



Congresso SID-AMD Regione Lazio
Roma, 8-9 maggio 2015



***Neuropatia diabetica dolorosa:
biomarcatori genetici, clinico-metabolici
ed impatto prognostico cardiovascolare***

Roberto Morganti

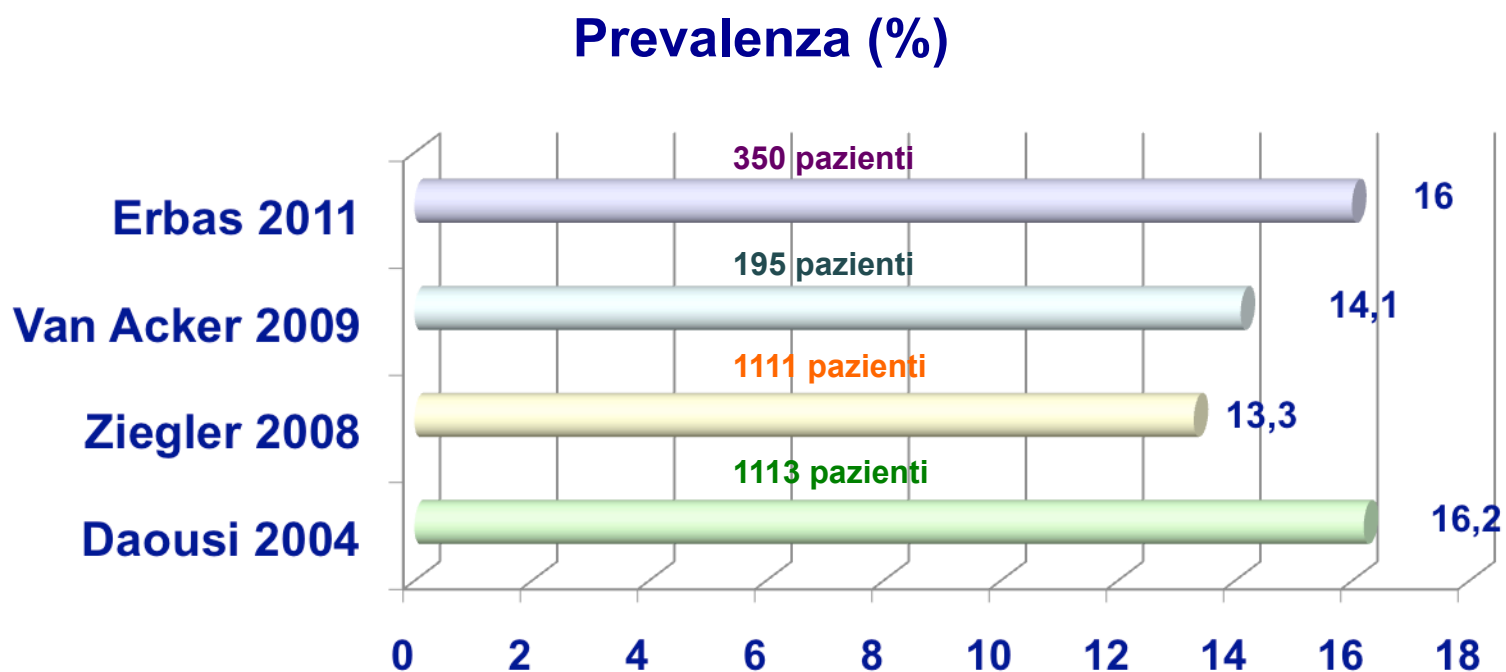
¹Endocrinologia, Dipartimento di Medicina dei Sistemi

***Il dott. Roberto Morganti dichiara di
NON aver ricevuto negli ultimi due anni
compensi o finanziamenti da Aziende
Farmaceutiche e/o Diagnostiche***

Polineuropatia Diabetica e Neuropatia Diabetica Dolorosa

- La *polineuropatia diabetica* (PND) è una polineuropatia simmetrica sensitivo-motoria lunghezza-dipendente attribuibile ad alterazioni metaboliche e microvascolari conseguenti all'esposizione a iperglicemia cronica e a cofattori di rischio cardiovascolare in pazienti diabetici (Tesfaye 2010)
- La *neuropatia diabetica dolorosa* (NDD) è la forma di PND in cui è presente dolore neuropatico come diretta conseguenza delle anomalie del sistema somato-sensitivo periferico in persone diabetiche (Tesfaye 2010)

Prevalenza di NDD in studi con diagnosi di PND probabile (presenza di sintomi e segni di PND)



Prevalenza media di Neuropatia Diabetica Dolorosa \approx 15%

Neuropatia Diabetica Dolorosa

La NDD è una realtà invalidante con impatto sulla qualità della vita ed è spesso misconosciuta e inadeguatamente trattata (Galer 2000, Daousi 2004, Gore 2006, Gore 2007)

Problematiche aperte nella NDD:

- *Diagnosi*
- *Epidemiologia*

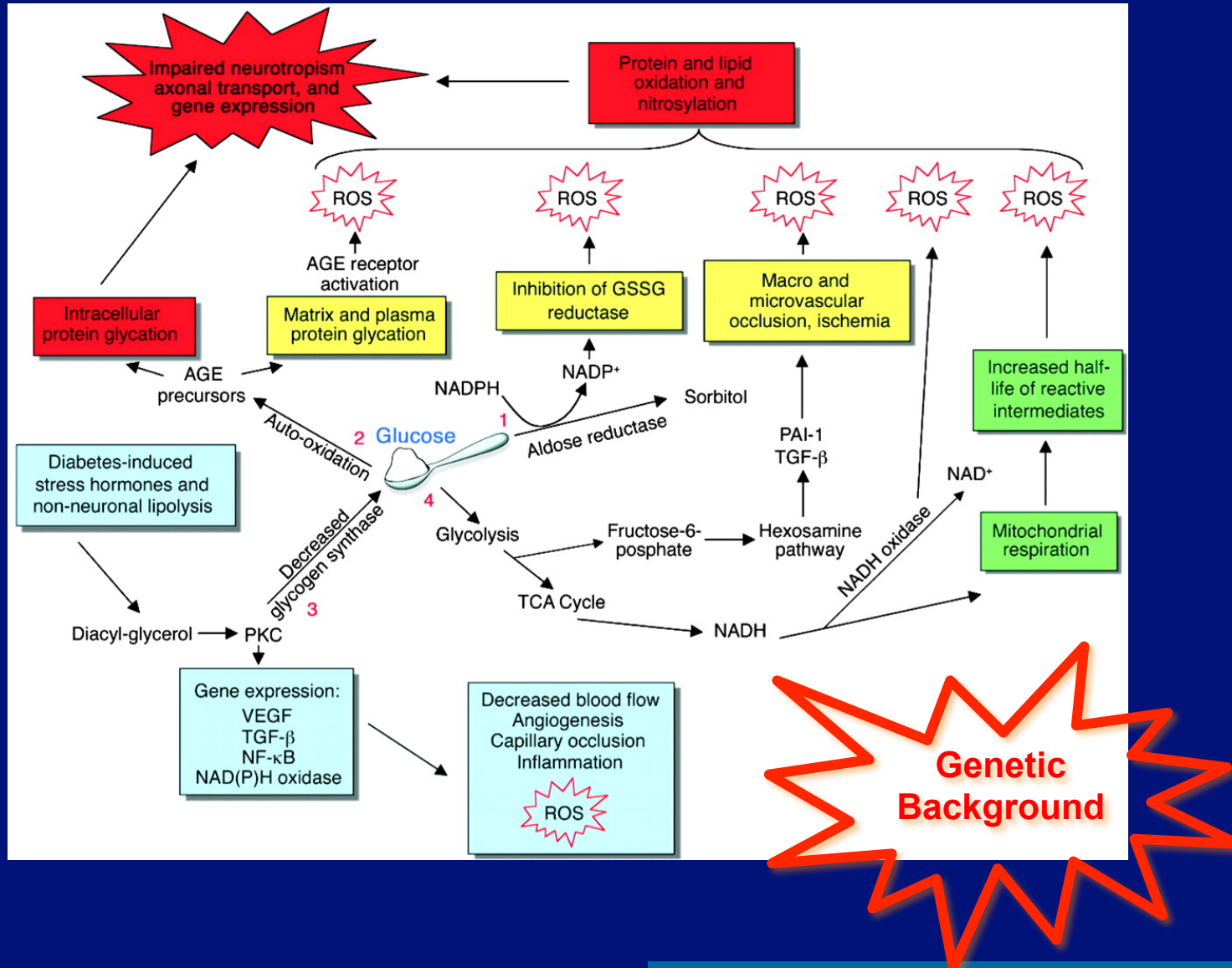
- *Patogenesi*

- *Correlati o predittori*

- *Impatto clinico e prognostico*

***PATOGENESI DELLA NEUROPATIA DIABETICA
DOLOROSA***

Patogenesi della polineuropatia diabetica



Biomarker genetici: MicroRNA

- I MicroRNA (miRNA) sono piccole sequenze di RNA non codificanti che modulano l'espressione genica.
- Sono implicati in processi di crescita, differenziazione, proliferazione ed apoptosi cellulare.
- Sono stati identificati in modelli *in vitro* e *in vivo* di diabete
- Alcuni miRNA modulano l'espressione di proteine implicate nel metabolismo glicidico (es. PPAR γ) e nella patogenesi delle complicanze del diabete (es. IL-6 e NF-kB)

