peripheral vascular disease

COPD: chronic obstructive pulmonary disease

CHD: congestive heart disease

PDPN is associated with sleep disturbance, depression and anxiety

Impatto clinico della Polineuropatia Diabetica



The financial costs of healthcare treatment for people with Type 1 or Type 2 diabetes in the UK with particular reference to differing severity of peripheral neuropathy

C. J. Currie, C. D. Poole*, A. Woehl*, C. Ll. Morgan, S. Cawley†, M. D. Rousculp‡, M. T. Covington‡ and J. R. Peters§
Diabet. Med. 24, 187–194 (2007)

Table 2 Survey characteristics by Neuropathic Total Symptom Score (self-administered) (NTSS)-6-SA category

	NTSS-6-SA score category				P
	0 n = 335	> 0 ≤ 3.33 n = 199	> 3.33 ≤ 7.64 n = 196	> 7.64 n = 202	
Complication risk factors					
Duration of diabetes (years)	13.1	13.6	12.7	12.3	0.726 ^{KW}
HbA _{1c} (%)	7.6	7.9	7.9	8.1	0.023 ^A
Body mass index (kg/m ²)	28.0	30.0	29.7	30.9	< 0.001 ^A
Neuropathy complications					
Suffer/ed from leg ulcer (%)	5.1	8.2	7.4	19.6	< 0.001 ^{LLA}
Peripheral vascular disease (%)	0.6	5.5	4.5	8.4	< 0.001 ^{LLA}
Health utility/quality of life					
EQ5D _{index}	0.81	0.63	0.52	0.25	< 0.001 ^{KW}
SF36 _{global}	59.92	41.78	36.54	25.54	< 0.001 ^A
QOL-DN	25.84	34.76	40.83	48.06	< 0.001 ^{KW}
Healthcare resource use					
IP admissions, per year	0.51	0.73	0.76	0.96	< 0.001 ^{KW}
IP admissions, per 5 years	2.85	4.24	4.57	6.08	< 0.001 ^{KW}
IP days, per year	2.58	4.19	3.09	6.36	< 0.001 ^{KW}
IP days, per 5 years	9.26	17.97	16.85	24.23	< 0.001 ^{KW}
OP appointments, per year	3.61	4.25	4.87	5.80	< 0.001 ^{KW}
OP appointments, per 5 years	13.77	17.87	18.35	20.42	< 0.001 ^{KW}
GP contacts, 6 weeks	0.63	1.00	1.15	1.40	< 0.001 ^{KW}
Nurse contacts, 6 weeks	0.58	1.19	1.02	1.00	0.004 ^{KW}
Other professional, 6 weeks	0.23	0.31	0.45	0.35	0.001 ^{KW}
Current no. of drugs	4.92	6.09	6.45	6.96	< 0.001 ^{KW}
Healthcare costs					
In-patient, per year	£709	£1003	£847	£1342	< 0.001 ^{KW}
In-patient, per 5-years	£2202	£3632	£3560	£4585	< 0.001 ^{KW}
Out-patient, per year	£376	£441	£506	£603	< 0.001 ^{KW}
Out-patient, per 5-years	£1431	£1857	£1906	£2122	< 0.001 ^{KW}
GP, per year	£106	£168	£194	£235	< 0.001 ^{KW}
Nurse, per year	£37	£76	£65	£64	< 0.001 ^{KW}
Other professional, per year	£15	£20	£29	£22	< 0.001 ^{KW}
Drug costs, per year	£596	£682	£788	£928	< 0.001 ^{KW}
Total costs, per year	£1612	£2013	£2363	£3217	< 0.001^{KW}

KW, Kruskal–Wallis *H*-test; A, One-way ANOVA; LLA, linear by linear association. The mean value is shown unless otherwise stated.
IP, in-patient; OP, out-patient.

Quanto
costa la ND?

Each 1-point increase in NTSS-6-SA score (range 0-22) predicted a 6% increase in primary and secondary care costs and a 3% increase in drug costs.

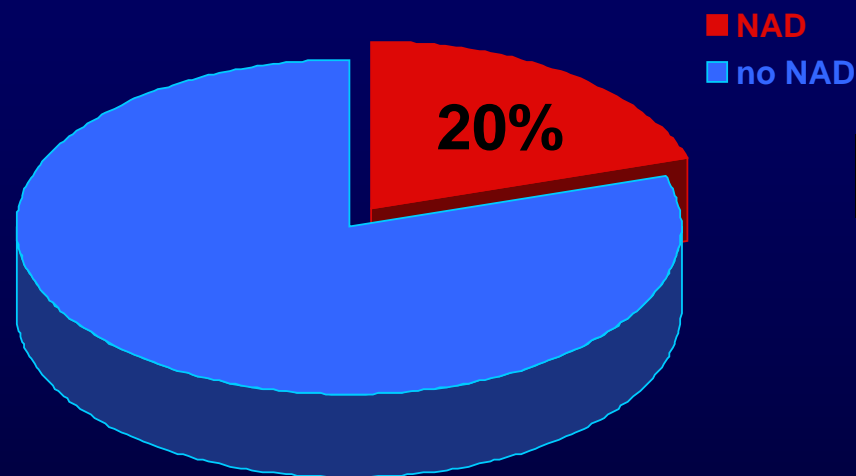
La PND sintomatica comporta il raddoppo della spesa sanitaria

Neuropatia Autonoma Diabetica (NAD): definizione

Disordine del sistema nervoso autonomo nell'ambito del diabete dopo esclusione di altre cause, presente clinicamente con segni e sintomi o in maniera subclinica e rilevabile solo con test di funzione autonoma

Kahn R. Diabetes Care 1992; 15: 1080-1103

Neuropatia autonoma diabetica: epidemiologia



Un diabetico su 5 ha la NAD

Neil HAW et al. *Diabetic Med* 1989
Ziegler D et al. *Diabetic Med* 1993
Stephenson J et al. *Diabetologia* 1994

Prevalenza aumenta con età, durata del diabete e controllo glicemico

Spettro delle manifestazioni cliniche della NAD

La NAD si manifesta in maniera multiforme potendo interessare in misura e tempi diversi le molteplici funzioni controllate dal sistema nervoso autonomo.

- Sistema cardiovascolare
- Sistema respiratorio
- Sistema gastrointestinale
- Sistema urogenitale
- Secrezione ormonale
- Funzione pupillare
- Funzione sudomotoria

Sintomi ortostatici

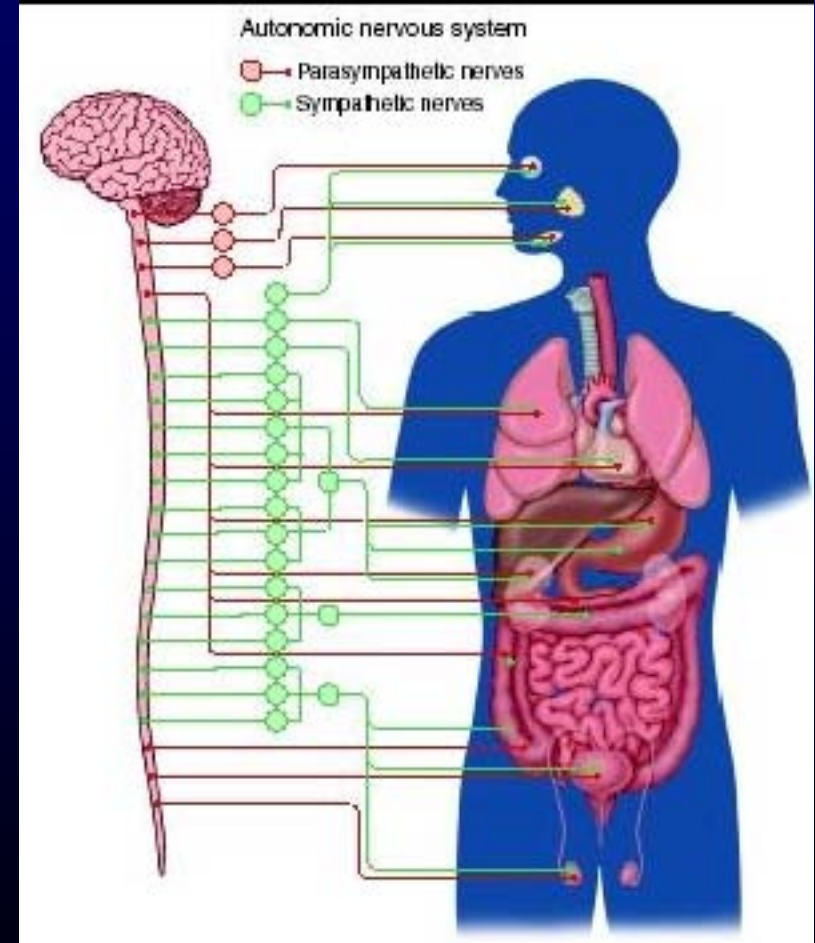
Sintomi gastrointestinali

- sintomi gastrici
- diarrea, incontinenza fecale, stipsi

Disturbi urinari

Disfunzione erettile

Alterazioni sudorazione



Impatto della NAD sulla mortalità

meta-analisi di 12 studi

2615 pazienti seguiti per 1-11.5 anni

Shaw JE et al. *Textbook of Diabetic Neuropathy* 2003

RR = 6.2

meta-analisi di 15 studi

2900 pazienti seguiti per 1-16 anni

Maser RE et al. *Diabetes Care* 2003

Vinik A et al. *Circulation* 2007

RR = 2.14
(95% C.I. 1.83-2.51)

RR = 3.65
(95% C.I. 2.66-4.47)
con 2 test patologici

Associazione tra NAD e mortalità: meccanismi ipotizzati

- ↓ variabilità della frequenza cardiaca
 - Squilibrio simpatovagale con prevalenza simpatica
 - Allungamento dell'intervallo QT
 - ↓ sensibilità del baroriflesso
 - Anomalie dell'innervazione cardiaca
- ↓ vasodilatazione coronarica simpaticomediata
 - Ischemia miocardica silente
- Disregolazione della circolazione cerebrale
 - Ipotensione ortostatica
- Perdita del ritmo circadiano della PA (*nondipping*)
 - *Progression promoter* della nefropatia diabetica



Il problema della diagnosi

Studio QUADRI: indagine nazionale sulla qualità dell'assistenza alle persone con diabete 2004

