

IN DOCTRINA ET IN USU

Praticamente ... diabetologia

HOMO EST QUOD EST

Nutrire il futuro: strategie di prevenzione e cura



01.06.24

TORINO (TO)
Centro Congressi
The Place

SECONDA SESSIONE | “Tra il silenzio e il tuono” R. Vecchioni

Moderatori: **Carlotta Gauna, Luca Monge**

12.00 - 12.20

Imaging vascolare e LEA: chi, cosa e perché
Giuseppe Armentano

12.20

Discussione

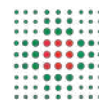
12.30 - 12.50

Neuropatia diabetica: (Ri)conoscerla
meglio e come?
Carla Greco

12.50

Discussione

Dr.ssa Carla Greco



SERVIZIO SANITARIO REGIONALE
EMILIA-ROMAGNA
Azienda Ospedaliero - Universitaria di Modena

Unità di Endocrinologia, Dipartimento di Scienze Biomediche, Metaboliche e Neuroscienze, Università di Modena e Reggio Emilia, Modena



UNIMORE
UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI
MODENA E REGGIO EMILIA

Unità di Endocrinologia, Dipartimento di Medicine Specialistiche, Azienda Ospedaliero-Universitaria di Modena, Ospedale Civile di Baggiovara, Modena

AGENDA

Neuropatia diabetica: (R)iconoscerla meglio e come?

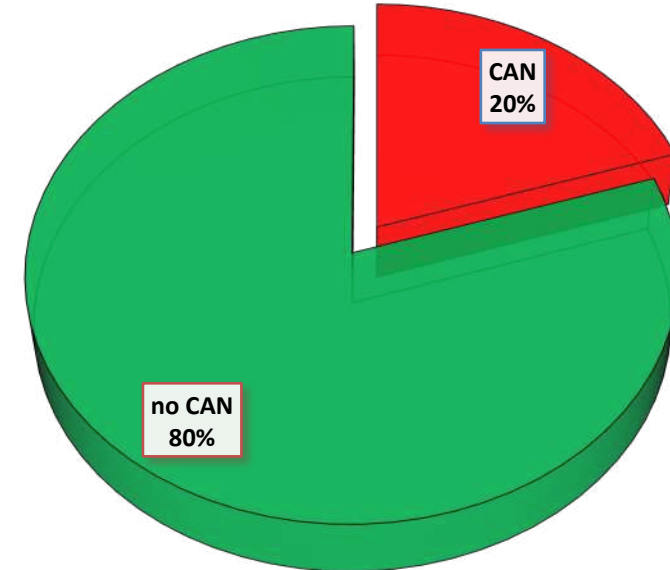
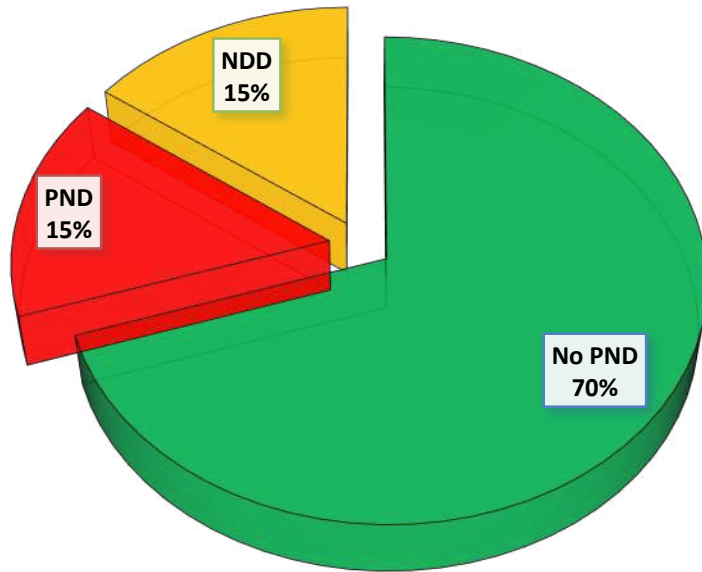
- **PERCHE'?**
- **COME? Diagnostica standard**
- **MEGLIO? ... (PRIMA)! Diagnostica innovativa**

AGENDA

Neuropatia diabetica: (R)iconoscerla meglio e come?

- **PERCHE'?**
- *COME? Diagnostica standard*
- *MEGLIO? ... (PRIMA)! Diagnostica innovativa*

Dati di PREVALENZA



PND, polineuropatia diabetica

NDD, neuropatia diabetica dolorosa

CAN, neuropatia autonoma cardiovascolare

Tesfaye S *et al.* Diabetes Care, 2010; 33:2725.

Dyck PJ *et al.* Diabetes Metab Res Rev 2011; 27: 620-628.

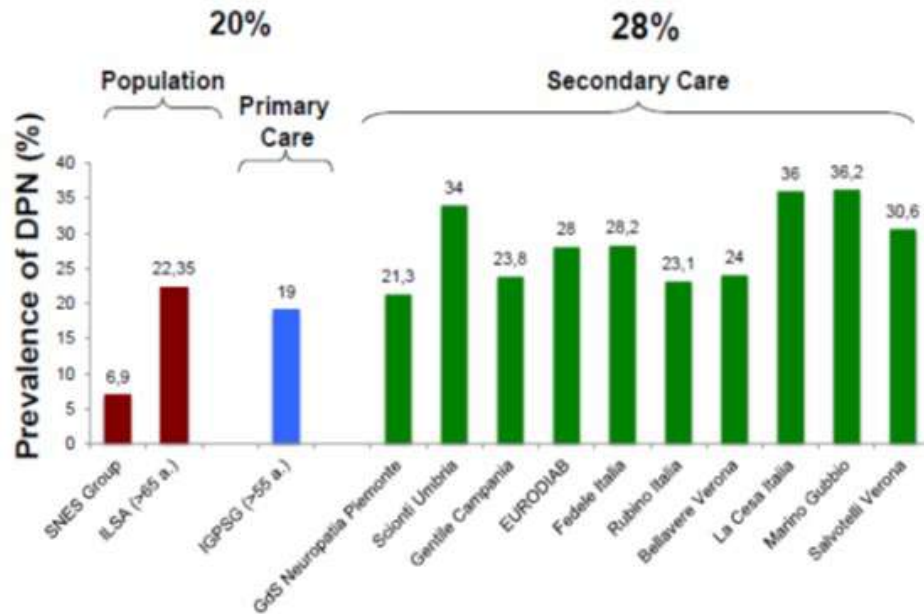
Treede RD *et al.* Neurology, 2008; 70:1630-5.