Ambros V et al, *Nature* 2004; 431: 350-355

Bartel DP, *Cell* 2009; 136: 215-233

Croce CM, *Nature Rev Gen* 2009; 10: 704-714

He I et al, *Nature Rev Gen* 2004; 5: 522-531

Bartel DP, *Cell* 2004; 116: 281-297

Zamore PD et al, *Science*, 2005; 309: 1519-1524

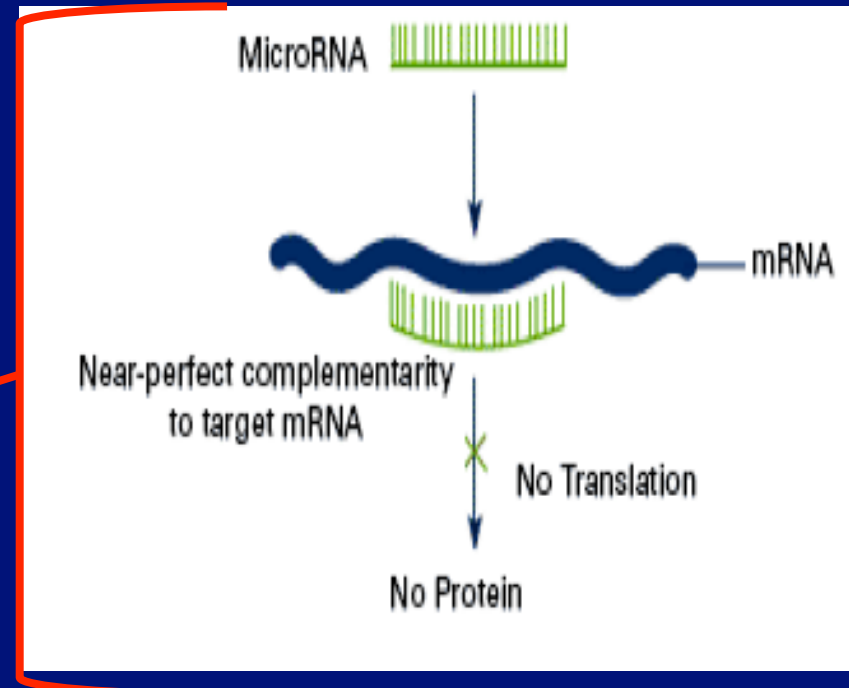
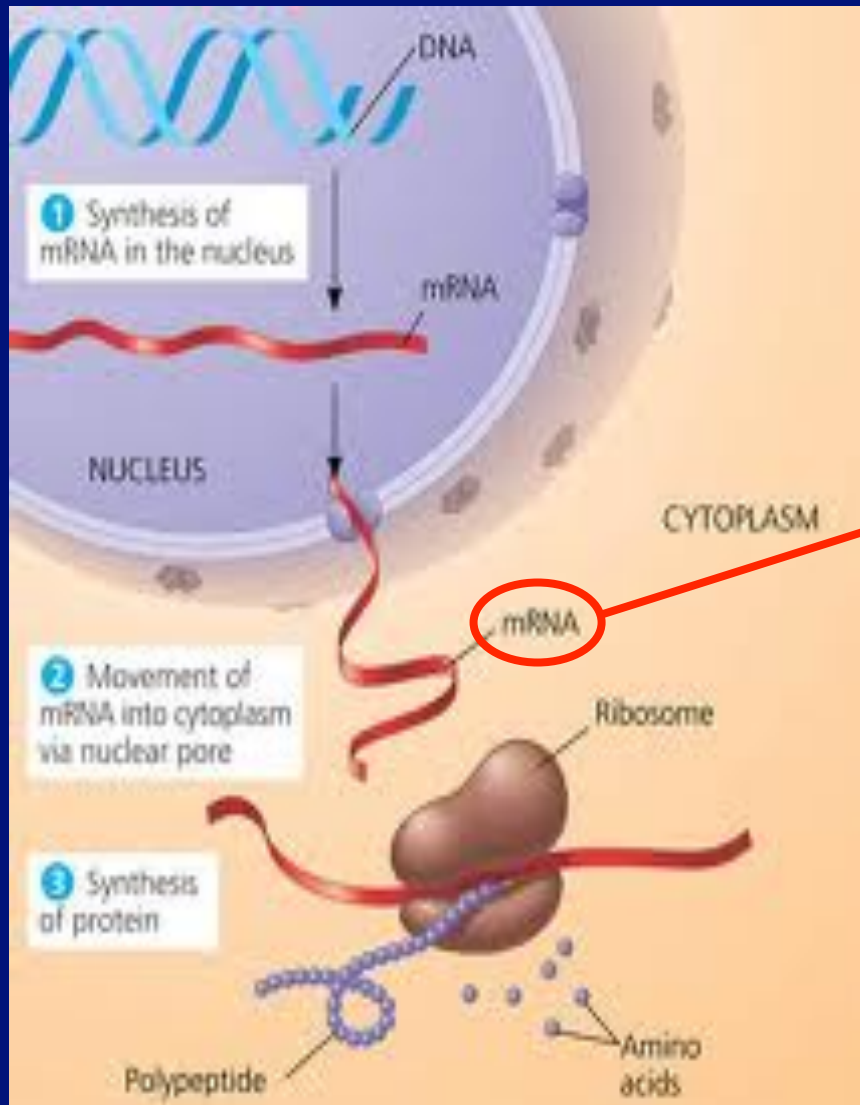
Filipowicz W et al, *Nature Rev Gen*, 2008; 9: 102-114

Stefani G et al, *Nature Rev Mol Cell Biol*, 2008; 9: 219-230

Dwi Setyowati K et al, *Expert Rev Endocrinol Metab*, 2012

Shantikumar S et al, *Cardiov Res* 2012; 93: 583-593

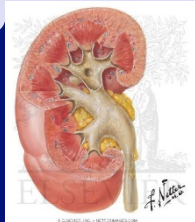
Meccanismo d'azione dei microRNA



miRNA e diabete

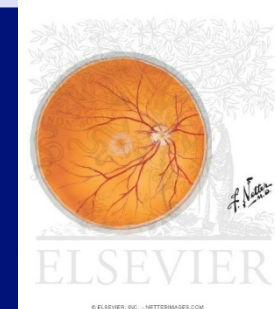
Nefropatia diabetica

miR-192, miR-200 family, mir 216a
miR-21, miR-377, miR-93



Retinopatia diabetica

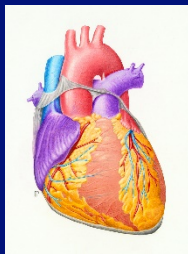
miR-320, miR-146,
miR 155, miR-21



miRNA e complicanze diabete

Neuropatia diabetica

?



Malattia cardiovascolare

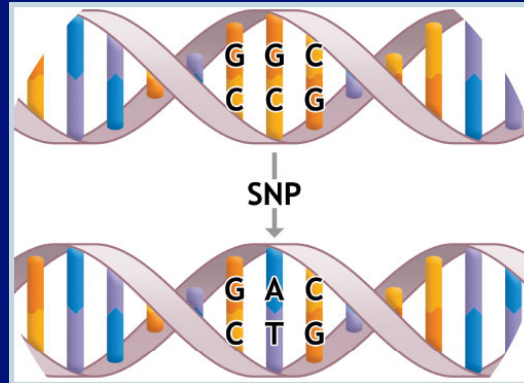
miR-133, miR-1, mir 206° miR-223
miR-320, miR-29, miR-21, miR-30



Disfunzione endoteliale

miR-320, miR-221, miR 222,
miR 125b, miR-503

Polimorfismi e miRNA



- Polimorfismo è una variazione di sequenza di DNA
- Single nucleotide polymorphism (SNP) è la variazione di singolo nucleotide tra coppie di cromosomi
- SNPs all'interno dei geni dei miRNA possono modificare l'espressione di geni target
- SNPs possono contribuire alla suscettibilità a differenti patologie come neoplasie, malattie infiammatorie intestinali, malattie autoimmuni