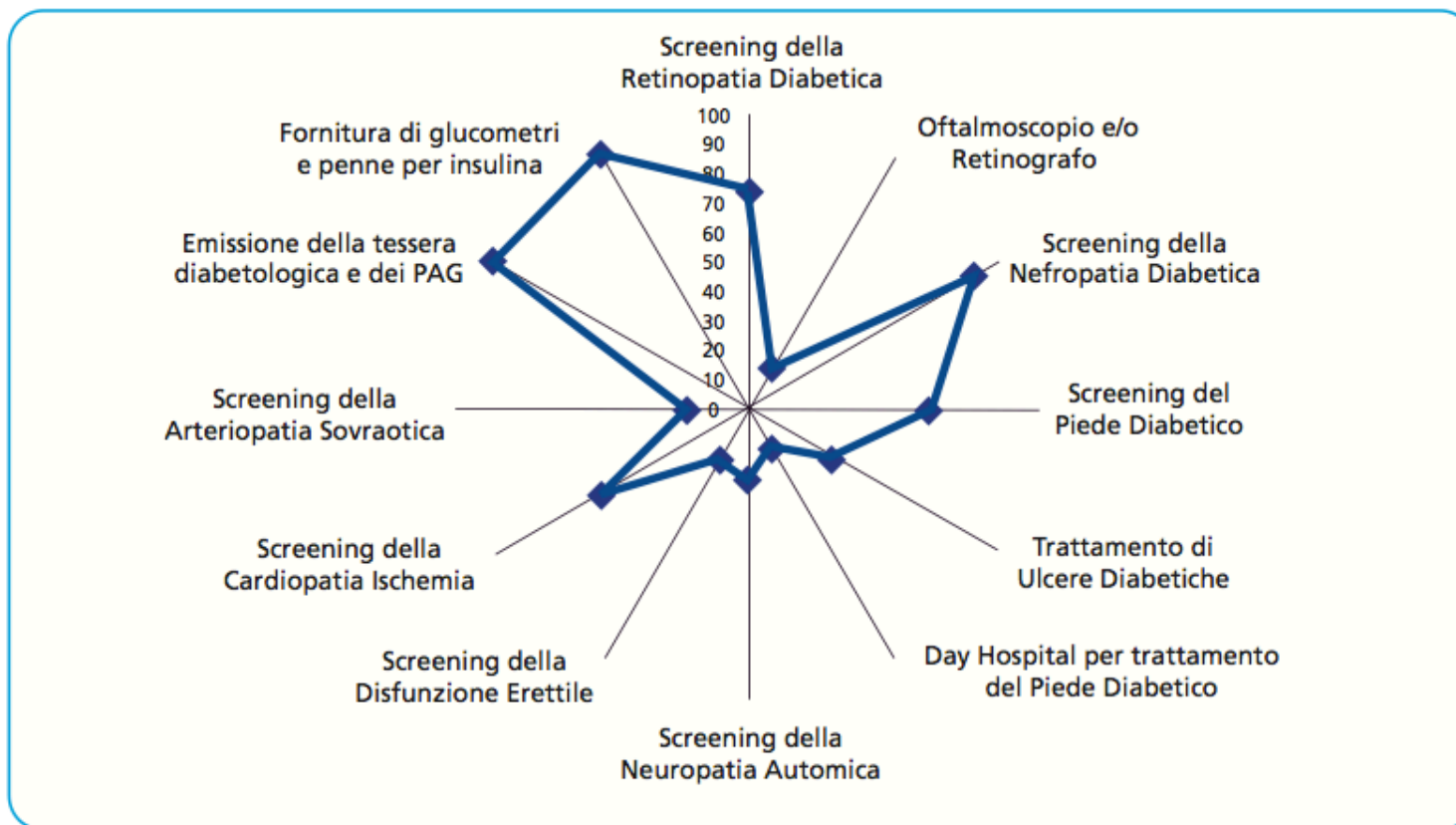
Valutazione aderenza alle Linee Guida AMD-SID-SIMG 2001

Linee guida prevedono	Scadenza (almeno)	Attuazione
Visita medica approfondita	ogni 6 mesi	49%
Esame accurato dei piedi	ogni anno	37%
Esame del fondo oculare	ogni anno	59%
Dosaggio dell'albuminuria	ogni anno	68%
Dosaggio della colesterolemia	ogni anno	83%
Dosaggio dell'emoglobina glicata	ogni 4 mesi	66%*
Vaccinazione antiinfluenzale	ogni anno	42%

*44% considerando anche quelli che non conoscono l'emoglobina glicosilata

Indagine su assistenza diabetologica in Piemonte

Figura 8. Diagnosi e Follow-up delle complicanze (Percentuale, tutte le strutture)



Poche Strutture eseguono lo screening della neuropatia autonoma

ADA Statement sulle Neuropatie Diabetiche

Raccomandazioni per lo screening della polineuropatia sensitivomotoria simmetrica distale cronica diabetica

Come	<ol style="list-style-type: none">1. Sintomi neuropatici2. Ispezione accurata di piedi e arti inferiori3. Esame neurologico<ul style="list-style-type: none">sensibilità termicasensibilità alla puntura di spillosensibilità 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

Modalità diagnostiche della PND in accordo a finalità e contesti

Finalità	Modalità
studi clinici intervento	S + EN + ED + (VQS, TA, BC)*
studi epidemiologici	EN
diagnosi clinica	S + EN + VPT o filamento **
screening rischio ulcere	EN semplificato + filamento ***

**VQS probabilmente utile; TA probabilmente utili specie per sospetta neuropatia autonoma e polineuropatia distale delle piccole fibre; BC possibilmente utile per la polineuropatia sensitiva distale delle piccole fibre (Shy ME et al. Neurology 2003; England JD et al. Neurology 2009)*

*** DNI (o NDS, MDNS) + S + filamento oppure Linee Guida EASD-Neurodiab o ADA (Boulton AJM et al. Diabetes Care 1988; Boulton AJM et al. Diabetes Care 2005)*

**** DNI o NDS + filamento*

S = sintomi, EN = esame neurologico, ED = elettrodiagnosi, VQS = valutazione quantitativa sensibilità, TA = test autonomici, BC = biopsia cute

DNI: Diabetic Neuropathy Index; NDS: Neuropathy Disability Score; MDNS: Michigan Diabetic Neuropathy Score

Elementi chiave nella diagnosi della NDD

- **Diagnosi di diabete o prediabete (se non nota)**
 - glicemia a digiuno: ≥ 126 (diabete) ≥ 100 mg/dl (prediabete)
 - glicemia 2 ore dopo carico glicidico: ≥ 200 (diabete) ≥ 140 mg/dl (prediabete)
- **Diagnosi di polineuropatia**
 - questionari validati per sintomi e sistemi a punteggio per esame neurologico, dispositivi di screening maneggevoli
- **Diagnosi e valutazione del dolore neuropatico**
 - *screening tool* (LANSS Pain scale, DN4, NPQ, painDETECT, ID-pain)
 - *assessment tool* (BPI, NPSI) e scale del dolore (VAS, NRS)
 - questionari per impatto sul sonno (MOS Sleep Scale) e QoL
- **Diagnosi differenziale vs altre cause di neuropatia o dolore**
 - anamnesi ed esame clinico, esami di laboratorio e strumentali se necessari

Test Cardiovascolari per la diagnosi di NAD

- Risposta cardiovascolare all'attivazione di un arco riflesso
- Indici attendibili della funzione globale del sistema nervoso autonomo

Test della Frequenza Cardiaca

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

Test della Pressione Arteriosa

- ortostatismo (Ipotensione Ortostatica)



Gruppo di Studio Neuropatia
della Società Italiana di Diabetologia



Attività 2004-2008

il Diabete • vol. 19 • n. 4 • Dicembre 2007

DOCUMENTI

Raccomandazioni sull'uso dei test cardiovascolari nella diagnosi di neuropatia autonomica diabetica

Vincenza Spallone, Giuseppe Bax, Federico Bellavere, Katherine Esposito, Pierluigi Melga, Roberto Morganti, Roberto Quadri, Luciano Scionti, Giorgio Viviani, per il Gruppo di Studio SID "Neuropatia Diabetica"



Società Italiana di Diabetologia

Corso di aggiornamento su

DIAGNOSI DELLA NEUROPATIA DIABETICA E GESTIONE DEL DOLORE NEUROPATICO



Hotel Plaza
Padova

4-5 luglio 2008

endorsement dell'AINV



Le terapie patogenetiche

Polineuropatia Diabetica: fattori di rischio e correlati clinici

- Durata diabete
- Controllo glicemico
- Retinopatia, nefropatia, neuropatia autonoma
- Ipertensione arteriosa (tipo 1)
- Età
- Fumo (tipo 1)
- Altezza
- BMI
- Obesità addominale ^{1, 2}
- Dislipidemia (basso HDL ³, alti Trigliceridi ³, alto Colesterolo ⁶)
- Inattività fisica ²
- Grave chetoacidosi
- Malattia cardiovascolare
- Vasculopatia arti inferiori ^{1, 2}
- Bassi livelli peptide C (tipo 1) ⁴
- Ipoinsulinemia e terapia insulinica (tipo 2) ⁵
- Alcol

Shaw JE et al. Textbook of Diabetic Neuropathy 2003; Tesfaye S et al. *NEJM* 2005;

¹Ziegler D et al. *Diabetes Care* 2008; ²Ziegler D et al. *Eur J Pain* 2008;

³Van Acker K et al. *Diabetes & Metabolism* 2009; ⁴Panero F et al. *Diabetes Care* 2009;

⁵Pop-Busui R et al *J Peripheral Nerv Syst* 2009; ⁶Sibal L et al *Ann NY Acad Sci* 2006

Neuropatia Diabetica Dolorosa: fattori di rischio e correlati clinici

- Durata diabete
- Nefropatia ²
- Età ²

- Circonferenza vita ¹
- Obesità ²
- Dislipidemia: basso HDL, alti Trigliceridi, alto Colesterolo ²
- Inattività fisica ¹
- Vasculopatia arti inferiori ¹

¹ Ziegler D et al. *Eur J Pain* 2008; Ziegler D et al. *Pain Med* 2009; ² Van Acker K et al. *Diabetes & Metabolism* 2009

Neuropatia autonoma diabetica: correlati clinici

- Età
- Durata diabete
- Controllo glicemico
- Retinopatia, nefropatia
- Polineuropatia sensitivomotoria

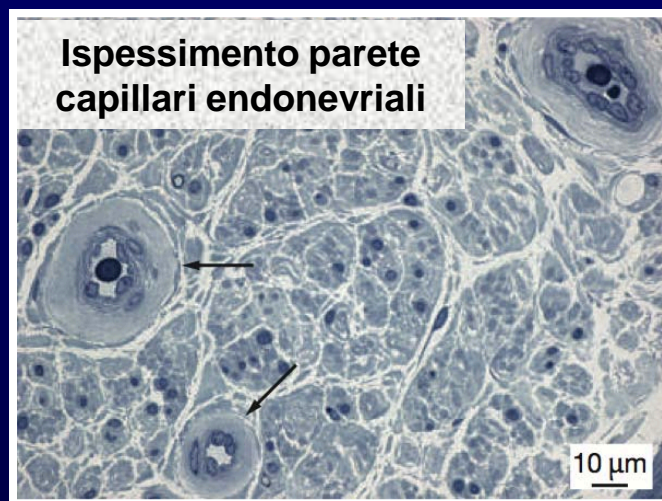
- Pressione arteriosa
- BMI (tipo 2) (?)
- Fumo
- Dislipidemia (alto LDL e basso HDL, alti Trigliceridi)
- Alti livelli di insulinemia (tipo 2)
- Malattia cardiovascolare

Shaw JE et al. Textbook of diabetic neuropathy, Thieme 2003
Valensi P et al. Metabolism 2003
Witte DR et al. Diabetologia 2005