Ziegler D *et al.* Handb Clin Neurol, 2014; 126:3-22.

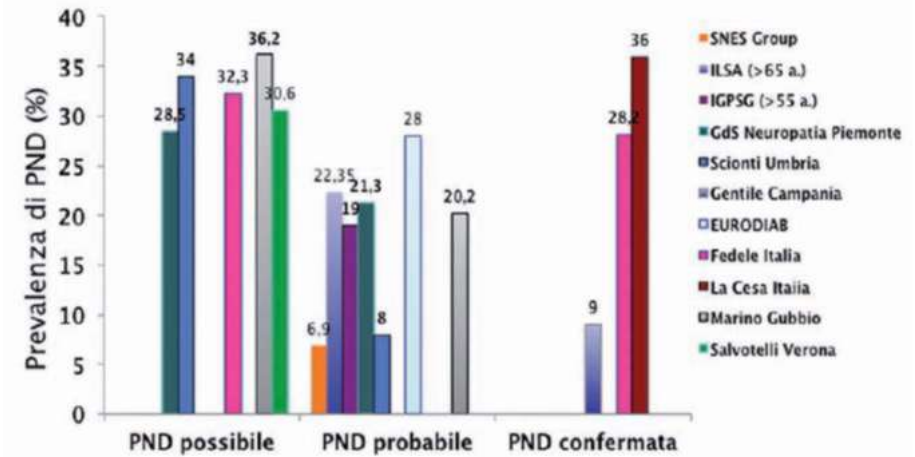
Spallone V *et al.* Diabetes Metab Res Rev, 2011; 27:639-53.

EPIDEMIOLOGIA: PND IN ITALIA

Prevalenza PND in Italia in studi epidemiologici di popolazione, ambulatori di MMG e specialisti diabetologi e neurologici



Dati di prevalenza di PND secondo i criteri di gradazione di certezza della diagnosi*

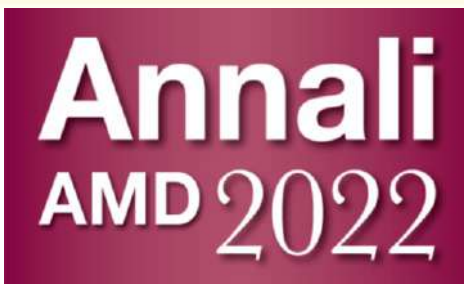


*possibile: sintomi e/o segni

probabile: sintomi e segni

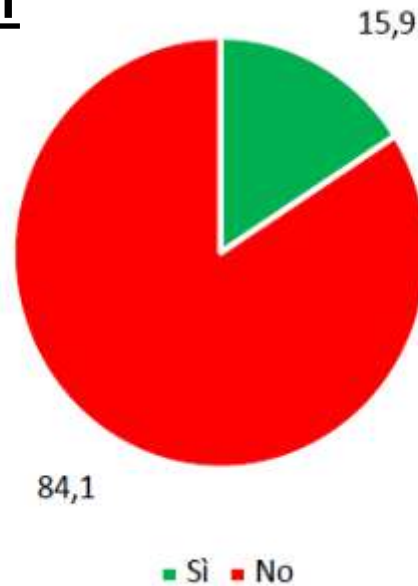
confermata: sintomi e/o segni + anormalità ENG

Spallone V, Vermigli C. Neuropatia e assistenza al diabetico. In: Bonora E, Sesti G. (ed) SID - Il Diabete in Italia. Ed. Bonomia University Press, Bologna 2016.

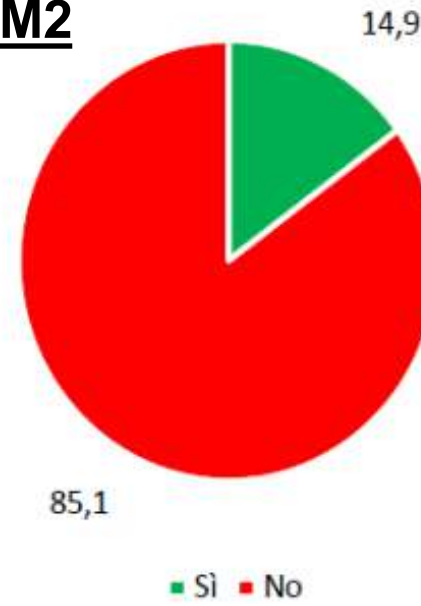


% di soggetti monitorati con esame del piede (2022)

DM1



DM2



Annali AMD 2022

% valutazione **fondo dell'occhio**
35% nel DM1 e 27.1% nel DM2

% valutazione **albuminuria**
71.3% nel DM1 e 66.9% nel DM2

vs **23.1%** nel **DM1** in Annali 2020
vs **21.4%** nel **DM2** in Annali 2020

Annali AMD, 2022.

<https://aemmedi.it/nuovi-annali-amd-2022>

Impatto clinico della PND

PND predice la comparsa di deformità, ulcere neuropatiche e osteoartropatia di Charcot e il rischio di amputazioni

Abbott CA *et al.* *Diabetes Care*, 1998; 21(7):1071-5; Prompers L *et al.* *Diabetologia*, 2007; 50: 18-25;
Boulton AJ. *Handb Clin Neurol*, 2014; 126:97-107.

PND aumenta il rischio di instabilità e cadute

Brown SJ *et al.* *Diabetes Care*, 2015; 38(6):1116-22; Wallace C *et al.* *Diabetes Care*, 2002; 25(11):1983-6.

PND (MNSI) aumenta il rischio cardiovascolare in DM2

Calles-Escandón J *et al.* *Diabetes Care*, 2010; 33:721-7; Seferovic JP *et al.* *Diabetologia*, 2018; 61(3):581-588.

PND (VPT) predice la mortalità

Forsblom CM *et al.* *Diabetologia*, 1998; 41:1253-62; Coppini DV *et al.* *J Clin Epidemiol*, 2000; 53(5):519-23;
Bjerg L *et al.* *Diabetologia*, 2019; 62(4):633-643.

PND sintomatica raddoppia la spesa sanitaria

Currie CJ *et al.* *Diabet Med*, 2007; 24(2):187-94; Andersson E *et al.* *Diabetologia*, 2020; 63:2582-2594.