Polimorfismi e miRNA

Polimorfismi dei geni miRNA associati al diabete di tipo 2

Table 4 Case-control association analysis for the identified polymorphisms

MiRNA	SNPs		N	Genotypes				P* (2df)	OR (95 % CI)	Alleles			
				wt	hz	var				wt	var	P*	OR (95 % CI)
<i>Hsa-mir-375</i>	rs6715345 C>G	T2DM	100	92	8	0	1	1 (0.33–3.02)	192	8	1	1.01(0.34–2.58)	
		CONTROLS	75	69	6	0			146	6			
<i>Hsa-mir-27a</i>	rs895819 A>G	T2DM	148	101	45	2	0.037	0.6 (0.38–0.97)	247	49	0.008	0.58 (0.39–0.87)	
		CONTROLS	147	83	53	11			219	75			
	rs11671784 C>T	T2DM	148	139	8	1	0.16	2.3 (0.7–7.79)	286	10	0.11	2.5 (0.79–8.2)	
		CONTROLS	147	143	4	0			290	4			
<i>Hsa-mir-130b</i>	rs861843 C>G	T2DM	161	123	30	8	0.11	0.66 (0.4–1.1)	276	46	0.31	0.8 (0.52–1.24)	
		CONTROLS	145	99	42	4			240	50			
<i>Hsa-mir-124a</i>	rs531564 C>G	T2DM	162	129	31	2	0.013	2.14 (1.16–3.94)	289	35	0.008	2.15 (1.2–3.84)	
		CONTROLS	178	159	19	0			337	19			
	rs73662598 C>T	T2DM	163	160	3	0	0.11	ND	323	3	0.11	ND	
		CONTROLS	178	178	0	0			356	0			
<i>Hsa-mir-128a</i>	rs11888095 C>T	T2DM	108	72	30	6	0.56	1.2 (0.65–2.22)	174	42	0.55	1.17 (0.7–1.98)	
		CONTROLS	85	60	21	4			141	29			
<i>Hsa-mir-194a</i>	rs3820455 A>G	T2DM	144	132	12	0	0.92	0.95 (0.37–2.4)	276	12	0.92	0.96 (0.38–2.4)	
		CONTROLS	92	84	8	0			176	8			
<i>Hsa-mir-146a</i>	rs2910164 G>C	T2DM	153	90	49	14	0.58	0.88 (0.57–1.37)	229	77	0.89	0.97 (0.69–1.4)	
		CONTROLS	181	101	67	13			269	93			

Significant *P* values are reported in bold

ND not determined, since one class is absent

* Fisher's exact test has been performed, when required

Associazione tra miRNA SNPs e presenza di PND in 154 pazienti con diabete di tipo 2

Table2. Associations between miRNA SNPs and presence of diabetic neuropathy

DPN	Microna SNP	Genotypes	With DPN	Without DPN	P	OR	P*	OR*
	MIR146a rs2910164 G>C	GG	42	34	0.032	0.46 (0.22- 0.94)	0.092	0.49 (0.21- 1.12)
		GC	13	28				
		CC	7	7				
	MIR128a rs11888095 C>T	CC	35	51	0.007	2.91 (1.32- 6.44)	0.002	4.89 (1.83- 13.07)
		CT	20	11				
		TT	6	2				

* P and OR were adjusted for BMI, HbA1Cc, disease duration, sex and age

Ciccacci C et al Acta Diabetologica, 2013

Analisi logistica multipla: odds ratio per PND in 154 pazienti con diabete di tipo 2 ($R^2=0.31$)

variabili	OR	95% CI	P
mir 128a rs 11888095	8.78	3.00-25.7	<0.001
mir 146a rs 2910164	0.28	0.11-0.74	0.01
Durata (years)	1.13	1.07-1.20	<0.001
BMI (Kg/m ²)	1.12	1.03-1.21	0.01

Variabili indipendenti: miR 128a rs 1188095, miR 146a rs 2910164, HbA1c, Durata diabete, BMI, età e sesso.

Determinanti della polineuropatia diabetica

Analisi di regressione multivariata per lo score PND come variabile dipendente in 154 pazienti con diabete di tipo 2

	PND
	$r^2=0.30$
Variabili indipendenti	P
Durata	0.001
HaA1c	0.069
hsa mir-146a rs 1188809	0.026
hsa mir-128a rs 2910164	0.148
Età	0.379
BMI	0.036
Sesso	0.377

miRNA e polineuropatia diabetica

- *SNP 2910164 (G>C) in hsa mir-146a e SNP 11888095 (C>T) in hsa mir-128a sono significativamente associati alla PND, il primo in maniera protettiva in secondo come fattore di rischio*
- *Questi risultati supportano il ruolo di SNPs di questi miRNA nella suscettibilità alla DPN in pazienti con diabete di tipo 2 sia come fattori di protezione che come marker di rischio*

Sources of individual variability: miRNAs that predispose to neuropathic pain identified using genome-wide sequencing

Kiran Kumar Bali^{1†}, Michael Hackenberg^{2†}, Avigail Lubin³, Rohini Kuner¹ and Marshall Devor^{3*}

Table 1 Mature miRNAs that underwent significant differential up- or down-regulation following SNL nerve injury in HA vs. LA rats

miRNA identifier name	Mean RPM (sham pools)		Mean RPM (SNL pools)		SNL-reg subtraction method (SNL/sham fold-change)		<i>diff-reg</i> HA-LA	qFDR HA-LA	chr. #
	HA	LA	HA	LA	HA	LA			
subtraction method, all pools									
rno-miR-30d-5p	9,187	11,047	8,140	11,168	-0.121 (-1.129)	0.011 (1.011)	-0.132 (0.297)	<0.001	7
rno-miR-378b	51.6	47.1	58.6	33.7	0.125 (1.136)	-0.331 (-1.398)	0.457 (0.533)	<0.001	5
rno-miR-322-3p	30.7	29.4	20.8	32.8	-0.384 (-1.476)	0.109 (1.116)	-0.494 (0.592)	<0.001	X
added by log2 ratio method or randomization *, all pools									
rno-miR-493-3p	79.8	66.3	87.9	91.0	0.138 (1.102)	0.455 (1.373)	0.317 (0.271)	<0.001	6
rno-miR-1839-5p *	112.1	108.9	100.3	129.1	-0.110 (-1.118)	0.168 (1.185)	-0.278 (.303)	<0.05	1
added by HA_SNL1 pool exclusion									
rno-miR-125b-5p	3,758	2,537	2,718	2,398	-0.321 (-1.383)	-0.056 (-1.058)	-0.265 (0.325)	0.002	8
rno-miR-379-5p	201.9	187.5	188.6	231.6	-0.068 (-1.071)	0.210 1.235	-0.278 (0.306)	0.04	6
rno-miR-369-3p	12.0	13.6	16.9	15.8	0.337 (1.408)	0.148 (1.162)	0.189 (0.246)	0.03	6
rno-let-7f-2-3p	11.7	8.1	10.4	12.8	-0.119 (-1.125)	0.448 (1.580)	-0.567 (0.705)	0.03	X
rno-miR-340-3p	8.9	11.5	12.6	9.3	0.346 (1.416)	-0.215 (-1.237)	0.561 (0.653)	0.03	10
rno-miR-6331	15.0	10.5	11.8	13.2	-0.241 (-1.271)	0.226 (1.257)	-0.467 (0.528)	0.05	6

Relatively abundant transcripts are in bold font.

Altered microRNAs expression profiling in mice with diabetic neuropathic pain

Qingjuan Gong^a, Zhenhe Lu^a, Qiaodong Huang^a, Lin Ruan^b, Jinsheng Chen^a, Ying Liang^a, Honghua Wang^a, Yu Yue^a, Suqin Feng^a

Abstract

Neuropathic pain is one of the most common chronic complications of diabetes mellitus, one hallmark of which is tactile allodynia. However, the molecular mechanisms underlying tactile allodynia are not well understood. It has been demonstrated that microRNAs (miRNAs) are essential regulators of gene expression in the nervous system where they contribute to neuronal plasticity. Thus, in this study, we investigated the differentially expressed microRNAs in the lumbar spinal dorsal horn of streptozotocin (STZ)-induced diabetic neuropathic pain (DNP) mice and vehicle controls. Results from miRNA microarrays showed that 42 miRNAs were significantly altered in DNP spinal cord tissue ($P < 0.05$, fold change: > 2) compared with control sample. Among them, 21 miRNAs were significantly up-regulated while the other 21 down-regulated. Further validation by quantitative real-time polymerase chain reaction (qRT-PCR) indicated that the 2 significant differentially expressed candidate miRNAs (miR-184-5p and miR-190a-5p) in DNP tissue showed the same changes as in the microarray analysis. The bioinformatics analysis revealed that some of the differentially expressed miRNAs after DNP were potential regulators of some inflammation associated with genes that are known to be involved in the pathogenesis of DNP. These findings suggest that aberrant expression of miRNAs may contribute to the pathogenesis of DNP and are potential targets for therapeutic interventions following DNP.