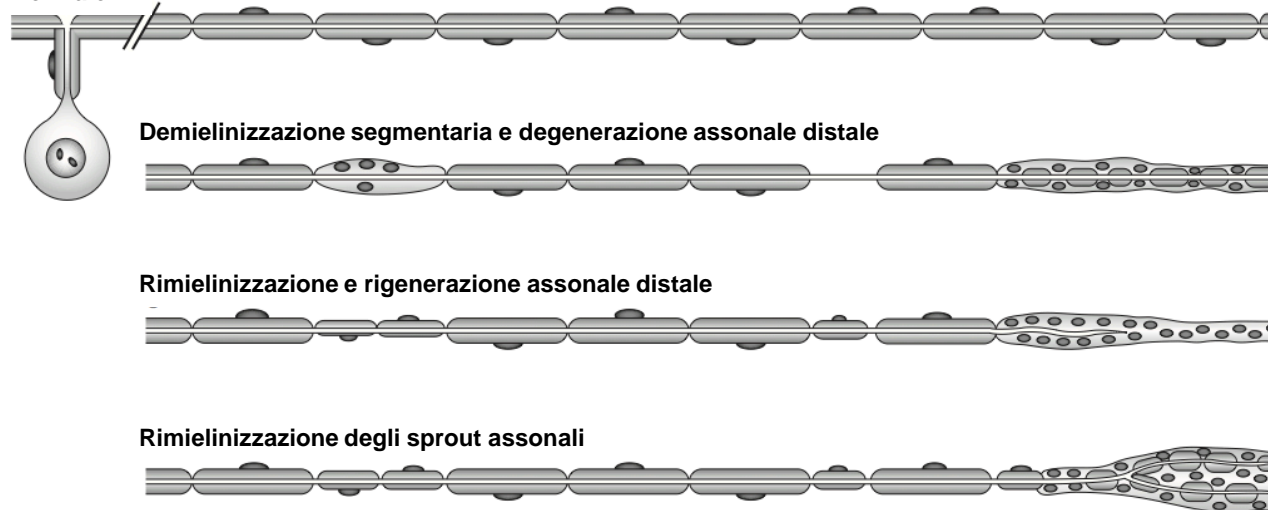
Polineuropatia Diabetica: istopatologia

Alterazioni istopatologiche caratteristiche

- degenerazione assonale
- perdita di fibre mieliniche e amieliniche
- demielinizzazione (primaria e secondaria)
- ispessimento della parete dei vasa nervorum (microangiopatia endonevriale)



Normale



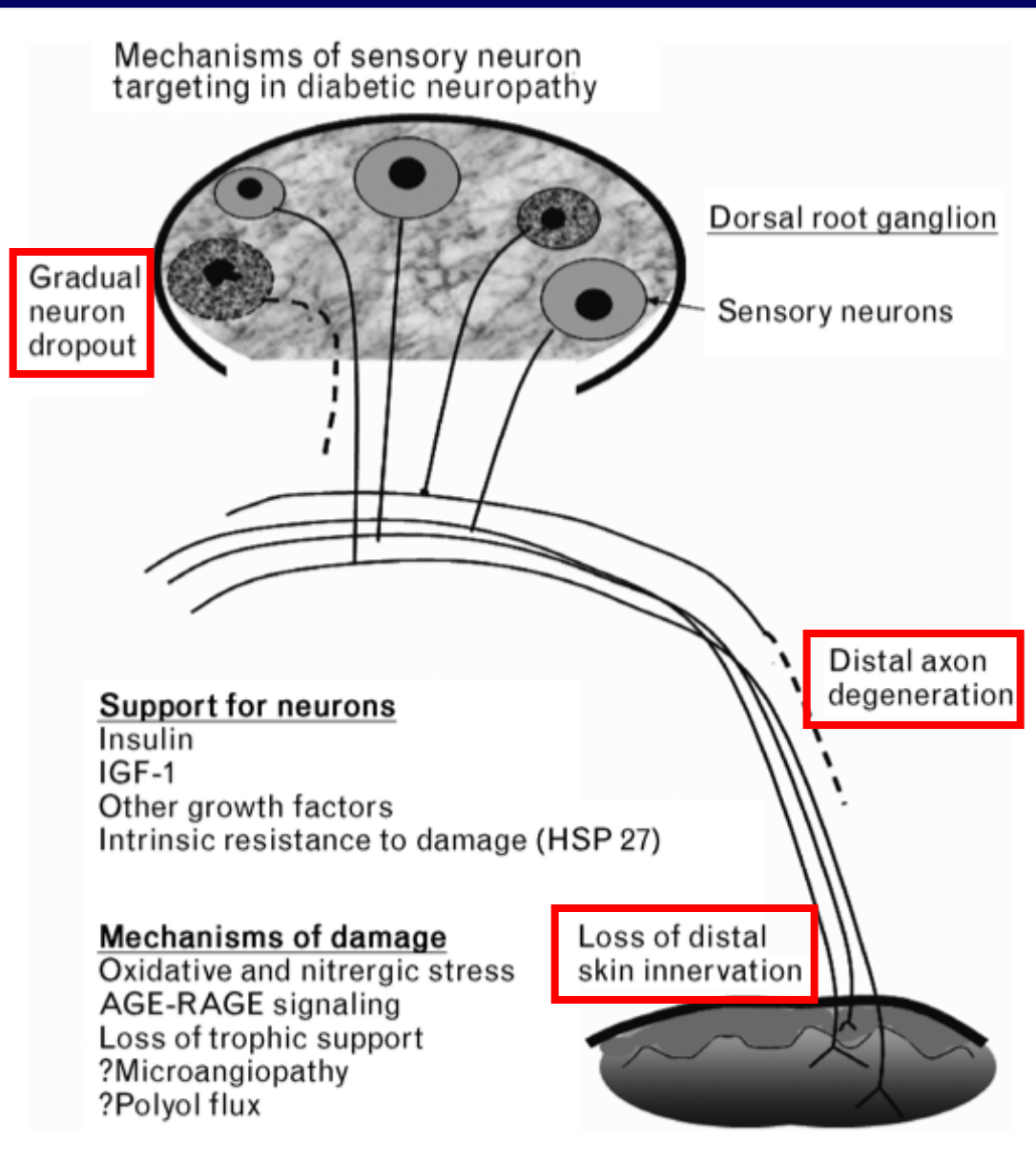
Sedi dei processi patologici nel nervo periferico

Tutti i tipi cellulari e le componenti del nervo periferico coinvolti

- *assone*
- *cellule di Schwann e mielina*
- *cellule endoteliali*

Nuove comparse

- *neuroni e cellule satelliti dei gangli delle radici dorsali*
- *neuroni, oligodendroglia, astrociti del midollo spinale*



Patogenesi multifattoriale della PND: meccanismi patogenetici interconnessi, interattivi e sinergici

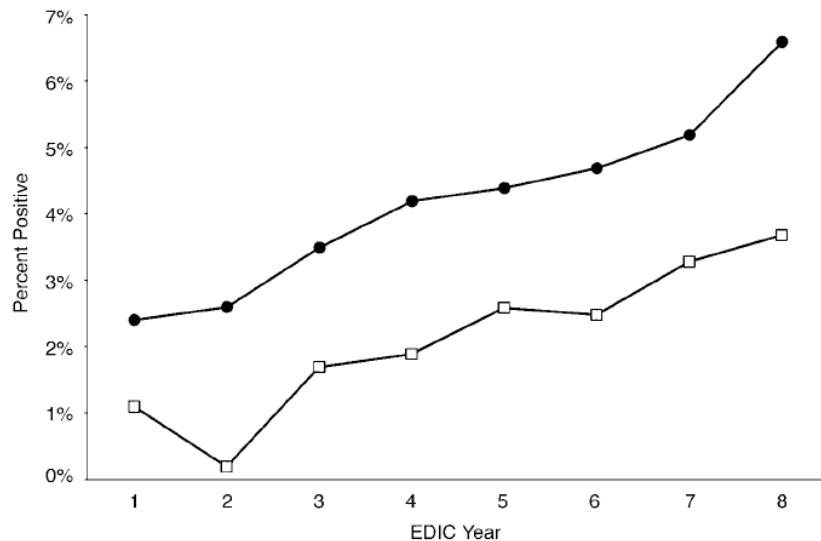
- ↑ **Attività via dei polioli**
- **Microangiopatia-ipossia**
- ↑ **PKC- β**
- **Stress ossidativo (e nitrosativo)**
- ↑ **Produzione AGE (↑ *signaling* AGE-RAGE)**
- ↓ **Acido γ -linolenico**
- **Disfunzione endoteliale**
- ↓ **Fattori di crescita**
- ↓ **Peptide C**
- **Autoimmunità**
- **Infiammazione**
 - ↑ **NF- κ B**
- **Alterato metabolismo lipidico**
- ↑ **Attivazione PARP**
- ↑ **Na⁺ / H⁺ Exchanger-1 (NHE-1)**
- ↑ **12/15 lipossigenasi**

Neuropathy Among the Diabetes Control and Complications Trial Cohort 8 Years After Trial Completion

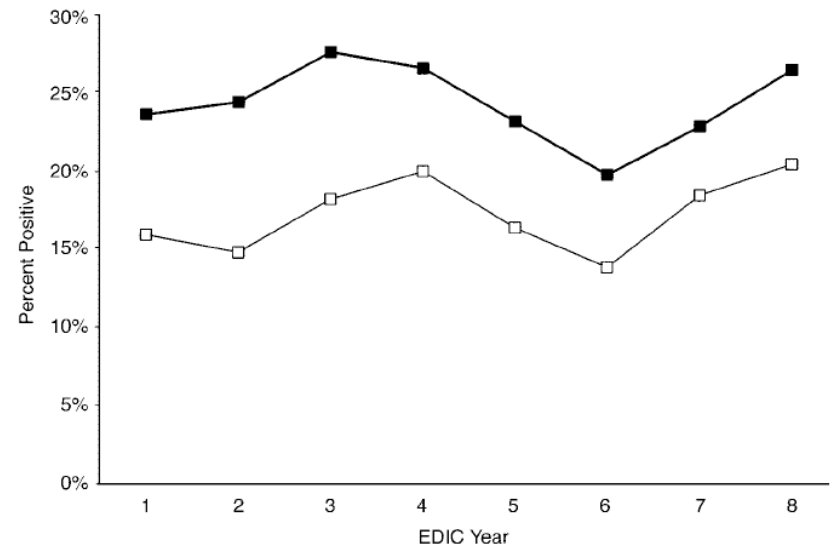
Martin CL et al. *Diabetes Care* 2006

Frequency of neuropathy-positive MNSI questionnaire and examination across 8 yrs of the EDIC study among former DCCT conventional (●) and intensive (□) therapy without confirmed clinical neuropathy at the end of DCCT.

MNSI questionnaire



MNSI examination



The benefits of 6.5 years of intensive therapy on neuropathy status extended for at least 8 years beyond the end of the DCCT, similar to the findings described for diabetic retinopathy and nephropathy.