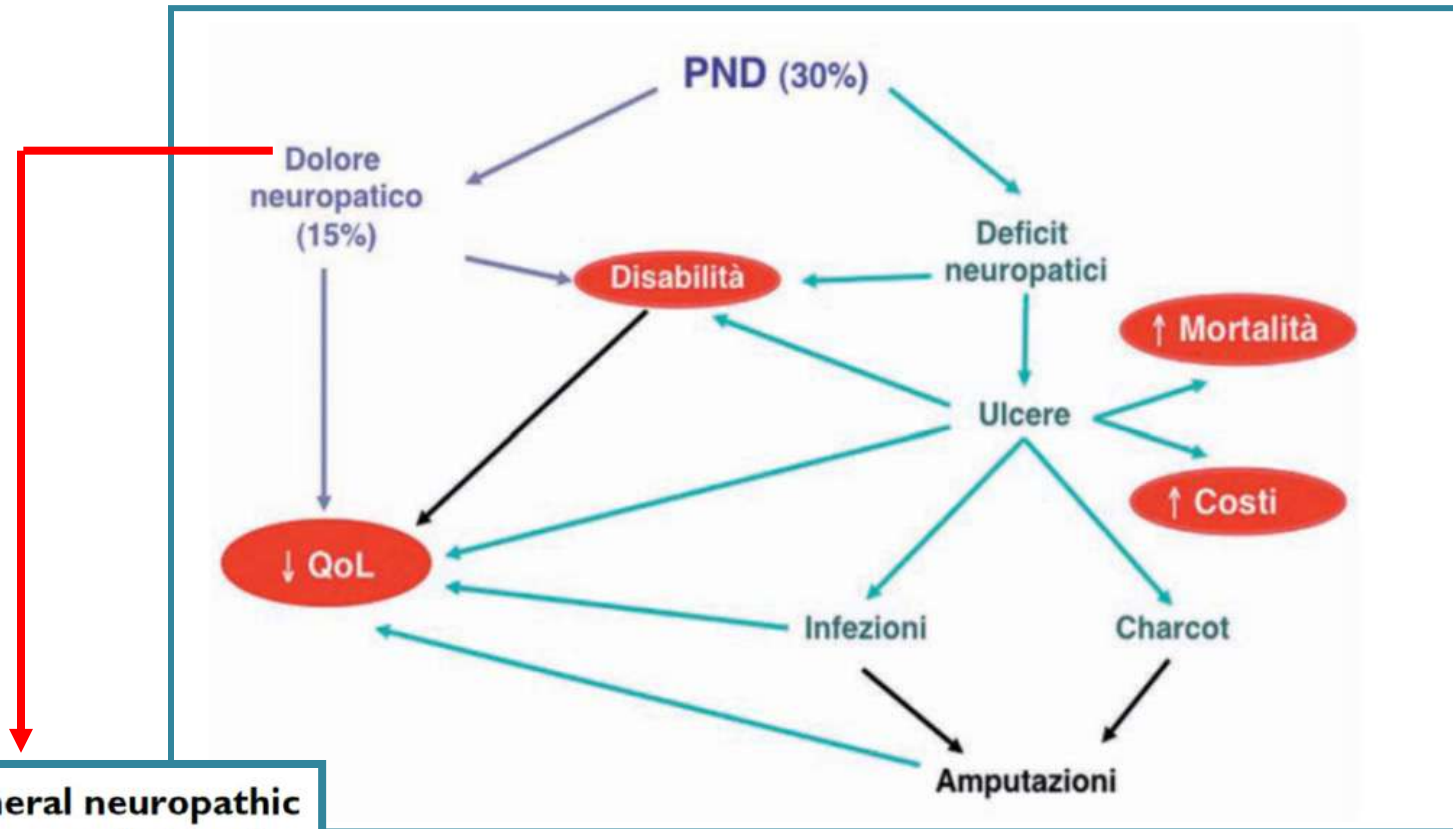


Impatto clinico della PND

NEUROPATIA DIABETICA DOLOROSA



Impatto clinico della PND



Diabetic peripheral neuropathic pain is a stronger predictor of depression than other diabetic complications and comorbidities

D'Amato C *et al.*
Diab Vasc Dis Res, 2016; 13:418-428.

Spallone V, Vermigli C. Neuropatia e assistenza al diabetico. In: Bonora E, Sesti G. (ed) SID - Il Diabete in Italia. Ed. Bonomia University Press, Bologna 2016.

Impatto clinico della CAN

CAN fattore di rischio cardiovascolare e di mortalità per causa cardiovascolare

Maser RE *et al.* *Diabetes Care* 2003; 26: 1895-1901.

Vinik AI *et al.* *Circulation*, 2007; 115(3):387-397.

Spallone V *et al.* *Diabetes Metab Res Rev*, 2011; 27(7):639-6539.

Barthel P *et al.* *Diabetes Care*, 2011 ; 34(8):1833-7.

Pop-Busui R *et al.* *Diabetes Care*, 2017; 40(1):136-154.

CAN associata/predittore di ischemia miocardica silente, malattia coronarica e stroke

Vinik AI *et al.* *Circulation*, 2007; 115(3):387-397.

Spallone V *et al.* *Diabetes Metab Res Rev*, 2011; 27(7):639-6539.

Karjalainen JJ *et al.* *Diabetes Care*, 2014; 37(1):286-94.

Cha SA *et al.* *PLoS One* 2016; 11(10):e0164807.

Yun JS *et al.* *Cardiovasc Diabetol*, 2018; 17(1):109.

CAN associata con aumentata instabilità peri-operatoria

Lankhorst S *et al.* *Anaesthesia*, 2015; 70(3):336-43.

CAN promuove la progressione della nefropatia diabetica

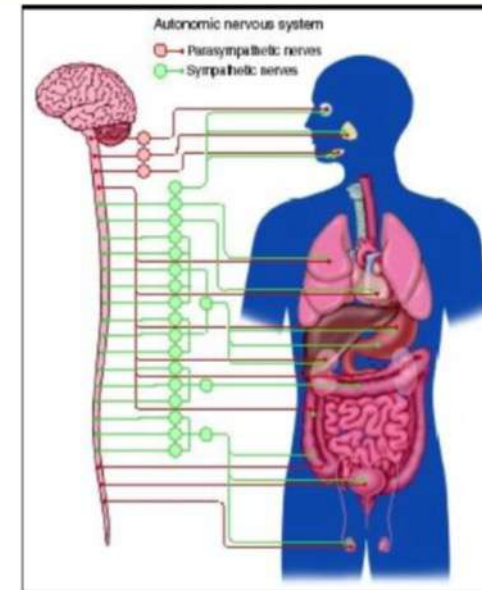
Yun JS *et al.* *Diabetes Res Clin Pract*, 2015; 108(1):31-7.

Orlov S *et al.* *Clin J Am Soc Nephrol*, 2015; 10:1136-1144.

Tahrani AA *et al.* *Diabetologia*, 2014; 57:1249-56.