- alterata espressione di 42 miRNA in modelli animali di dolore neuropatico da DNP
- 21 miRNA iper-espressi, 21 miRNA ipo-espressi
- miR-184-5p e miR-190a-5p sono regolatori potenziali dei processi di infiammazione

***CORRELATI CLINICI O PREDITTORI DELLA
NEUROPATIA DIABETICA DOLOROSA***

Correlati clinici della PND

Fattori di rischio per la comparsa di PND:

durata diabete

controllo glicemico

retinopatia e nefropatia diabetica

neuropatia autonoma

età

ipertensione arteriosa

fumo

BMI

dislipidemia

macroangiopatia

altezza

grave chetoacidosi

ipoinulinemia (nel diabete di tipo 2)

alcol

Introduzione: marker funzionali e istopatologici di NDD

- La patogenesi del dolore neuropatico nella polineuropatia diabetica non è del tutto nota, e i suoi predittori clinici e neurologici non sono stati chiaramente individuati.
- La ricerca di marker funzionali o istopatologici della NDD non ha condotto a risultati conclusivi, eccetto preliminari segnalazioni di alterazioni nella densità delle piccole fibre nervose intraepidermiche e corneali nella NDD.
- Preliminari evidenze hanno identificato correlati clinici differenti per la NDD rispetto alle forme non dolorose di PND.

Llewelyn 1998,
Britland 1999,
Malik 2001
Tsfaye S et al, NEJM 2005

Sorensen 2006,
Quattrini 2007
Van Acker, 2009
Ziegler, 2009

Correlati clinico-metabolici della NDD in 1111 pazienti con diabete di tipo 1 e diabete di tipo 2

Table 2

Multivariate associations between diabetic polyneuropathy (DPN), without and with neuropathic pain (DPN-P) and patients' characteristics.

	DPN		DPN-P	
	OR (95% CI)	<i>P</i> value ^a	OR (95% CI)	<i>P</i> value ^a
Gender (female)	0.7 (0.52–0.95)	0.02	0.98 (0.65–1.49)	0.93
Age (per 10 years)	1.56 (1.36–1.8)	<0.0001	1.47 (1.20–1.81)	0.0003
Diabetes type (type 2)	1.65 (1.04–2.6)	0.03	1.79 (0.87–3.65)	0.11
Diabetes duration (per 5 years)	1.16 (1.07–1.26)	0.0006	1.14 (1.02–1.28)	0.02
Current smoker	1.37 (0.92–2.05)	0.12	1.13 (0.61–2.06)	0.7
Obesity	1.26 (0.91–1.73)	0.17	1.62 (1.05–2.49)	0.03
Blood pressure \geq 130/85 mmHg	1.3 (0.89–1.89)	0.17	0.93 (0.54–1.60)	0.80
Total cholesterol \geq 4.5 mmol/L	1 (0.74–1.37)	0.99	1.36 (0.88–2.10)	0.16
HDL cholesterol (\leq 1 mmol/L for men, \leq 1.3 mmol/L for women)	2.12 (1.47–3.04)	<0.0001	2.17 (1.38–3.41)	0.0008
Triglycerides \geq 1.7 mmol/L	1.08 (1.08–1.52)	0.65	1.76 (1.13–2.75)	0.01
Nephropathy	1.25 (0.9–1.75)	0.19	1.69 (1.10–2.59)	0.02
Retinopathy	1.38 (0.97–1.95)	0.07	1.38 (0.88–2.18)	0.16

^a Multivariately adjusted odds ratios (OR) and significance.

La NDD si associava a obesità, basso HDL, elevati TG anche dopo correzione per età, durata di malattia e tipo di diabete

Clinical correlates of painful diabetic neuropathy and relationship of neuropathic pain with sensorimotor and autonomic nerve function

Vincenza Spallone *, Roberto Morganti, Cinzia D'Amato, Laura Cacciotti, Tiziana Fedele, Maria R. Maiello, Girolama Marfia

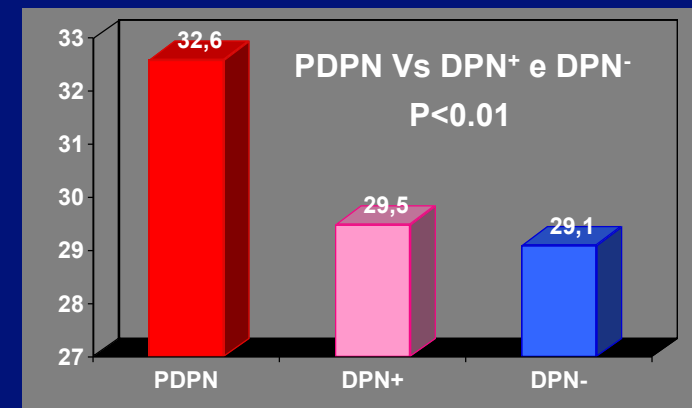
Endocrinology, Department of Internal Medicine, Tor Vergata University, Rome, Italy
Neurology, Department of Neurological Sciences, Tor Vergata University, Rome, Italy

n = 191	PDPN ⁺ (no. 78)	DPN ⁺ (no. 57)	DPN ⁻ (no. 56)
Sex (M:F)	35:43**	41: 16	32: 24
Age (years)	59.9 ± 9.7	57.2 ± 10.5	58.1 ± 9.6
Duration (years)	18.5 ± 10.1	15.9 ± 10.2	15.0 ± 11.5
Waist (cm)	108.3 ± 14.9**	100.6 ± 15.1	98.2 ± 11.7
BMI (kg/m ²)	32.6 ± 6.7**^{○○}	29.5 ± 5.4	29.1 ± 5.0
With type 1 diabetes (%)	6 ^{○○}	14	22
HbA1c (%)	8.5 ± 1.7 ^{○○○}	8.0 ± 2.0	7.5 ± 1.2
Creatinine (mg/dl)	0.99 ± 0.3	1.01 ± 0.3	0.95 ± 0.2
LDL cholesterol (mg/dl)	116.0 ± 356	110.0 ± 34	113.1 ± 29
HDL cholesterol (mg/dl)	49.9 ± 17 [*]	43.6 ± 12^{○○}	51.3 ± 15
Triglyceride (mg/dl)	181.7 ± 98^{○○}	157.9 ± 88	134.8 ± 70
With retinopathy (%)	60 ^{○○}	50	32
With nephropathy (%)	23 ^{**}	52	20
With hypertension (%)	76	67	66
With peripheral arterial disease (%)	22 ^{*○○}	7	3
Systolic BP (mmHg)	142.0 ± 18^{* ○}	135.5 ± 17	134.6 ± 18
Diastolic BP (mmHg)	83.6 ± 8 [*]	80.1 ± 11	82.5 ± 11
With cardiovascular disease (%)	32	19	20
Current smokers (%)	22 [○]	18	16
Number of cigarettes/day	3.85 ± 10.3	3.37 ± 8.4	2.38 ± 7.1
Regular physical activity (%)	34 [○]	45	57
Alcohol consumption (%)	28	24	29
Number of drinks/days	0.58 ± 1.28	0.58 ± 1.26	0.47 ± 0.88

The differences who persisted after ANOVA correction for sex or Type 1 diabetes are in bold.

- * P < 0.05 vs. DPN⁺.
- ** P < 0.01 vs. DPN⁺.
- P < 0.05 vs. DPN⁻.
- P < 0.01 vs. DPN⁻.
- P < 0.001 vs. DPN⁻.

BMI in patients with PDPN, with DPN+ and DPN-



PDPN: Painful Diabetic PolyNeuropathy
DPN: Diabetic PolyNeuropathy

Clinical correlates of painful diabetic neuropathy and relationship of neuropathic pain with sensorimotor and autonomic nerve function

Vincenza Spallone *, Roberto Morganti, Cinzia D'Amato, Laura Cacciotti, Tiziana Fedele, Maria R. Maiello, Girolama Marfia

Endocrinology, Department of Internal Medicine, Tor Vergata University, Rome, Italy
Neurology, Department of Neurological Sciences, Tor Vergata University, Rome, Italy

	PDPN ⁺	DPN ⁺	DPN ⁻
Expiration/inspiration ratio	1.17 ± 0.10 ^{○○○}	1.18 ± 0.15 ^{○○}	1.27 ± 0.17
Lying to standing ratio	1.08 ± 0.7 ^{○○○}	1.10 ± 0.11 [○]	1.16 ± 0.13
Valsalva ratio	1.31 ± 0.15 [*] ○○○	1.39 ± 0.26 [○]	1.52 ± 0.26
Postural hypotension (mmHg)	11.8 ± 12.5	12.1 ± 11.5	9.2 ± 10.6
Autonomic score	2.4 ± 2.2 ^{○○○}	2.8 ± 2.7 ^{○○○}	1.00 ± 1.5
Neuropathy symptoms score	5.70 ± 2.37 ^{**} ○○○	3.19 ± 2.09 ^{○○○}	0.93 ± 1.4
VPT hallux (Volt)	26.9 ± 11.5 ^{○○○}	26.5 ± 17.4 ^{○○○}	10.7 ± 3.7
VPT malleolus (Volt)	29.4 ± 11.4 ^{○○○}	27.8 ± 10.8 ^{○○○}	14.4 ± 5.5
MDNS	11.3 ± 5.6 ^{**} ○○○	7.6 ± 5.1 ^{○○○}	2.4 ± 1.8
10 g monofilament (number of correct responses)	5.9 ± 3.0 [*] ○○○	7.0 ± 3.0 ^{○○○}	9.7 ± 0.5

MDNS: Michigan Diabetic Neuropathy Score VPT: Vibratory Perception Threshold.
The differences who persisted after ANOVA correction for sex and age are in bold.