Terapia patogenetica della PND: ARI

anormalità	composto	finalità	stato
↑ via polioli	inibitori AR	↓ sorbitolo nervo	
	Sorbinil		sospeso (EA)
	Tolrestat		sospeso (EA)
	Ponalrestat		inefficace
	Zopolrestat		sospeso (effetti marginali)
	Zenarestat		sospeso (EA)
	Lidorestat		sospeso (EA)
	Epalrestat		in commercio Giappone
	Fidarestat		efficace (II), trial in corso
	Ranirestat		efficace (II), trial in corso

EA: eventi avversi

netta discrepanza tra efficacia degli ARI nella neuropatia diabetica sperimentale e in quella umana

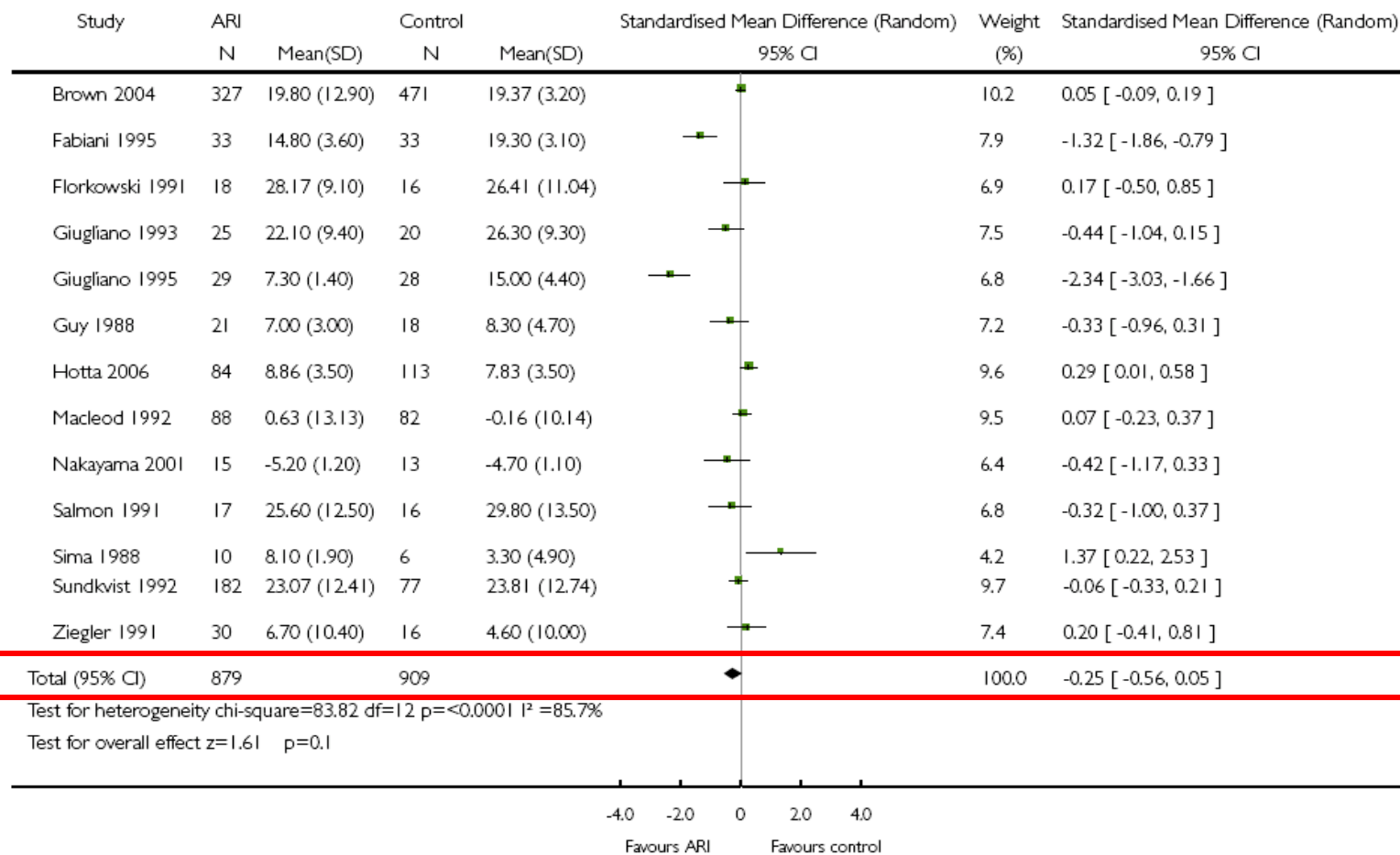


Aldose reductase inhibitors for the treatment of diabetic polyneuropathy (Review)

The Cochrane Library 2008, Issue 2

Chalk C, Benstead TJ, Moore F

Analysis 01.01. Comparison 01 Change in neurological examination, Outcome 01 Change in neurological examination



Conclusioni degli Autori

Non vi sono differenze statisticamente significative tra ARI e placebo nel trattamento della PND.

Ogni futuro studio clinico con gli ARI dovrebbe riguardare composti con documentati vantaggi biologici e preclinici su quelli precedentemente testati.

Terapia patogenetica della PND

anormalità	composto	finalità	stato
↑Stress ossidativo	acido α -lipoico vitamina E e C	↓ ROS	efficace in 4 trial, 1 trial concluso n.p. inefficaci

n.p.: non pubblicato

Mod. da ADA Statement on Diabetic Neuropathies. *Diabetes Care* 2005

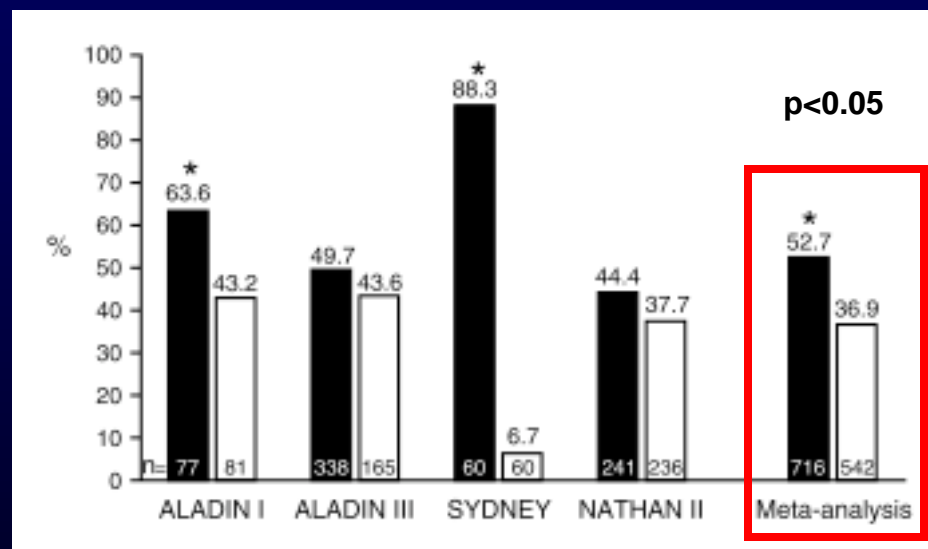
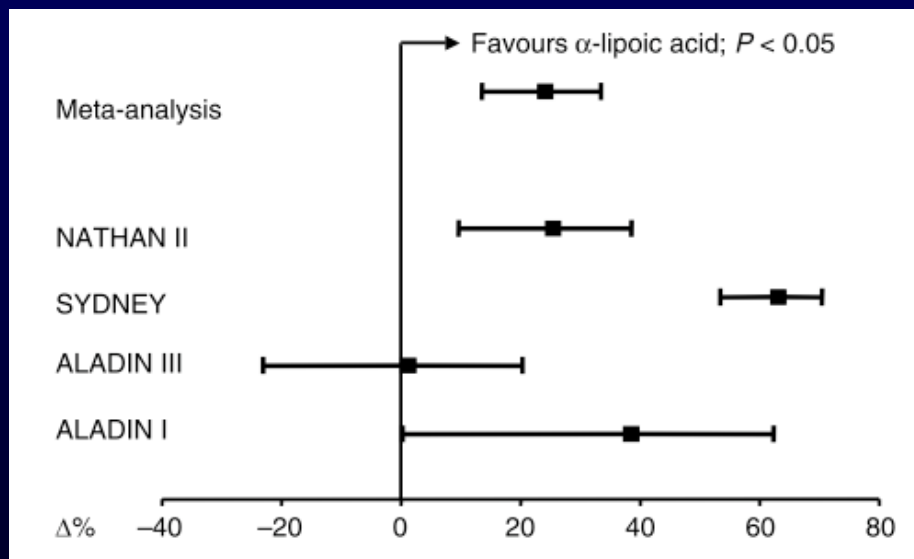
Meta-analisi degli studi ALADIN I, ALADIN III, NATHAN II, SYDNEY con acido α -lipoico (600 mg/die e.v. x 3 settimane) (n. 1258) nella PND sintomatica: Δ % tra α -lipoico e placebo

Analisi Primaria

Total Symptom Score (TSS)