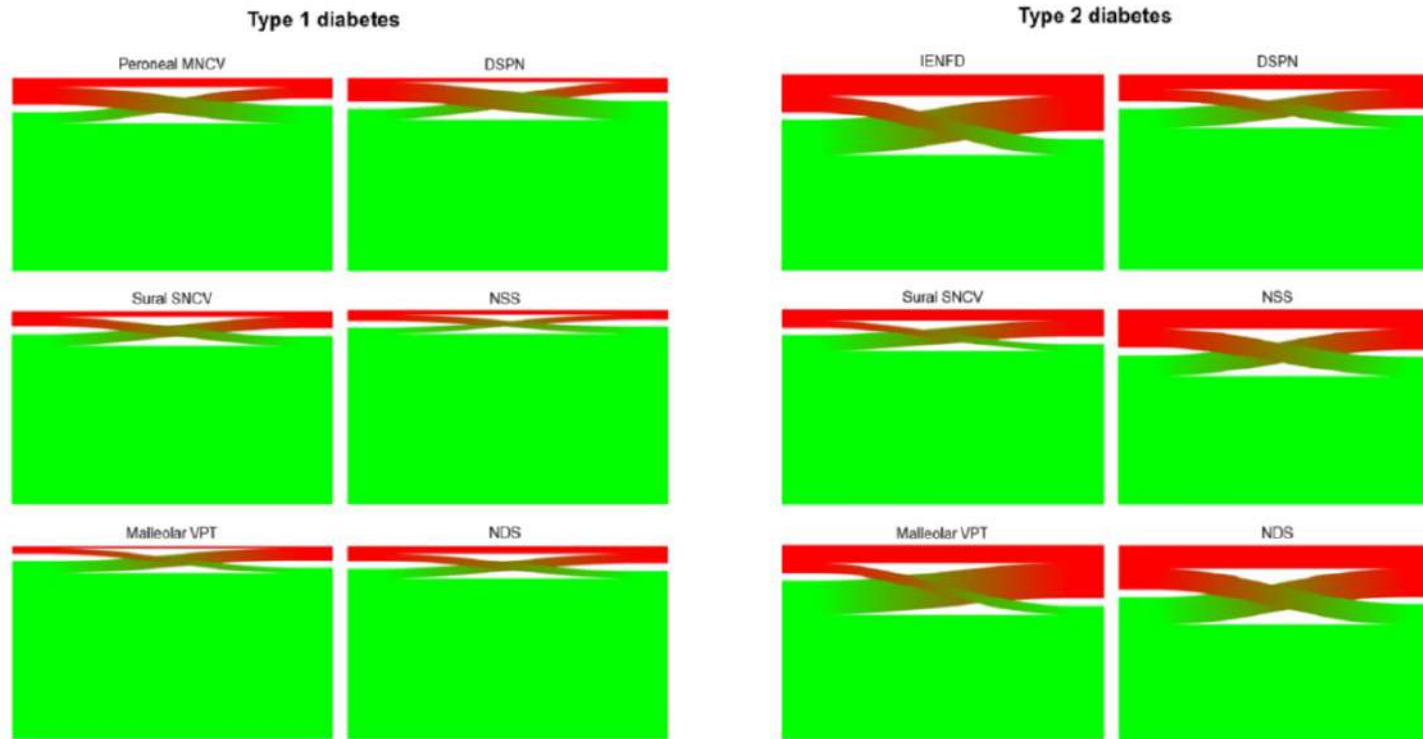
CAN predittore indipendente di ipoglicemie severe e instabilità dell'HbA1c

Yun JS *et al.* *Diabetes Care*, 2014; 37(1):235-41.



www.biologyreference.com

Progression and regression of nerve fibre pathology and dysfunction early in diabetes over 5 years



Dopo 5 anni, tasso di **regressione** del 10.3% della PND subclinica nel DM1



REVERSIBILITA' PND

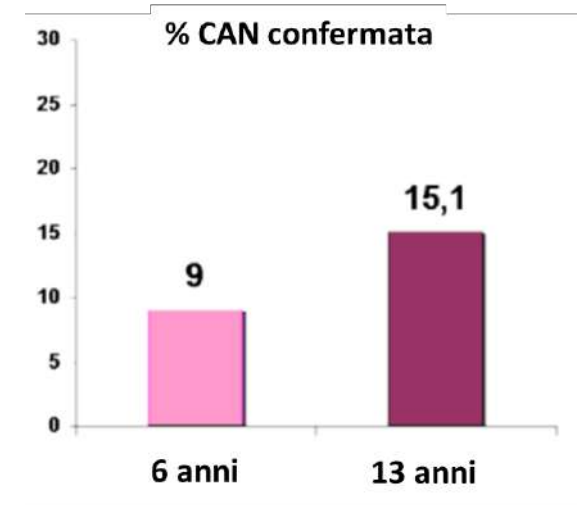
Ziegler D *et al.* Brain, 2021: awab330.

Risk Factors for the Presence and Progression of Cardiovascular Autonomic Neuropathy in Type 2 Diabetes: ADDITION-Denmark

Studio longitudinale del braccio danese dello studio ADDITION

Incidenza cumulativa di CAN 11.9% in 13 anni di diabete (incidenza annuale di 1.8%)

Differenti traiettorie nella storia naturale della CAN



8 pazienti con CAN confermata regrediscono a no CAN (28%) e 10 a CAN precoce (34.5%)



REVERSIBILITA' della CAN

Andersen ST *et al.* Diabetes Care, 2018; 41(12):2586-2594.

AGENDA

Neuropatia diabetica: (R)conoscerla meglio e come?

- *PERCHE'?*
- ***COME? Diagnostica standard***
- *MEGLIO? ... (PRIMA)! Diagnostica innovativa*

Diagnosi clinica della PND: valutazione di sintomi e segni

MICHIGAN NEUROPATHY SCREENING INSTRUMENT

	si	no
1. Sente le gambe e/o i piedi addormentati?		
2. Ha mai bruciori alle gambe e/o ai piedi?		
3. I suoi piedi sono ipersensibili al tatto?		
4. <i>Ha crampi alle gambe e/o ai piedi?</i>		
5. Ha mai punture di spillo alle gambe e/o ai piedi?		
6. Le dà fastidio il contatto delle lenzuola sulla pelle?		
7. Quando entra nella vasca o nella doccia, è incapace di distinguere tra acqua calda e fredda?		
8. Ha mai avuto ulcere ai piedi?		
9. Il suo medico le ha mai detto che lei ha la neuropatia di		
10. <i>Si sente debole per la maggior parte del tempo?</i>		
11. I suoi sintomi peggiorano di notte?		
12. Le fanno male le gambe quando cammina?		
13. Non è in grado di sentire i piedi quando cammina?		
14. La pelle dei suoi piedi è così secca da rompersi?		
15. Ha mai avuto un'amputazione?		
Totale punteggio	/13	