* $P < 0.05$ vs. DPN⁺.

** $P < 0.001$ vs. DPN⁺.

○ $P < 0.05$ vs. DPN⁻.

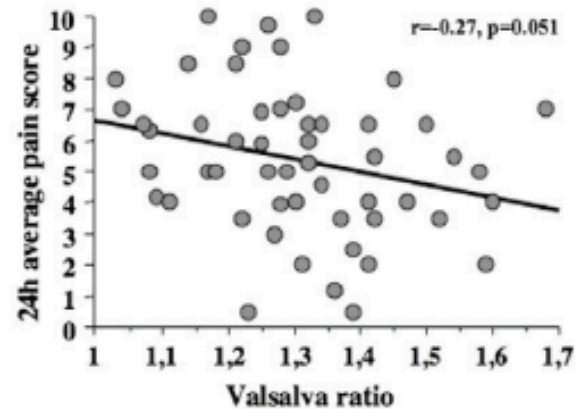
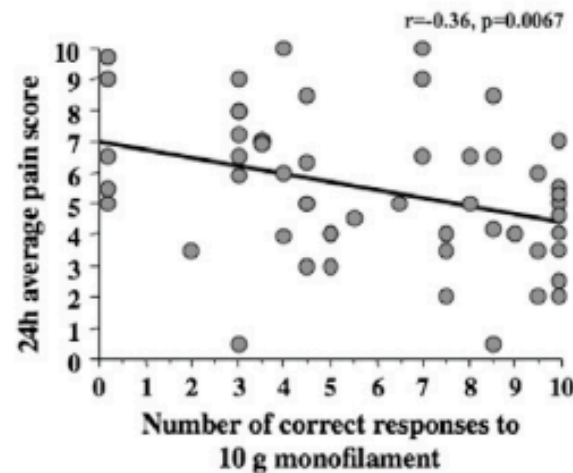
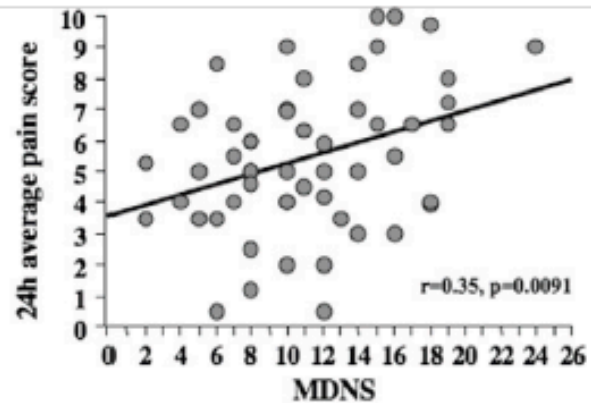
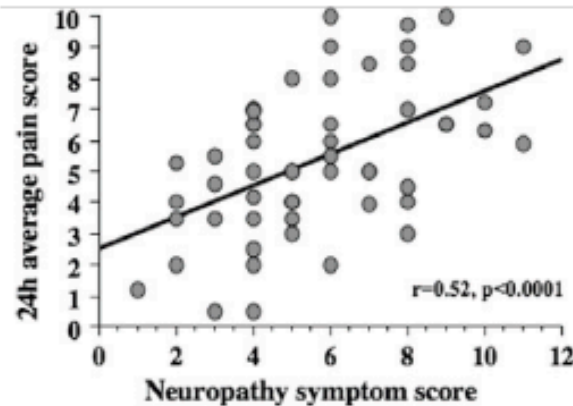
○○ $P < 0.01$ vs. DPN⁻.

○○○ $P < 0.001$ vs. DPN⁻.

MDNS: Michigan Diabetic Neuropathy Screening; VPT: vibration perception thresholds

Spallone V, Morganti R et al, Eur J Pain 2011

Correlazione dell'intensità del dolore (media 24 ore) e parametri neurologici (Score dei Sintomi, MDNS, n° risposte corrette al monofilamento 10g, Valsalva ratio)



Predittori della NDD nell'analisi di regressione multipla corretta per età, sesso femminile, BMI, obesità addominale, diabete di tipo 2, durata del diabete, HbA1c, PA sistolica, trigliceridi, fumo, vasculopatia periferica, Valsalva ratio e MDNS : odds ratio per NDD. Modello $R^2=0.43$.

Variable	Odds ratio	95% Confidence intervals	P
Age (years)	1.06	0.99–1.14	0.11
Sex (female)	0.92	0.28–2.99	0.88
BMI (kg/m²)	1.22	1.08–1.37	0.0012
Abdominal obesity	0.60	0.12–2.99	0.38
Type 2 diabetes	1.11	1.12–10.13	0.93
Diabetes duration	1.04	0.98–1.10	0.19
HbA1c	1.10	0.77–1.57	0.60
Systolic BP	0.98	0.94–1.01	0.18
Triglycerides	1.00	0.99–1.00	0.57
Current smoker	1.95	0.47–8.09	0.36
Peripheral arterial disease	3.23	0.47–22.5	0.24
Valsalva ratio	0.21	0.11–3.95	0.30
MDNS	1.27	1.11–1.44	0.0005

Conclusioni

- Il **BMI** e la **gravità dei deficit sensitivo-motori** sono i predittori del dolore neuropatico nella NDD
- I pazienti con NDD mostrano una maggiore obesità addominale, espressa come **circonferenza vita**, rispetto a quelli con PND senza dolore
- L'intensità del dolore è correlata o associata agli indici di funzione autonoma e sensitivo motoria
- La più stretta associazione componenti della sindrome metabolica con la NDD più che con la PND non dolorosa suggerisce un possibile o peculiare ruolo di questi fattori nella patogenesi del dolore neuropatico

***IMPATTO CLINICO E PROGNOSTICO DELLA
NEUROPATIA DIABETICA DOLOROSA***

Introduzione

Il dolore cronico interferisce con il sonno

- **50-70% dei pazienti con dolore cronico ha problemi di sonno (Vs. 30% della popolazione generale).**

(Cohen Mitchell JM. Int Rev Psychiatry 2000; 12:115-126).

- **40-50% dei pazienti con insonnia ha dolore cronico.**

(Taylor DJ et al. Sleep 2007; 30:213-218).

- **Problemi di sonno sono comuni nella NDD.**

(Galer BS et al. Diabetes Res Clin Pract 2000; 47:123–128; Gore M et al. J Pain Symptom Manage. 2005;30:374–385; Tölle T et al. J Diab Compl 2006; 20:26-33).