Analisi Secondaria

Responder (50%) for TSS



Δ % tra α -lipoico e placebo=24.1%

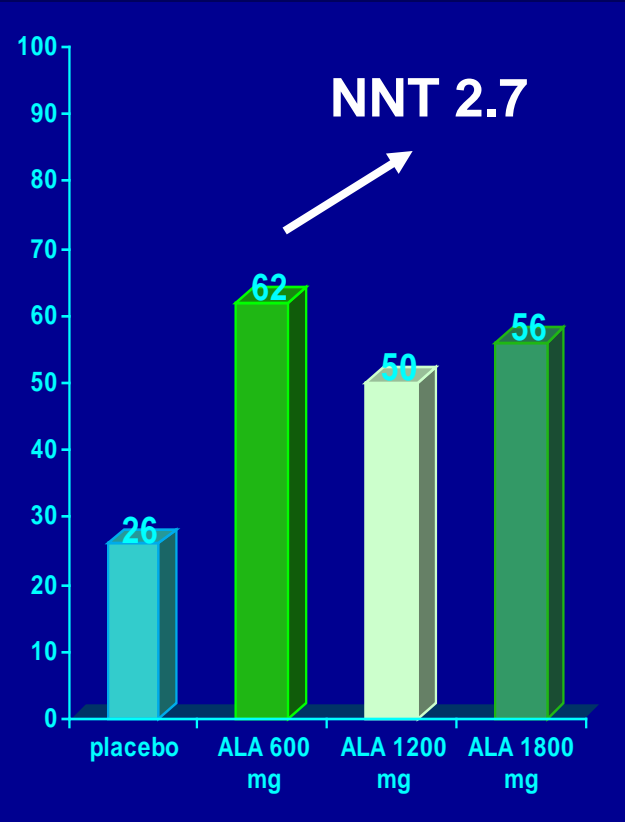
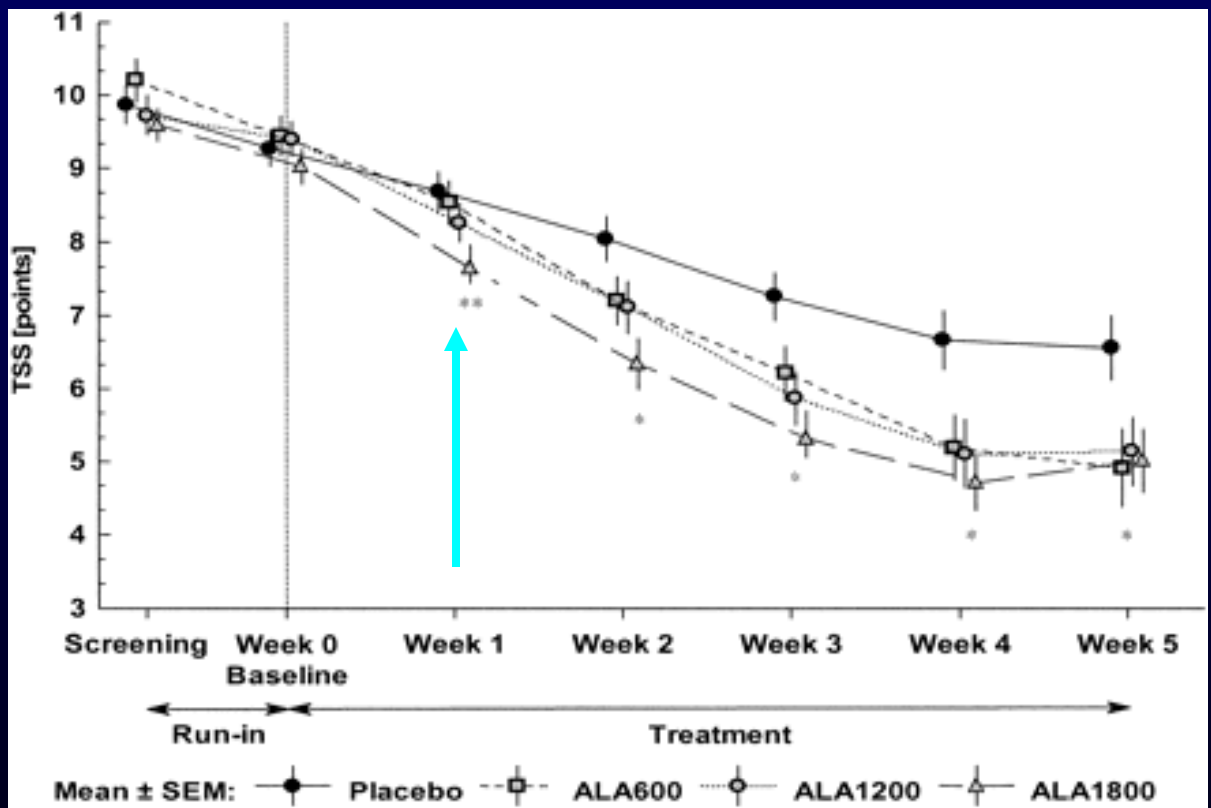
CI > 0 favorisce acido α -lipoico

Ziegler D et al, Diabet Med 2004

SIDNEY 2 trial: 5-week four-arm multicenter randomized controlled trial of the α -lipoic acid (600-1200-1800 mg□/die os) for symptomatic DPN (n.181 from Russia and Israel).

**change in Total Symptom Score (TSS)
(primary outcome)**

Responder (↓50% TSS)



EA dose dependenti (nausea, vomito, vertigini)

Terapia patogenetica della PND

anormalità	composto	finalità	stato
Ipossia nervo	vasodilatatori trandolapril	↑flusso ematico	efficace in 1 trial (II)
	VEGF165	↑angiogenesi ↑neurotrofismo	1 trial (II)

Vascular Endothelial Growth Factor (VEGF) nella PND

Studi preclinici

- **fattore di crescita proangiogenico con effetti neurotrofici e neuroprotettivi diretti sui neuroni e cellule della glia con ↑ crescita e sopravvivenza**
- **effetti favorevoli della trasfezione con plasmide DNA codificante il VEGF su flusso e funzione nervosa (1-3)**

Potenziale per neovascolarizzazione e neurotrofismo nervi periferici

Studi clinici

- **terapia genica per VEGF i.m. migliora neuropatia nei pazienti con ischemia critica degli arti inferiori (4)**

Potenziale per uso locale sicuro nell'uomo

1. Schratzberger P et al J Clin Invest 107: 1083-1092, 2001
2. Price SA et al Diabetes 55: 1847-1854, 2006
3. Murakami T et al J Gene Med 8:773-778, 2006
4. Simovic D et al Arch Neurol 58:761-768, 2001

Vascular Endothelial Growth Factor Gene Transfer for Diabetic Polyneuropathy: A Randomized, Double-Blinded Trial

Ropper AH et al Ann Neurol 2009;65:386-393

Design

6-month phase 2 study with plasmid VEGF in 50 patients with symptomatic DPN

39 VEGF (3 doses delivered with 8 im injections at intervals of 2 weeks into multiple sites in one leg)

11 placebo

outcomes:

1. symptom score
2. % responder (according to symptoms, signs and ED improvement)

Weakness:

- small size
- 2 isoforms and dose escalation of VEGF, use of nonstandard scale for DPN
- adjustment for controlateral leg changes due to the largest improvements in symptoms in the untreated legs of placebo group

Table 3. Changes in Clinical Measures between Baseline and Six Months by Leg and Treatment Group

Treatment Group	VEGF (n = 39)	Placebo (n = 11)	<i>p</i> ^a
Mean Clinical Variable (SE)			
Symptom score ^b			
Untreated leg	-0.74 (0.50)	-1.91 (0.59)	0.24
Treated leg	-1.21 (0.53)	-0.91 (0.65)	0.01
Sensory examination score			
Untreated leg	-0.42 (0.64)	-1.18 (1.55)	0.60
Treated leg	-0.89 (0.57)	-1.18 (1.43)	0.71
Motor score			
Untreated leg	-0.18 (0.36)	-0.09 (0.49)	0.90
Treated leg	-0.39 (0.34)	0.09 (0.41)	0.36
Reflex score			
Untreated leg	-0.05 (0.30)	0.73 (0.49)	0.21
Treated leg	0.16 (0.30)	0.91 (0.41)	0.72
Total examination score			
Untreated leg	-0.66 (0.83)	-0.55 (1.61)	0.95
Treated leg	-1.13 (0.75)	-0.18 (1.66)	0.37
VAS score			
Untreated leg	-0.92 (0.42)	-1.45 (0.82)	0.56
Treated leg	-1.47 (0.48)	-0.45 (1.11)	0.01

^a*p* values for treated leg obtained from analysis of covariance adjusting for change in the untreated leg. ^bPrimary outcome. VEGF = vascular endothelial growth factor; SE = standard error; VAS = visual analog pain scale.

Responder
31 Vs 18%

no ≠ in AEs

Terapia patogenetica della PND

anormalità	composto	finalità	stato
↑ PKC	inibitori PKC- β (rubossistaurina)	↑ flusso ematico	scarsa efficacia
↓ L-acetilcarnitina	L-acetilcarnitina	↑ ATPasi Na ⁺ -K ⁺	scarsa efficacia
↓ Sintesi GLA	acido γ -linolenico	↑ metabolismo EFA	sospeso
↑ AGE	aminoguanidina	↓ accumulo AGE	sospeso

Terapia patogenetica della PND

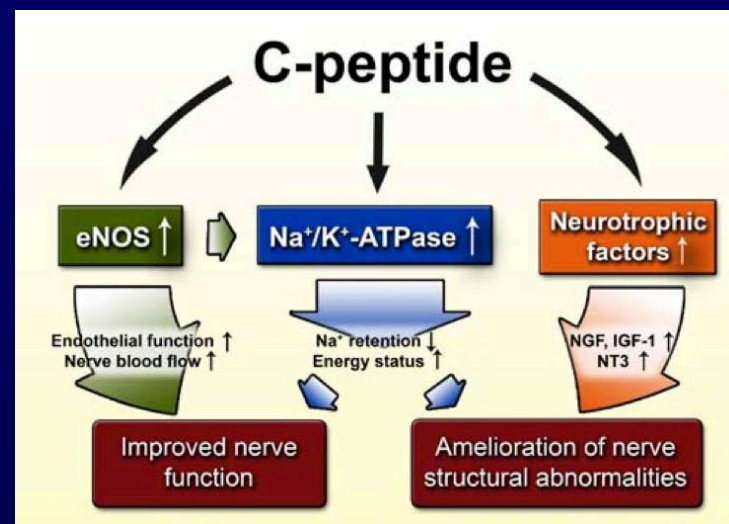
anormalità	composto	finalità	stato
↓C-peptide	C-peptide	↑flusso ematico	efficace in 2 trial (II)
↓Neurotrofismo	NGF	rigenerazione ↑crescita	inefficace
↓ Insulina	actovegina	azione simil- insulinica	efficace in 1 RCT

Peptide C nella PND nel tipo 1

Evidenze sperimentali precliniche

peptide bioattivo: nel nervo

- ✓ ↑ flusso
- ✓ ↑ Na⁺/K⁺-ATPasi
- ✓ ↓ anomalità strutturali (1-3)



Evidenze nell'uomo

- ✓ residua funzione β pancreatica (livelli peptide C) associata a ridotta incidenza di microangiopatia (4)
- ✓ peptide C predittore indipendente di PND in studi trasversali (5, 6) con effetto protettivo
- ✓ diversità istopatologiche della PND nel tipo 1 e tipo 2 (deficit peptide C?) (7)

1. Cotter MA et al Diabetes 52:1812-1817, 2003
2. Sima AAF et al Diabetologia 44: 889-897, 2001
3. Stevens M et al J Per Nerv Syst 8: 196, 2003
4. Steffes MW et al Diabetes Care 26: 832-836, 2003
5. Sjöberg S et al Diabetologia 30: 208-213, 1987
6. Panero F et al Diabetes Care 32: 301-305, 2009
7. Sima AAF et al J Clin Invest 81: 349-364, 1988

Peptide C nella PND nel diabete di tipo 1

Evidenze cliniche

- ✓ RCT 3 mesi in 46 tipo 1 (età 29 anni, durata 10 anni, solo anomalità NCV) trattati con peptide C (1.8 mg/die)
→ ↑ SCV nervo surale (+2.7 m/s) e ↑ VPT (1)
- ✓ RCT 6 mesi in 161 tipo 1 (età 44 anni, durata 29 anni, PND) con peptide C (1.8 mg/die)
→ ↑ SCV nervo surale (+1.03 m/s)
solo sottogruppo con deficit SCV lieve (2)
- ✓ RCT 6 mesi crossover in 21 tipo 1 (età 29 anni, durata 15 anni) trattati con peptide C (1.8 mg/die)
→ ↑ DB e soglia termica solo nel sottogruppo con valori basali alterati (3)

Caveat

- *effetto biologico è rilevante clinicamente? (4)*
- *sicurezza (non studi a lungo termine)*
- *brevità studi 3-6 mesi*
- *effetti modesti*

1. Ekberg K et al Diabetes 52: 536-541, 2003
2. Ekberg K et al Diabetes Care 30: 71-76, 2007
3. Johansson B-L et al Diabetic Med 17: 181-189, 2000
4. Luzi L et al Diabetologia 50: 500-502, 2007

Perchè nessuna terapia patogenetica ha dimostrato efficacia sufficiente per l'approvazione delle agenzie regolatorie? (Boulton 2007)