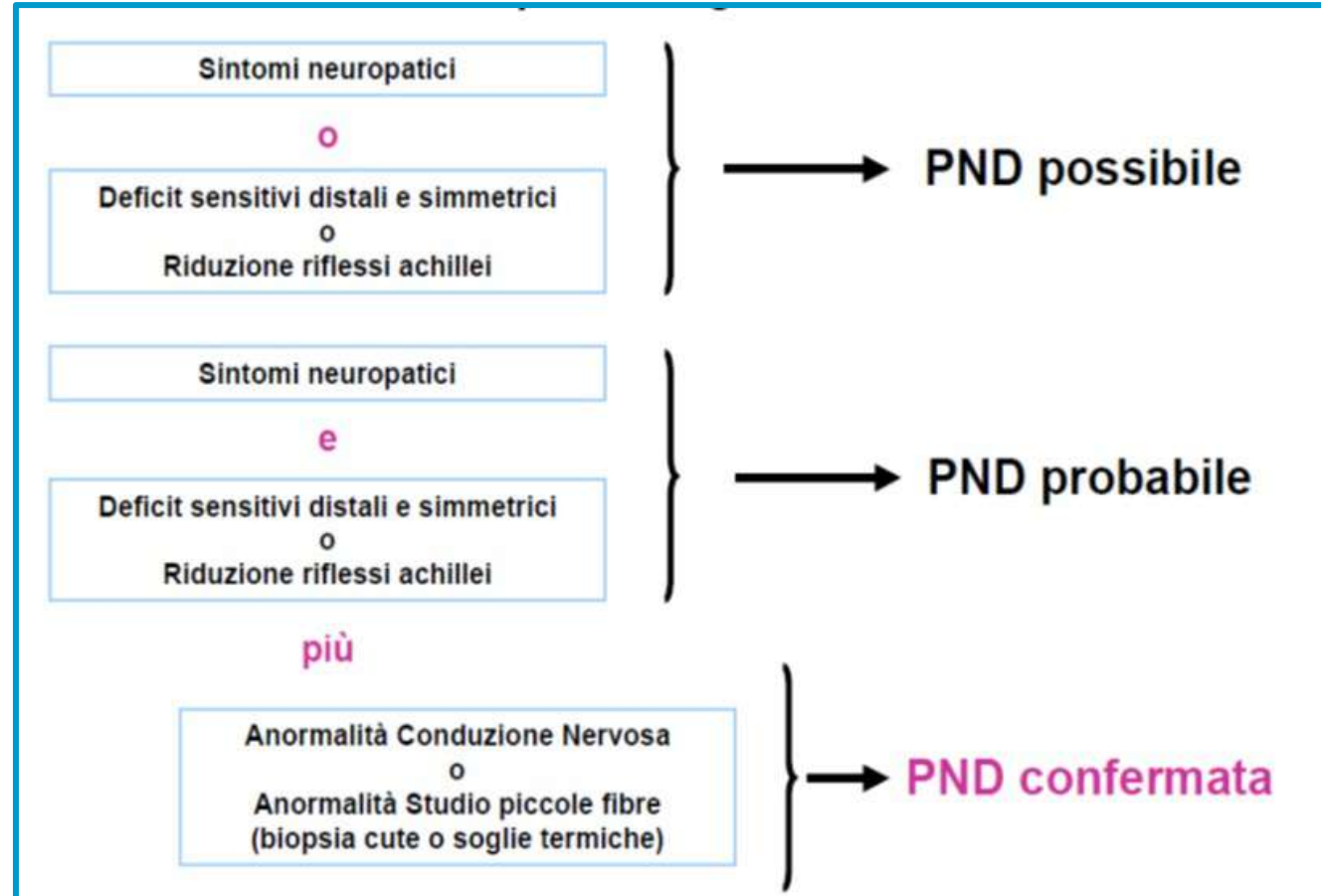
Strumentario per esame neurologico



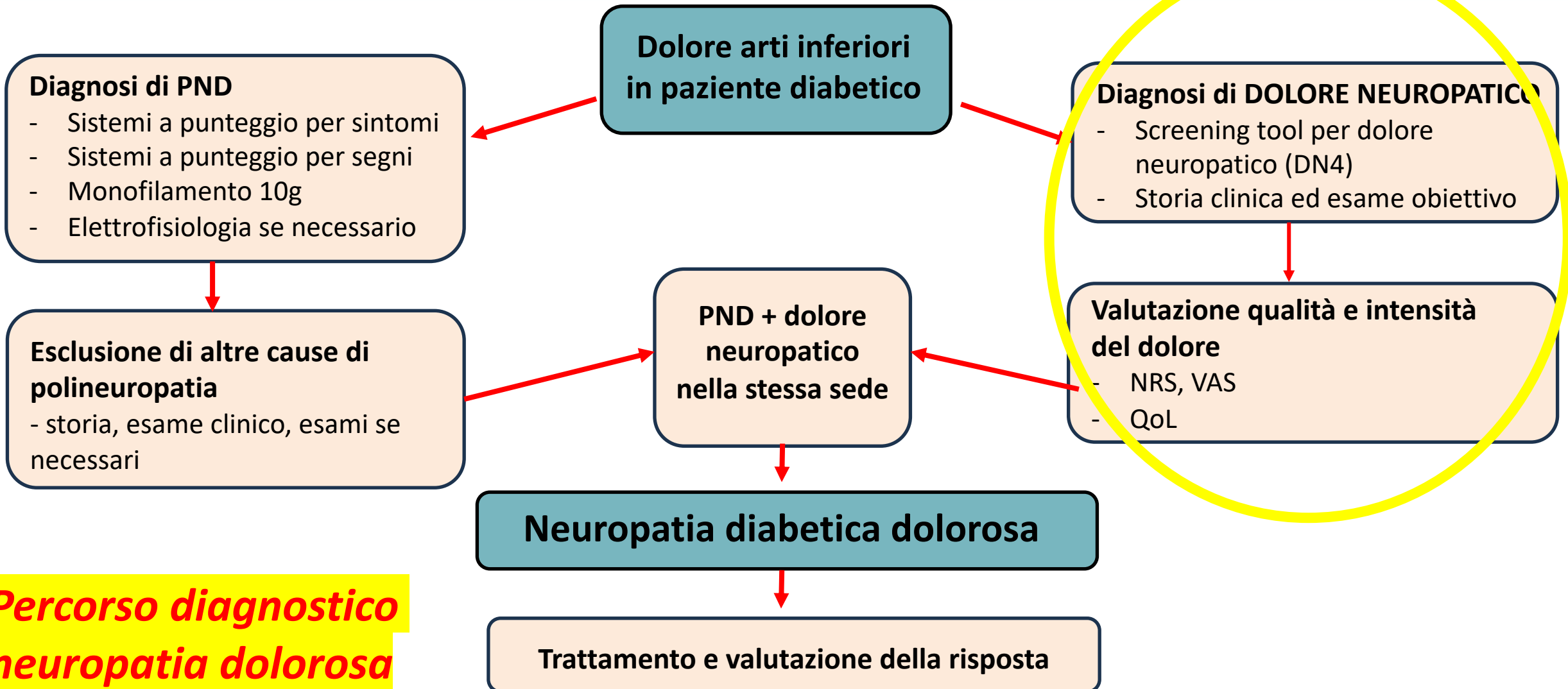
DIABETIC NEUROPATHY INDEX	Punteggio (per ogni lato)
Ispezione del piede	Assenti = 0 Presenti
<ul style="list-style-type: none"> • deformità • cute secca, callosità • infezione • ulcera 	Presenti = 1 (se ulcera + 1)
Riflesso achilleo	Presente = 0
	Con rinforzo* = 0.5
	Assente = 1
Sensibilità vibratoria all'alluce (diapason)	Presente = 0
	Ridotta* = 0.5
	Assente = 1
	Punteggio finale = (0-8)