Dolore neuropatico e sonno

**Pain interference with QoL (measured by Brief Pain Inventory)
in patients with PDPN**

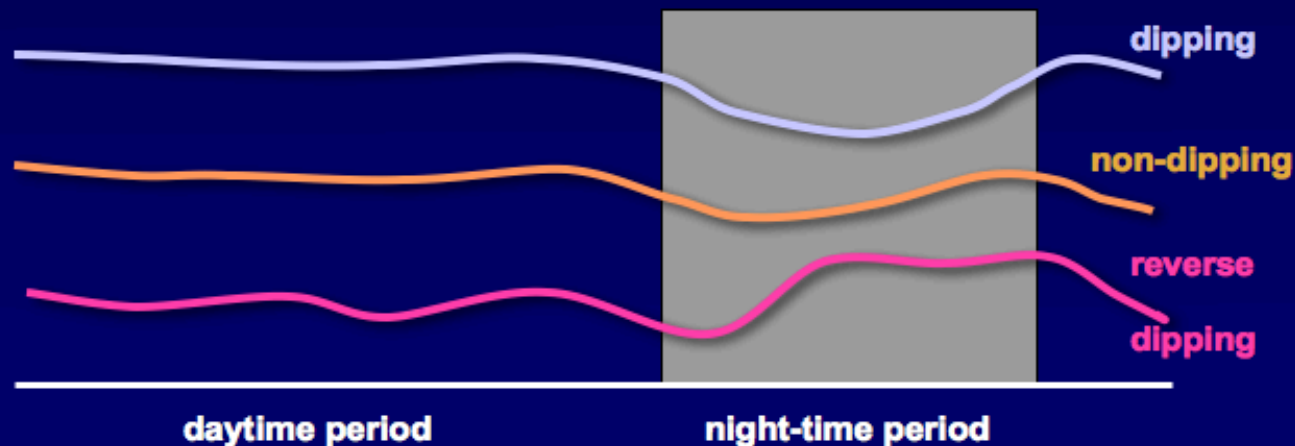
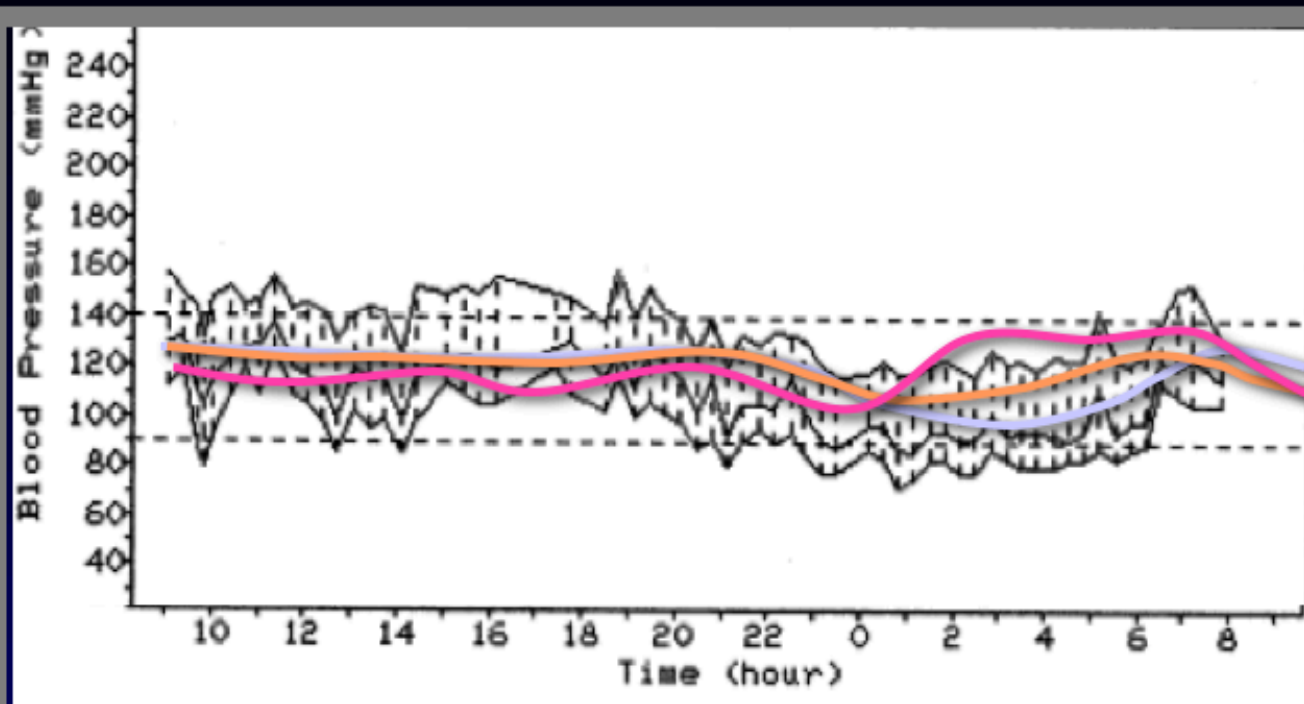
BPI items	Galer 2000 (n. 105)	Gore 2005 (n. 255)	Tölle 2006 (n. 140)
general activity	4.3	4.7	5.0
Mood	4.0	4.9	4.8
walking ability	4.6	5.6	5.3
normal work	4.7	5.1	4.9
relationship	3.1	-	3.6
sleep	5.4	5.2	5.0
enjoyment of life	5.0	5.3	4.8

a score ≥ 4 indicates a substantial interference

Galer BS et al. Diabetes Res Clin Pract 2000; 47:123–128
Gore M et al. J Pain Symptom Manage 2005; 30:374–385
Tölle T et al. J Diab Compl 2006; 20:26-33

**The items with the greatest pain interference
are sleep and enjoyment of life.**

Ritmo circadian della PA descritto dall'ABPM



n/d ratio	Δ (%)
> 0.9	> 10
< 0.9	< 10
< 0	< 0

Non-dipping e diabete

Non-dipping nel diabete:

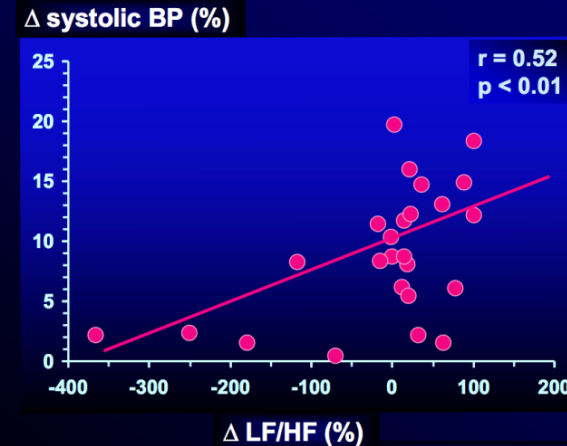
- associato a neuropatia autonoma e correlato ad anomala prevalenza dell'attività simpatica di notte.

(Spallone V et al. J Hum Hypertension 2001; Spallone V et al Diabetes 1993; Nielsen FS et al. Diabetic Med 1999)

- predittore indipendente di morbidità cardiovascolare e *promoter* di nefropatia nel DM2.

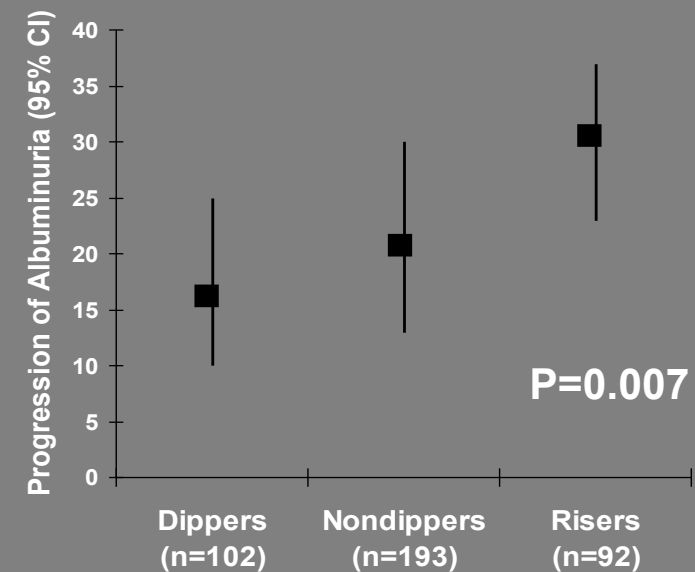
(Eguchi K et al Am J Hypertens 2008; Palmas W et al J Clin Hypertens 2008)

Correlation between Δ day-night of LF/HF ratio and Δ day-night of systolic BP in 25 normotensive diabetic patients



Spallone V et al. Diabetes 1993

Progression of albuminuria in dipper, non-dipper and riser diabetic patients. Palmas W et al. J Clin Hypertens 2008