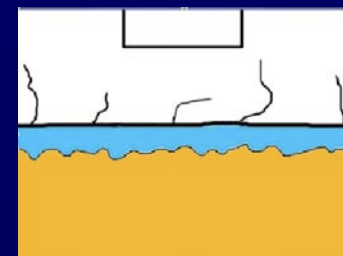
- **fino al 1992 studi clinici non ben disegnati per breve durata e PND avanzata (Ziegler 2003)**
- **effetto/risposta placebo per sintomi, segni e VPT (Dyck 2007, Tesfaye 2007)**
- **progressione lenta (Dyck 2007, Tesfaye 2007)**
- **effetto positivo nel gruppo placebo di terapie concomitanti (ACE inibitori, statine) (Boulton 2007)**

soluzioni:

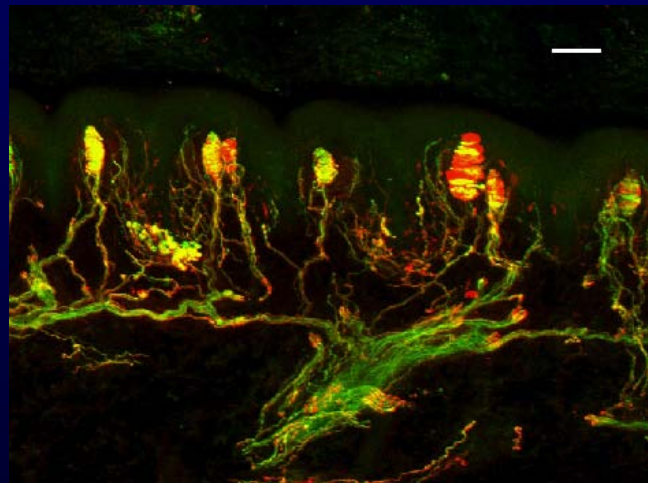
- **selezionare PND precoce, e non stabilizzata, durata studio 3-5 anni, pazienti in controllo non ottimale, end point che peggiorano (non soggettivi), centri affidabili con personale esperto, farmaci più efficaci**
- **necessari nuovi end point surrogati: studio fibre nervose intraepidermiche (IENF) da biopsie cutanee e microscopia corneale confocale (Boulton 2007)**

Studio morfologico delle fibre nervose cutanee (IENF, intraepidermal nerve fiber)

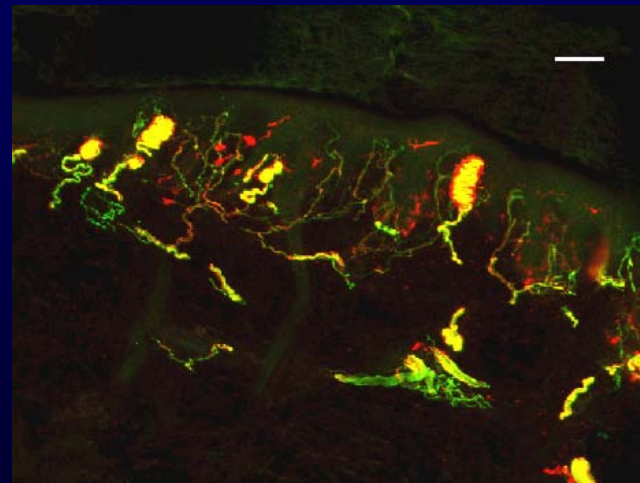
Biopsia e blister della cute



densità normale



densità ridotta



courtesy of Maria Nolano

densità IENF

↓ anche in forme lievi di PND (Polydefkis M et al. Brain 2004)

correlata a dolore e deficit sensitivi (Shun CT et al. Brain 2004)

↑ dopo intervento sullo stile di vita (Smith AG et al. Diabetes Care 2006)

Lifestyle Intervention for Pre-Diabetic Neuropathy

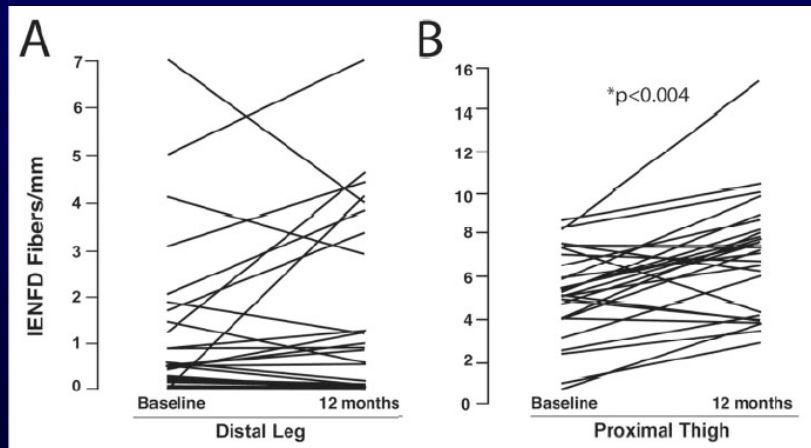
A. GORDON SMITH, MD^{1,2}
JAMES RUSSELL, MD⁷
EVA L. FELDMAN, MD, PHD³
JONATHAN GOLDSTEIN, MD⁴
AMANDA PELTIER, MD⁷
SHELDON SMITH, BS¹

JOUHAINA HAMWI, BS¹
DONALD POLLARI, BS¹
BILLIE BIXBY, BS¹
JAMES HOWARD, BS¹
J. ROBINSON SINGLETON, MD¹

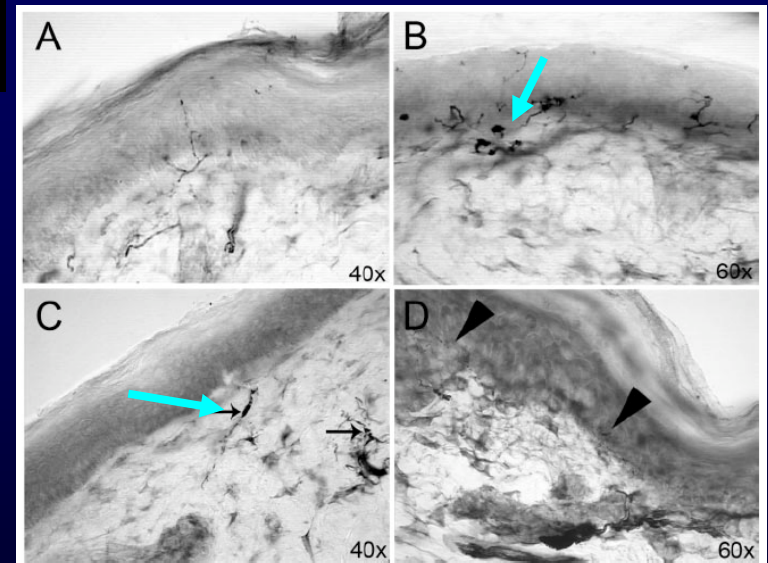
Diabetes Care 29:1294–1299, 2006

32 IGT treated with lifestyle intervention showed at 1 yr follow-up

- improvement in BG, weight, lipid profile
- improvement in pain and in IENF density



Change in IENFD for each patient from the baseline visit to the 12-month visit for the distal leg (A) and the proximal thigh (B). Improvement in proximal thigh IENFD was in 70% of subjects compared with 31% for the ankle.



Reinnervation was observed at the proximal site in most subjects (B and C), with the exception of those with absent dermal and epidermal fibers typically (D).

CONCLUSIONS — These findings indicate that diet and exercise counseling for IGT results in cutaneous reinnervation and improved pain. Skin biopsy was the most sensitive measure of neuropathy change over 1 year. IENFD should be included as an end point in future neuropathy trials.



La terapia del dolore neuropatico

Chronic painful peripheral neuropathy in an urban community: a controlled comparison of people with and without diabetes

Daousi C et al. Diabet Med 2004

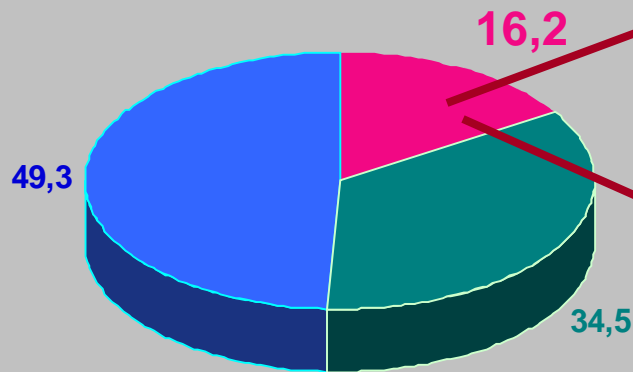
Prevalence of chronic painful diabetic neuropathy (PDPN) in an urban community

350 diabetic patients

175 with diabetic polyneuropathy (DPN)

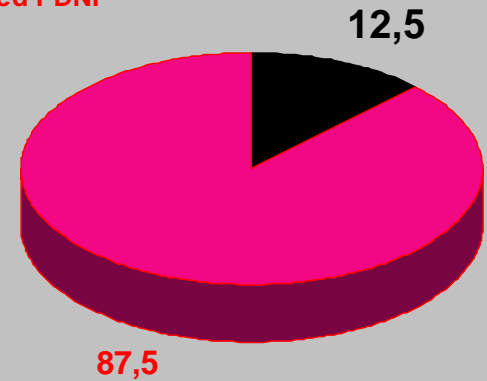
56 with chronic painful DPN

- painful DPN
- non painful DPN
- no DPN



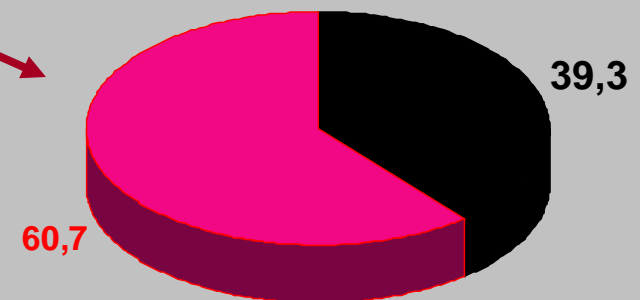
12.5% never reported their painful neuropathic symptoms to their doctor

- unreported PDNP
- reported PDNP



39.3% never received any treatment for their painful neuropathic symptoms*

- untreated PDNP
- treated PDNP



PDNP is common, but frequently unreported and inadequately treated

* before the licensing of gabapentin in UK

Terapia sintomatica della NDD

farmaci di 1° livello

antidepressivi triciclici

antidepressivi serotoninergici noradrenergici (SNRI)

α 2- δ ligandi dei canali del calcio

farmaci di 2° livello

oppioidi, tramadolo

farmaci di 3° livello

antidepressivi serotoninergici

antiepilettici

terapie locali

terapie fisiche

Meccanismi del dolore neuropatico

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)

Meccanismi e livelli interessati

Recettore o terminale nervoso

- sensibilizzazione periferica/infiemmazione neurogenica
- iperespressione canali Nav e TRPV

Fibre nervose

- generazione ectopica di scariche ad alta frequenza in fibre danneggiate o rigeneranti