Feldman EL *et al.* Diabetes Care, 1994; 17:1281–1289.

Definizione dei criteri minimi per PND



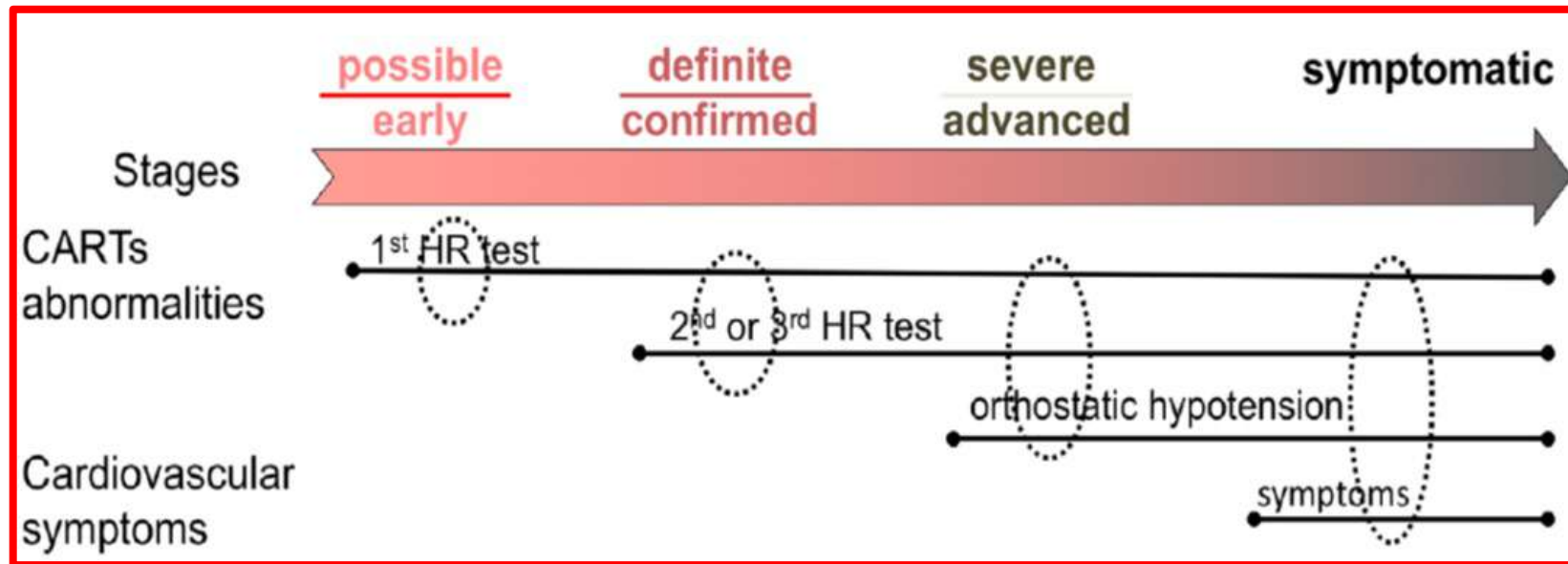
Tesfaye S *et al.* Diabetes Care, 2010; 33(12):2725.



Percorso diagnostico neuropatia dolorosa

CARDIOVASCULAR AUTONOMIC REFLEX TESTS (CARTS)

Risposta della frequenza cardiaca al
deep breathing, standing e manovra di Valsalva
+ *test dell'ipotensione ortostatica*



Spallone V *et al.* Diabetes Metab Res Rev, 2011; 27(7):639-53.

Bernardi L *et al.* Diabetes Metab Res Rev, 2011; 27(7):654-64.



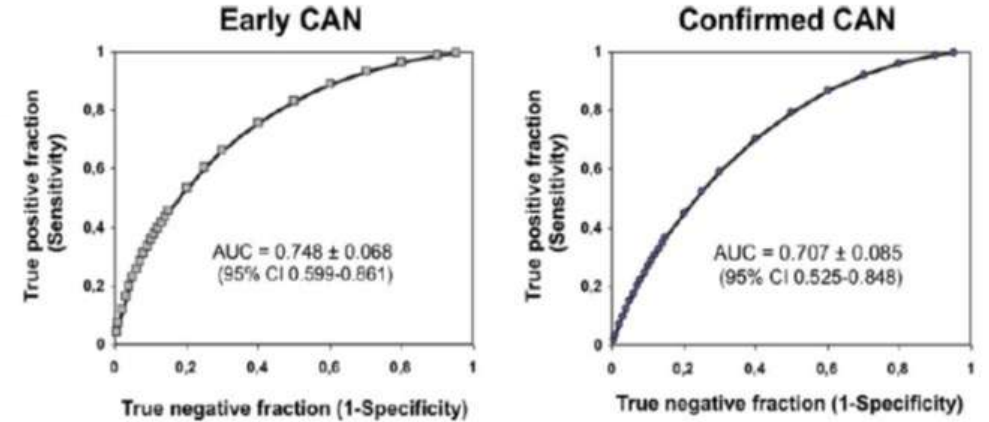
Validation of the Composite Autonomic Symptom Score 31 (COMPASS 31) for the assessment of symptoms of autonomic neuropathy in people with diabetes