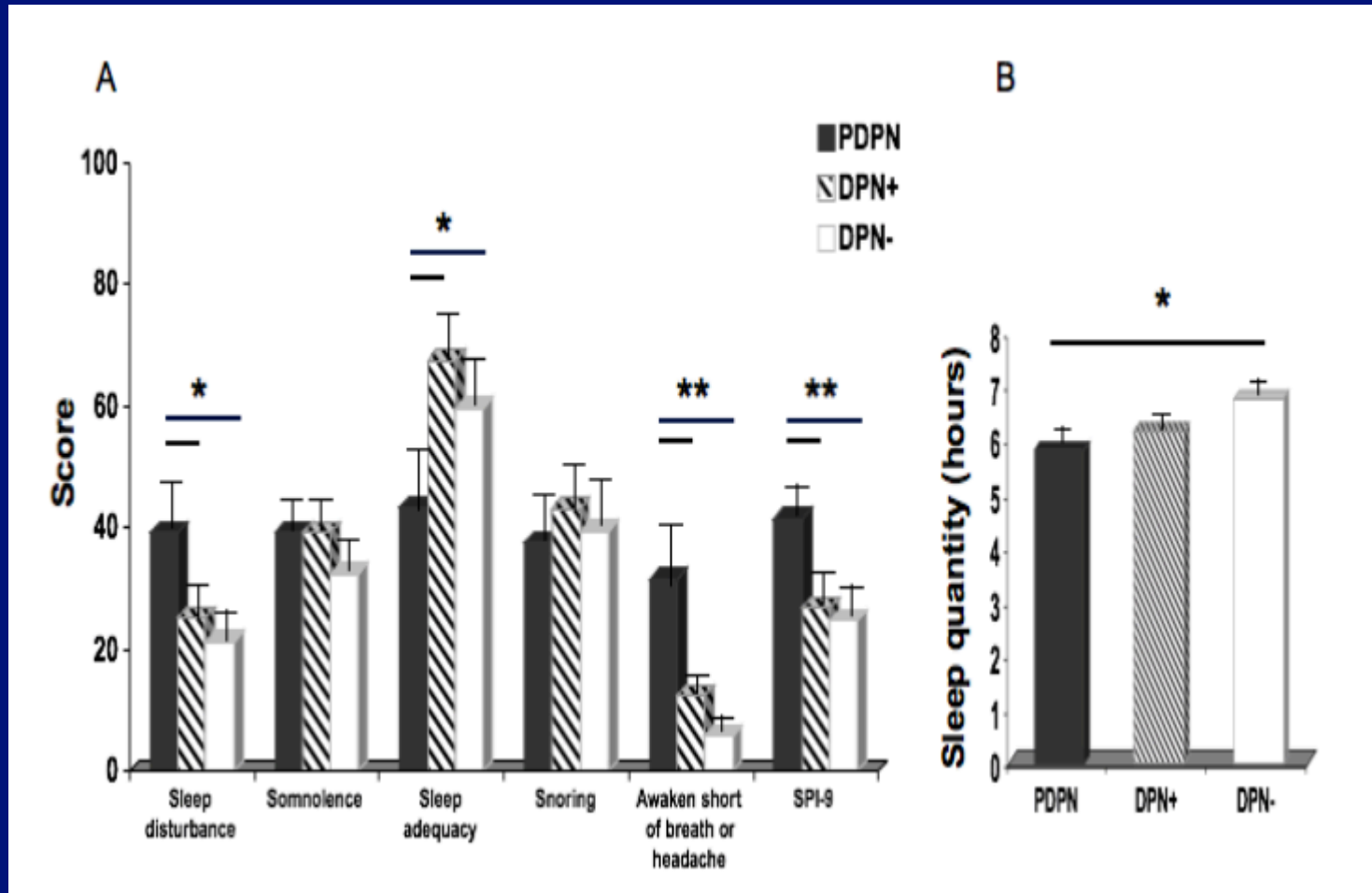
24-h PP ≥ 65 mmHg

Rapporto tra PA e NDD

Valutare il pattern circadiano della PA e la sua relazione col dolore neuropatico e i disturbi del sonno nei pazienti con NDD.

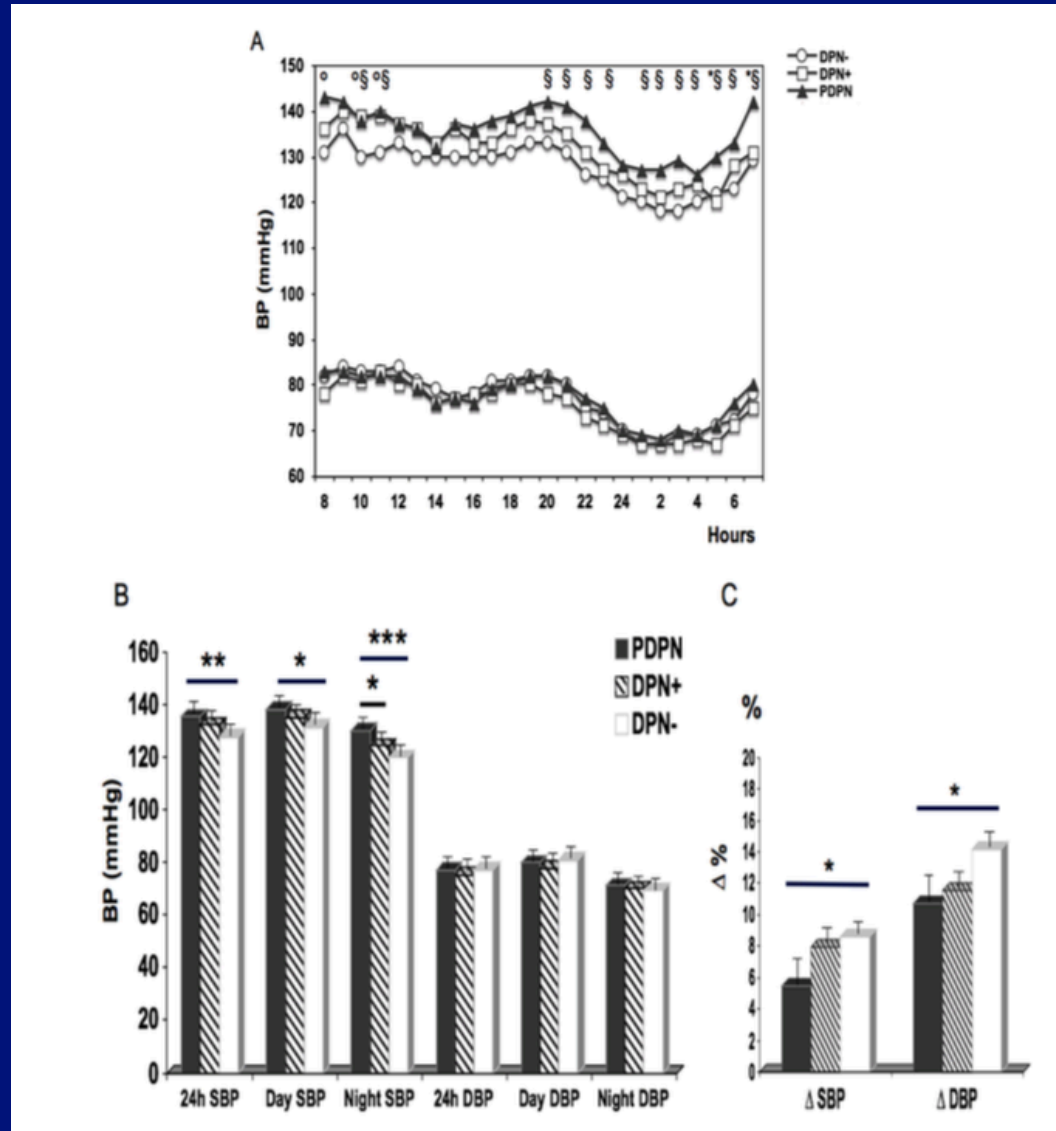
- *Qual è l'impatto sul sonno del dolore neuropatico nei pz con NDD paragonati a quelli con neuropatia senza dolore?*
- *Qual è il pattern circadiano della PA nella neuropatia diabetica dolorosa?*
- *Esiste un'associazione tra non dipping e dolore neuropatico?*

MOS Sleep Scale in 113 pazienti con PDPN, DPN+ and DPN-



*P < 0.05. Differenze significative dopo correzione ANOVA per età, sesso e tipo di diabete

ABPM: valori medi e variazione giorno-notte della PA sistolica e diastolica in 113 pazienti con PDPN, DPN+ e DPN-



* P=0.005; ** P=0.001

D'Amato C et al, Diabetes Care 2014

Determinanti della variazione giorno-notte della PA sistolica e della PA sistolica notturna in 113 pazienti con PDPN, PDN+ e PDN-

Table 1—Determinants of day–night difference (Δ) in systolic BP and nighttime systolic BP

Determinants	<i>r</i>	β	<i>P</i> value
Δ in Systolic BP			
First step: orthostatic hypotension	0.28	−0.24	0.0074
Second step: high risk for OSA	0.41	−3.92	0.0003
Third step: PDPN (DN4 interview)	0.46	−0.62	0.0001
Δ in Nighttime systolic BP			
First step: 24-h systolic BP	0.90	0.87	< 0.0001
Second step: high risk for OSA	0.91	3.63	< 0.0001
Third step: PDPN present	0.92	3.46	< 0.0001
Fourth step: orthostatic hypotension	0.92	0.19	< 0.0001

Data were determined using stepwise regression analysis with Δ in systolic BP or nighttime systolic BP as a dependent variable and 24-h systolic BP, age, male sex, duration of diabetes, BMI, HbA_{1c}, physical activity, orthostatic hypotension, Michigan Diabetic Neuropathy Score, PDPN (present or DN4 interview), high risk for OSA (the presence of two categories: snoring, daytime sleepiness, hypertension, and/or obesity per Berlin Questionnaire), and Medical Outcomes Study Sleep Scale 9-item Sleep Problem Index as independent variables.