Sinapsi

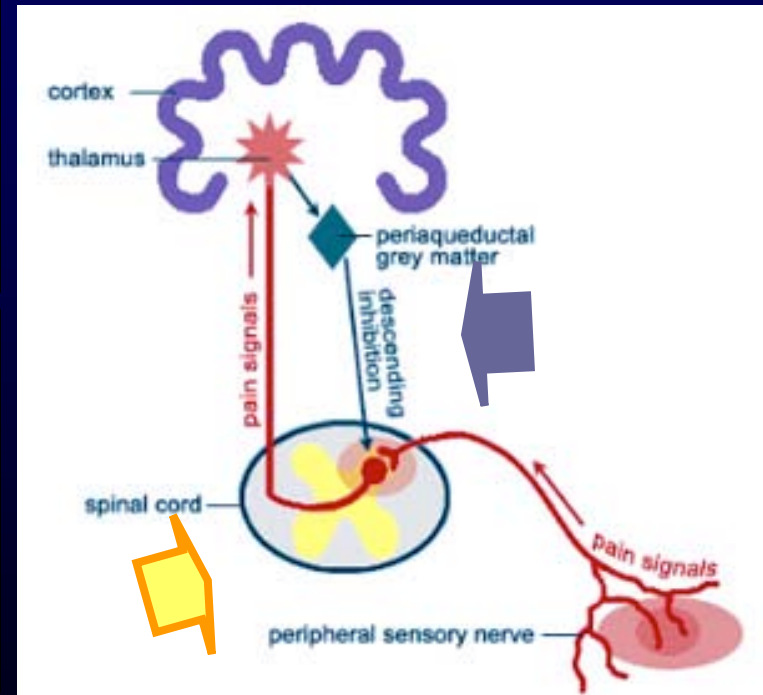
- sensibilizzazione centrale
- ↑ attivazione canali Ca^{++} e ↑ eccitabilità

Neuroni centrali (alterazioni anatomiche postsinaptiche)

- reinnervazione aberrante
- perdita di interneuroni inibitori

Sistema di modulazione discendente

- disfunzione



SNRI: duloxetina

- SNRI inibisce in maniera bilanciata e potente il reuptake di 5-HT e NA
- bassa affinità per dopamina
- no affinità per altri neurotrasmettitori

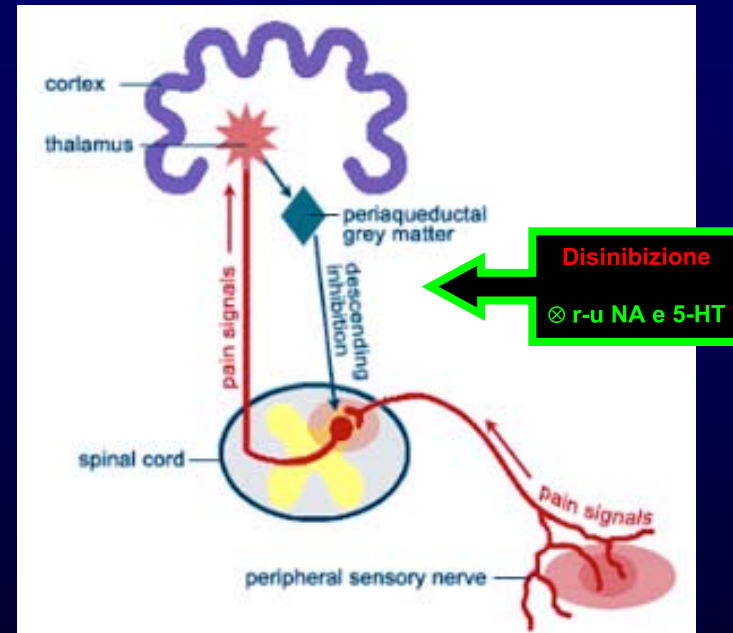
Evidenze cliniche

efficacia > placebo in 3 RCT
(n. 1139)

% responder a 60 mg 43-50%
(vs 26-30% placebo)

precocità della risposta

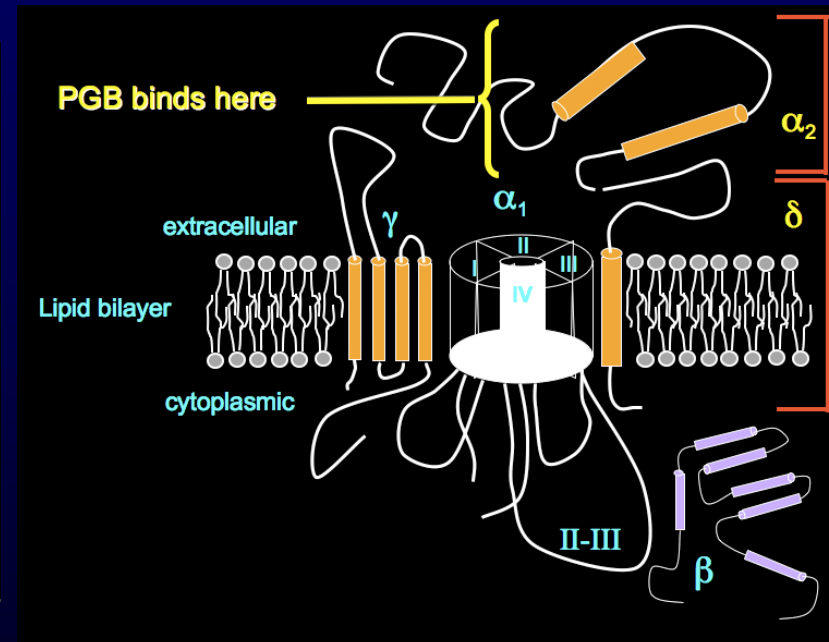
NNT: 5.2



$\alpha_2\delta$ ligands: gabapentin and pregabalin

mechanisms of analgesia

- specific and high-affinity binding to the $\text{Ca}_v\alpha_2\text{-}\delta$ proteins
 - ↓ influx of calcium via presynaptic voltage-gated calcium channels
 - ↓ stimulated release of neurotransmitters at synapses



$\alpha_2\delta$ ligands: pregabalin in PDPN

Clinical evidence

efficacy > placebo in PDPN in 6 published studies
(n=1541)

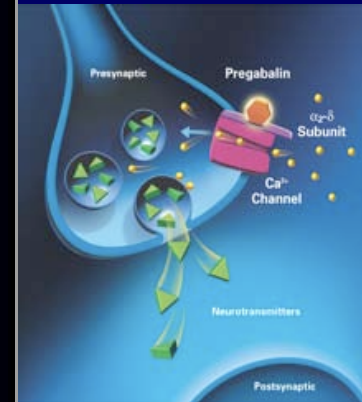
responder 39-52% (NNT: 4.2)

quick response (1st week at >150 mg/day)

Adverse events

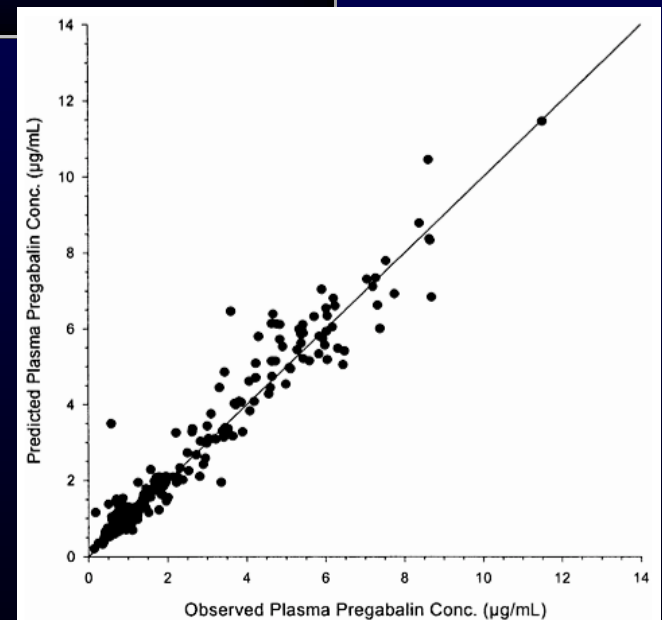
dizziness, peripheral edema, somnolence, weight gain

NNH for adverse event drop out 11.7



Treatment strategy

- linear pharmacokinetic profile
- titration from 150 to 600 mg/day in 2 or 3 administrations
- to increase by 150 mg every 7 days
- dosage reduction needed in renal insufficiency
- no pharmacological interactions

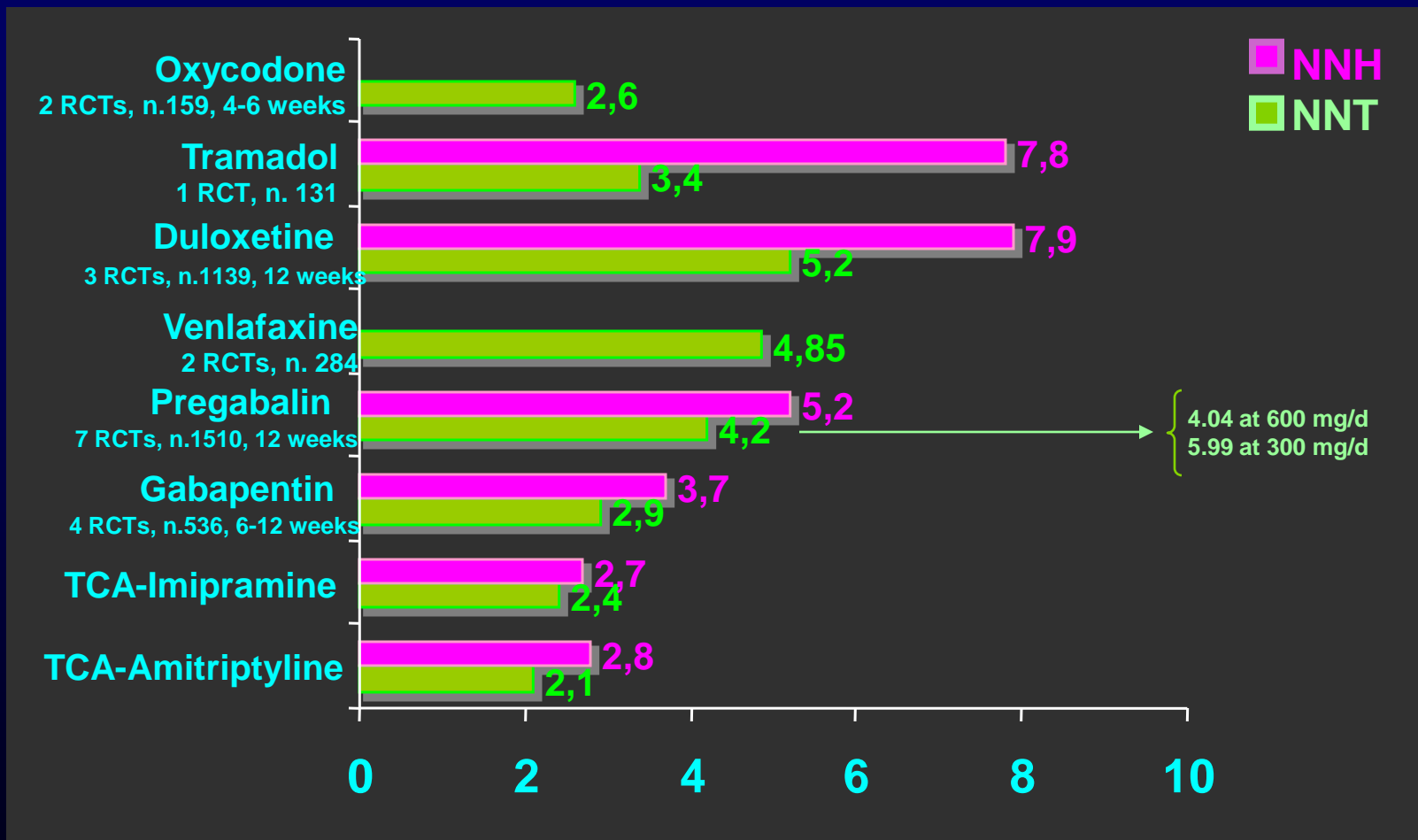


Predicted vs observed steady-state plasma pregabalin concentrations. Richter RW et al. J Pain 2005