C. Greco¹, F. Di Gennaro¹, C. D'Amato¹, R. Morganti¹, D. Corradini¹, A. Sun¹, S. Longo¹, D. Lauro¹, G. Pierangeli^{2,3}, P. Cortelli^{2,3} and V. Spallone¹

6 domini (31 items):

- ✓ Orthostatic intolerance
- ✓ Vasomotor dysfunction
- ✓ Secretomotor dysfunction
- ✓ Gastrointestinal dysfunction
- ✓ Bladder dysfunction
- ✓ Pupillomotor dysfunction

(six domain scores and a total score (range 0–100) after appropriate weighting)



	Cut-off	OR	Sensitivity (%)	Specificity (%)	PPV (%)	NPV (%)	LR ⁺	LR ⁻
CAN	16	5.5	75	65	37	90	2.1	0.38
CAN confirmed	17	4.7	70	67	25	93	2.1	0.45

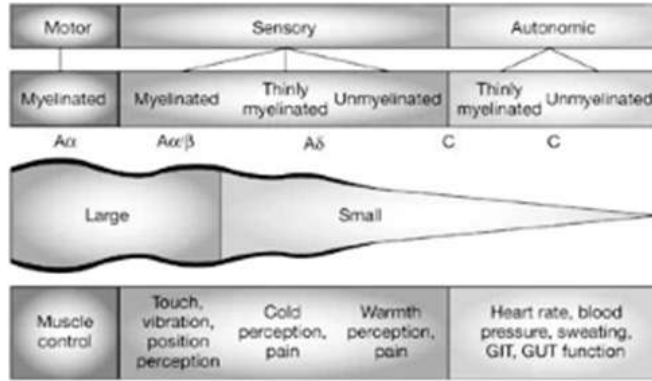
Greco C et al. Diabet Med 2017; 34(6):834-838.

AGENDA

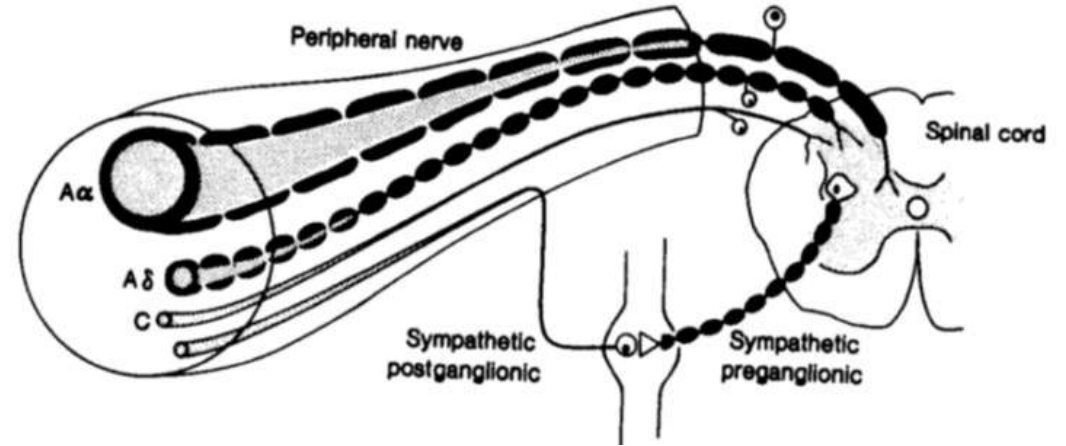
Neuropatia diabetica: (R)iconoscerla meglio e come?

- *PERCHE'?*
- *COME? Diagnostica standard*
- ***MEGLIO? ... (PRIMA)! Diagnostica innovativa***

Piccole fibre A δ e C

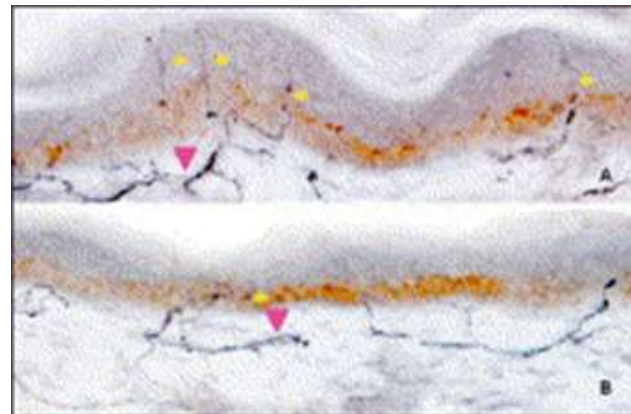


Vinik A *et al.* Nat Clin Pract Endocrinol Metab, 2006; 2(5):269-81.



Vinik AI *et al.* Front Endocrinol (Lausanne), 2015; 6:94.

Biopsia di cute



Javed S *et al.* Handb Clin Neurol, 2014; 126:275-90.

NEUROPAD

Funzione delle ghiandole sudoripare e delle fibre nervose simpatiche colinergiche post-gangliari

Il tempo richiesto per il cambio di colore è inversamente correlato all'idratazione cutanea e quindi alla funzione sudomotoria

Papanas N *et al.* Diabet Med, 2013; 30(5):525-34.

Spallone V *et al.* Diabet Med 2009; 26(7):686-92.

Papanas N *et al.* Exp Clin Endocrinol Diabetes, 2005; 113(4):195-8.



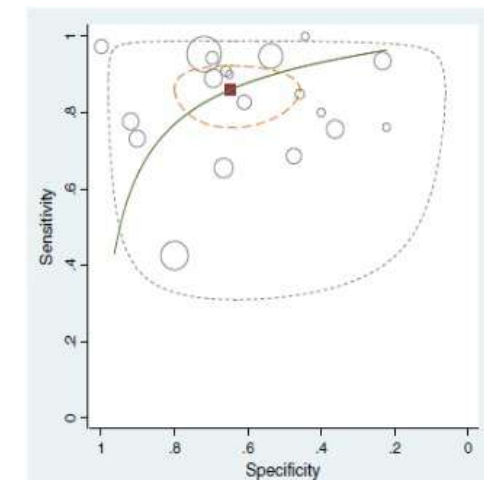
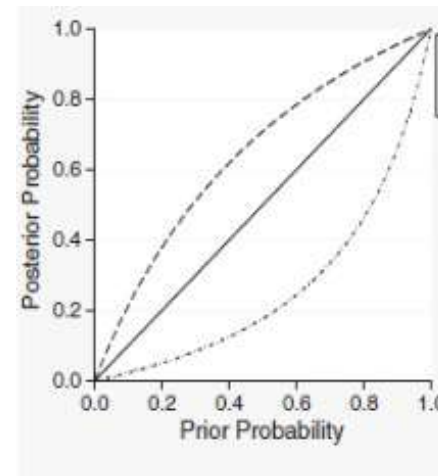
A simple plaster for screening for diabetic neuropathy:
A diagnostic test accuracy systematic review
and meta-analysis