Discussione

1. I pazienti con NDD presentano:

- **sostanziale riduzione della QoL**
- **compromissione della qualità del sonno**
- **minore caduta notturna della PA**

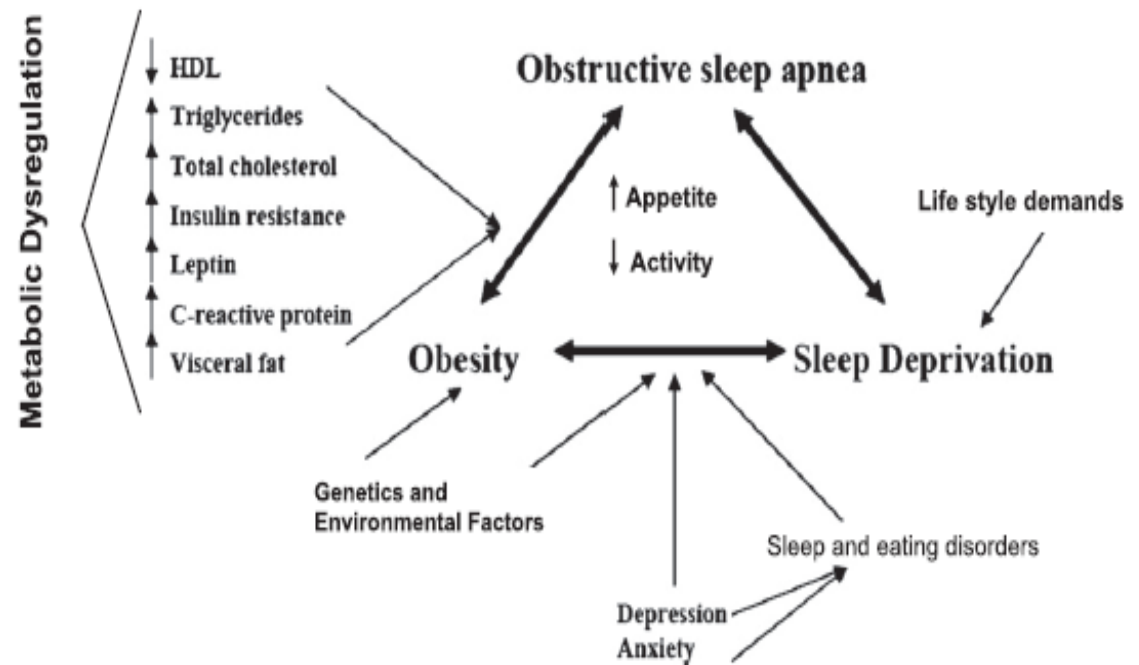
2 **La variazione circadiana della PA si associa con la NDD indipendentemente dalla presenza di disturbi del sonno.**

Conclusioni

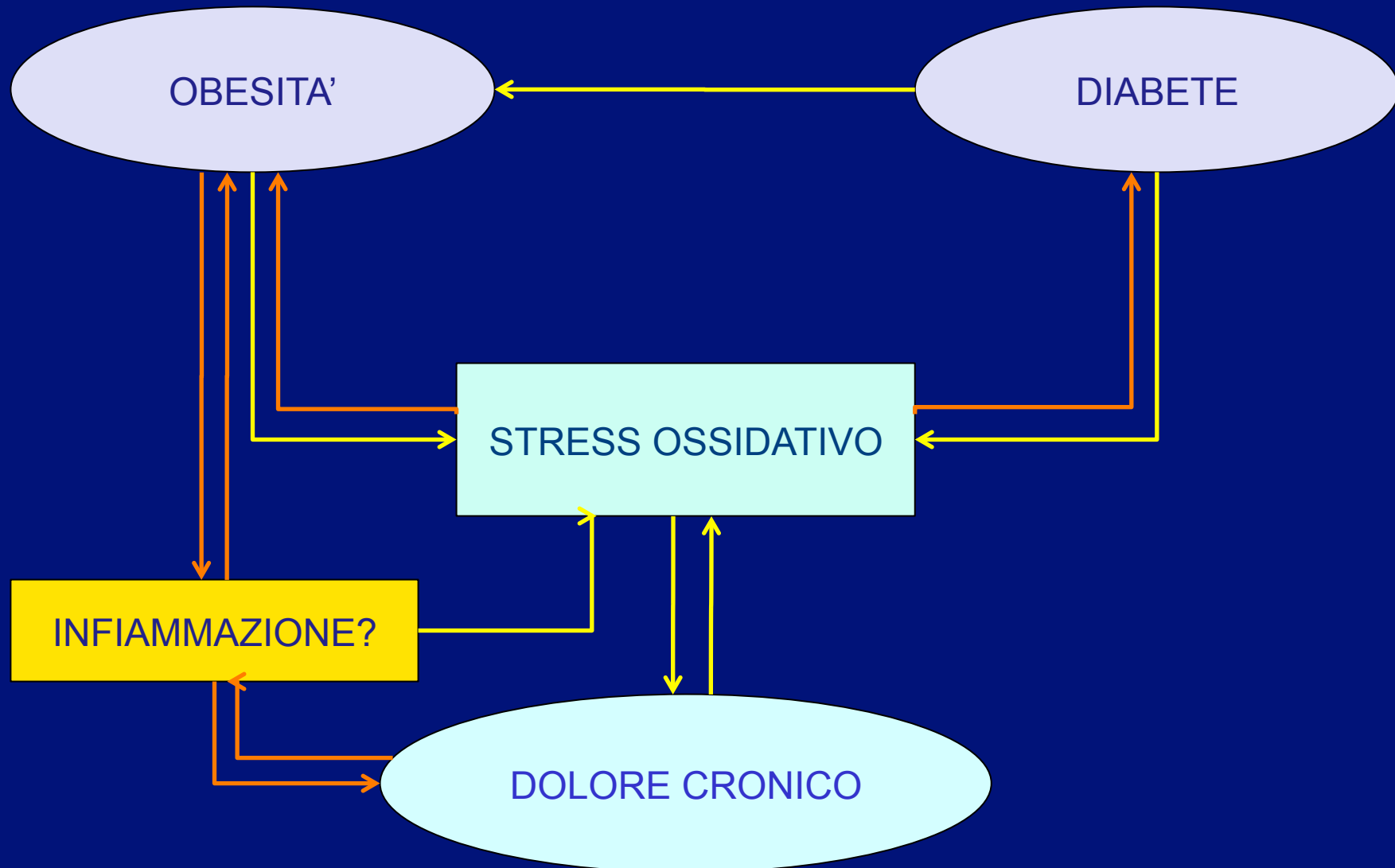
- Il dolore neuropatico può esercitare un ruolo esacerbante i disturbi del sonno che nel diabete riconoscono una patogenesi multifattoriale.
- Il *non-dipping* si configura come un ulteriore correlato della polineuropatia sintomatica.
- Il dolore neuropatico da PND rappresenta un marker di rischio anche per *non-dipping*.
- La NDD si connota con evidenza crescente come una condizione di alto rischio cardiovascolare.

Nella deprivazione di sonno, indipendentemente da obesità e OSA:

- ↑ trigliceridi
- ↓ HDL,
- ↓ Col Tot/HDL
- inibita produzione leptina (leptinoresistenza nell'OSA)
- ↑ grelina;
- infiammazione sistemica (PCR, amiloide sierica, citochine)



Conclusione: dolore cronico ed obesità



Considerazioni conclusive

- I fattori predittivi metabolici e l'impatto clinico cardiovascolare suggeriscono una differente patogenesi della NDD rispetto alla PND senza dolore
- Possibile influenza multidirezionale tra cofattori metabolici, dolore neuropatico e rischio cardiovascolare
- Ruolo dei target metabolici nelle strategie di prevenzione primaria e trattamento del dolore neuropatico associato alla NDD

Fenotipo del paziente con neuropatia diabetica dolorosa

DISTURBI DEL SONNO

NEUROPATIA AUTONOMICA

NON DIPPING

DEPRESSIONE



PND AVANZATA

DIABETE DI TIPO 2

OBESITA'

SESSO FEMMINILE (?)

Prospettive future

- **valutazione prospettica dei predittori metabolici della NDD (studio longitudinale)**
- **correlati metabolici e infiammatori nella NDD (marcatori biologici)**
- **studio di marcatori genetici peculiari (miRNA ?)**
- **strategie non farmacologiche preventive e di intervento (dieta? attività fisica?)**

Clinical correlates of painful diabetic neuropathy and relationship of

Ringraziamenti

Vincenza Spallone, Roberto Morganti, Cinzia D'Amato, Laura Cacciotti, Tiziana Fedele,
Maria R. Maiello, Girolama Marfia



type 2 diabetes: association

Prof.ssa V. Spallone

Prof.ssa P. Borgiani

Dr.ssa G.A. Marfia

Dr.ssa Cinzia D'Amato

Dr.ssa Tiziana Fedele

Dr.ssa Carla Greco

Dr.ssa Laura Cacciotti

Dr.ssa Federica Di Gennaro

Dr.ssa Sefora Rotella

Dr.ssa Cinzia Ciccacci

Dr.ssa Giorgia Mataluni

Cinzia Ciccacci • Roberto Morganti • Davide Di Fusco • Cinzia D'Amato •
Laura Cacciotti • Carla Greco • Sara Rufini • Giuseppe Novelli • Federica Sangiuolo •
Girolama A. Marfia • Paola Borgiani • Vincenza Spallone