Terapia sintomatica della NDD: sintesi evidenze

Classe	farmaco	dose (mg)	NNT	NNH	eventi avversi
Triciclici	Amitriptilina	25–150	1.3-3	2.8	++++
	Imipramina	25–150	2.4	2.7	++++
Anticonvulsivanti	Gabapentin	900–3600	2.9	3.7	++
	Pregabalin	150–600	4.2	5.2	++
SNRI	Venlafaxina RP	150-225	4.5-5.2	ND	++
	Duloxetina	60-120	5.2	7.9	++
Oppioidi	Tramadolo	50–400	3.4	7.8	+++
	Ossicodone CR	10–60	2.6	ND	++++

Number Needed to Treat and Number Needed to Harm of drugs for neuropathic pain in PDPN





La terapia della NAD

Effects of Prior Intensive Insulin Therapy on Cardiac Autonomic Nervous System Function in Type 1 Diabetes Mellitus

The Diabetes Control and Complications Trial/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications Study (DCCT/EDIC)

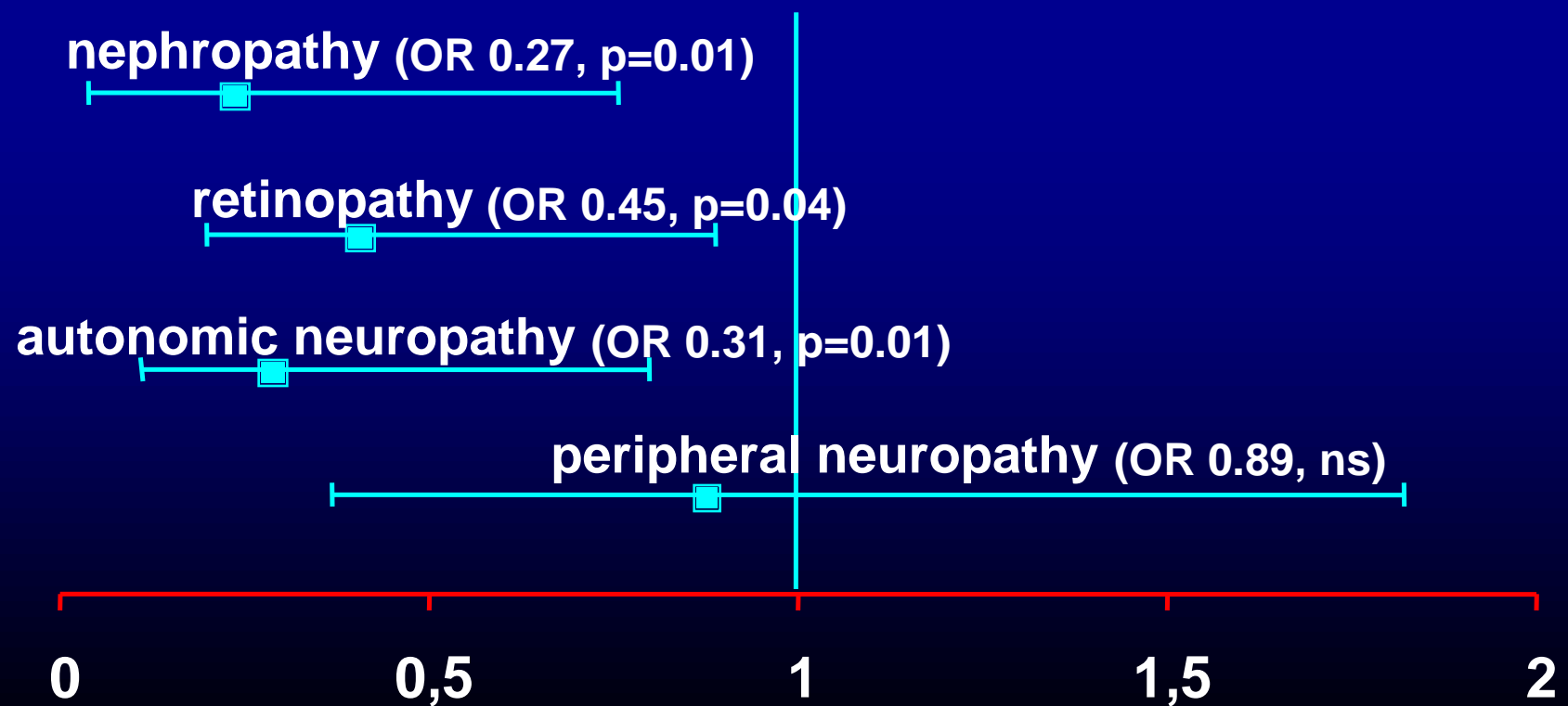
Rodica Pop-Busui, MD, PhD; Phillip A. Low, MD; Barbara H. Waberski, MS; Catherine L. Martin, MS; James W. Albers, MD, PhD; Eva L. Feldman, MD, PhD; Catherine Sommer; Patricia A. Cleary, MS; John M. Lachin, ScD; William H. Herman, MD, MPH; for the DCCT/EDIC Research Group

Conclusions—Although CAN prevalence increased in both groups, the incidence was significantly lower in the former intensive group compared with the former conventional group. The benefits of former intensive therapy extend to measures of CAN up to 14 years after DCCT closeout. (*Circulation*. 2009;119:2886-2893.)

Il beneficio del controllo glicemico intensivo sulla NAD si estende a 14 anni dalla fine del DCCT

Intensified multifactorial intervention (behaviour modifications, intensive treatment targeting hyperglycaemia, hypertension, dyslipidaemia, microalbuminuria) in microalbuminuric type 2 diabetic patients: the Steno Type 2 Study (n=160)

Effects on development and/or progression of microvascular complications during follow-up (3.8 years)



Effects of weight loss on cardiovascular autonomic function

Studies with significant improvement of autonomic function (↑ parasympathetic, ↓ sympathetic / ↑ increase in parasympathetic activity, or a normalization of sympathetic activity) as a result of weight loss

Reference [#] (Year)	Type of Intervention	Weeks from Intervention to Follow-up	(n) [# with diabetes]	% weight loss [gain]	Tests of ANS
Schwartz [84] (1990)	Hypocaloric diet Exercise training	12	13 [0]	12.8	Plasma NE kinetics Plasma NE kinetics
		12	18 [0]	2.2	
Grassi [61] (1998)	Hypocaloric diet Control	16	10 [0]	13.5	Plasma NE, MSNA Plasma NE, MSNA
		16	10 [0]	0.38	
Karason [39] 1999)	Gastroplasty Dietary recommendations	52	28 [0]	28.0	HRV, urine NE HRV, urine NE
		52	24 [0]	[3.6]	
Akehi [60] (2001)	Hypocaloric diet	6	16 [0]	17.8	HRV
Ito [79] (2001)	Dietary lectures/ exercise Control	12	12 [0]	8.7	HRV
		12	12 [0]	0.6	HRV
Rissanen [80] (2001)	Orlistat or placebo (pooled data) and hypocaloric diet	26	52 [0]	9.5	Vagal tone
Poirier [42] (2003)	Slim-Fast products	12	8 [0]	10.0	HRV
Facchini [78] (2003)	Hypocaloric diet/exercise	3	40[2]	4.5	HRV
Trombetta [83] (2003)	Hypocaloric diet Diet and exercise Control	16	24 [0]	10.1	MSNA
		16	25 [0]	10.6	MSNA
		16	10 [0]	1.6	MSNA
Maser [82] (2007)	Gastric bypass or gastric banding	52	26 [9]	28.0	Vagal tone

- mostly non-diabetic, but also diabetic patients
- persistence of the effect unknown
- beneficial effect on cardiovascular morbidity and mortality reasonable but unproven

Effects of physical exercise on cardiovascular autonomic function in diabetes

Author (year)	Intervention	Control Group	Patients	Follow-up (weeks)	HRV measure	Outcome
Howorka (1997)	bicycle ergometer training 30x2/week	not	8 without CAN 8 with early CAN 8 with severe CAN	12	fast fourier spectral analysis	↑ total power ↑ LF ↑ HF (only in those without or with early CAN)
Loimala (2003)	endurance training (2/week)	yes	50 type 2 men	52	24-h SDNN and autoregressive spectral analysis BRS (E method)	↑ BRS
Kanaley (2009)	aerobic training (4/week)	not	34 obese 22 obese type 2 40-60 years	16	autoregressive spectral analysis entropy BRS (sequence method)	↑ total power and ↑ HF (only in obese)
Zoppini (2007)	aerobic training (2/week) (not weight loss)	not	12 type 2 sedentary	24	autoregressive spectral analysis	↑ HF, ↓ LF ↓ LF/HF (only on standing)
Figueroa (2007)	walking training	not	12 obese 8 obese type 2	16	HR HRV BRS BP	↑ HRV and ↑ BRS only during recovery after acute endurance exercise

HRV, heart rate variability; SDNN, time-domain index of HRV; BRS, baroreflex sensitivity; HF, high frequency spectral index of HRV; LF, low frequency spectral index of HRV; LF/HF, low to high frequency ratio

Trattamento delle forme sintomatiche di NAD

La terapia sintomatica della NAD può alleviare sintomi debilitanti e migliorare la qualità di vita del paziente

Terapia Ipotensione Ortostatica

comportamentale

introito di liquidi e sale

contromanovre fisiche

tilt-up del letto

calze elastiche

farmacologica

fludrocortisone, EPO, octreotide ,

simpaticomimetici, piridostigmina

Terapia Disfunzione Gastrointestinale

Diarrea: loperamide, colestiramina, antibiotici

Stipsi: lassativi

Gastroparesi: procinetici, GES

Terapia Disfunzione Urogenitale

Vescica iperattiva-vescica neurogena:

anticolinergici, autocateterismo,

neuromodulazione sacrale

Disfunzione erettile: inibitori PDE-5

Terapia Iperidrosi

ionoforesi

tossina botulinica

anticolinergici

Neuropatia diabetica: a che punto siamo

- **Evidenze dell'impatto clinico**
- **Evidenze dell'efficacia preventiva del trattamento della iperglicemia (DCCT, EDIC) e dei fattori di rischio cardiovascolare (STENO 2 per la NAD)**
- **Terapia sintomatica del dolore neuropatico consolidata (nuovi farmaci in sviluppo e nuovi studi clinici in arrivo)**
- **Utilità della diagnosi precoce di PND e NAD per la stratificazione del rischio e la prevenzione delle complicanze**