Sensibilità 86% (95% CI 79-91)

Specificità 65% (95% CI 51-76)

LR+ 2.44

LR- 0.22



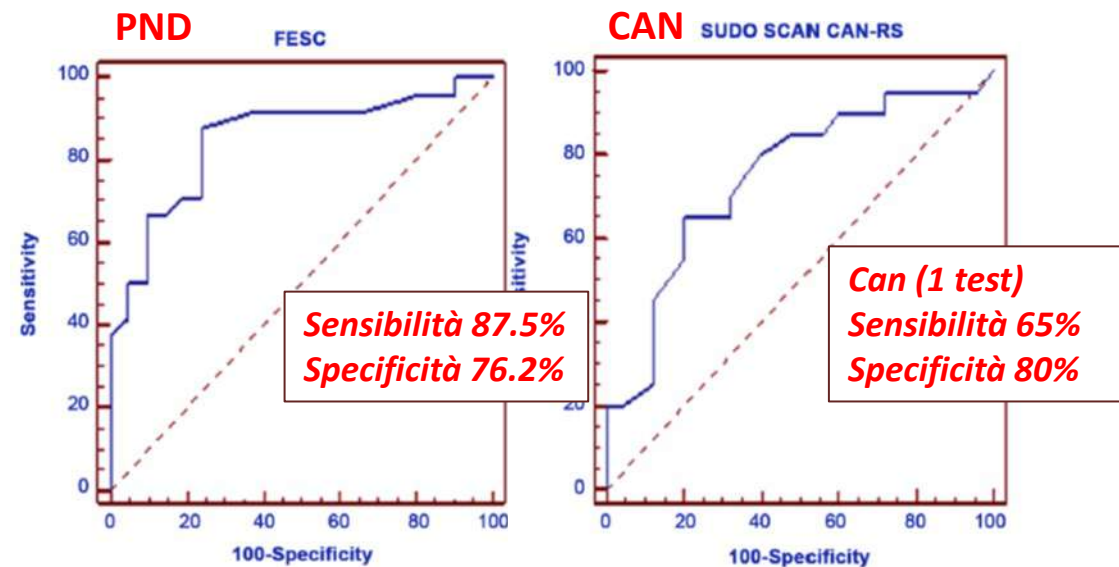
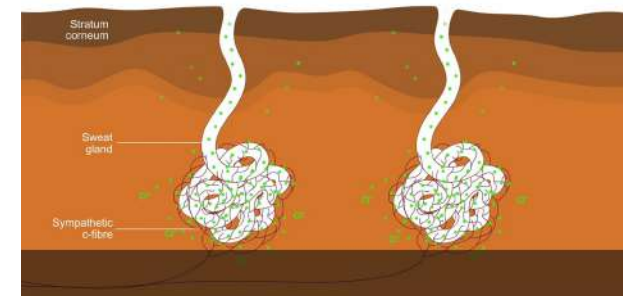
Tsapas A *et al.* Metabolism, 2014; 63(4):584-92.

SUDOSCAN: A Simple, Rapid, and Objective Method with Potential for Screening for Diabetic Peripheral Neuropathy



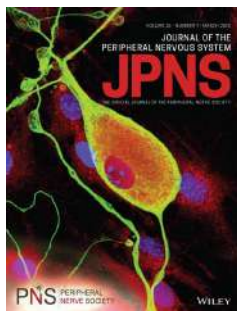
SUDOSCAN fornisce una misurazione quantitativa di funzione sudomotoria entro 3 minuti.

SUDOSCAN misura la conduttanza cutanea elettrochimica (ESC) per le mani e i piedi.



Selvarajah D *et al.* PLoS One, 2015; 10(10):e0138224.

Selvarajah D *et al.* Lancet Diabetes Endocrinol, 2019; 7(12):938-948.



The diagnostic usefulness of the combined COMPASS 31 questionnaire and electrochemical skin conductance for diabetic cardiovascular autonomic neuropathy and diabetic polyneuropathy

Cinzia D'AMATO*, Carla GRECO*, Giorgio LOMBARDO, Valentina FRATTINA, Mariagrazia CAMPO, Chiara Maria Assunta CEFALO¹, Valentina IZZO, Davide LAURO, Vincenza SPALLONE

SUDOSCAN (ESC) e [SUDOSCAN (ESC) + COMPASS 31] nella diagnosi di CAN

	Sensitivity (%)	Specificity (%)	PPV (%)	NPV (%)	LR+	LR-
CAN						
Compass 31	58 (39-77)	56 (44-68)	34 (20-48)	77 (65-89)	1.31 (0.86-2.01)	0.75 (0.46-1.24)
ESC hands/feet	78 (62-93)	64 (52-75)	46 (31-60)	88 (79-97)	2.15 (1.48-3.11)	0.35 (0.17-0.72)
Confirmed CAN						
Compass 31	75 (50-99)	56 (45-67)	20 (8-32)	94 (87-100)	1.71 (1.14-2.58)	0.44 (0.16-1.21)
ESC hands/feet	83 (62-104)	57 (46-68)	22 (10-34)	96 (91-101)	1.94 (1.36-2.77)	0.29 (0.08-1.05)

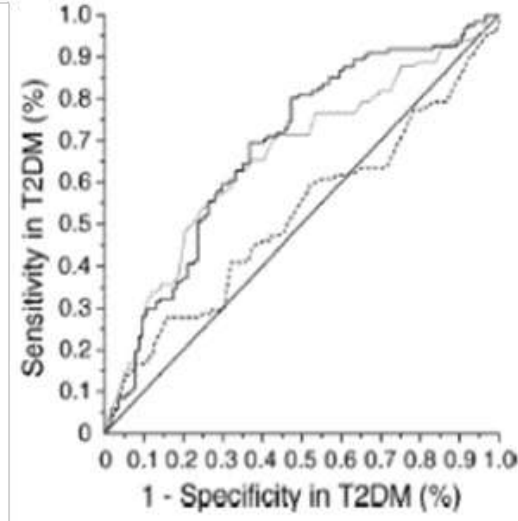
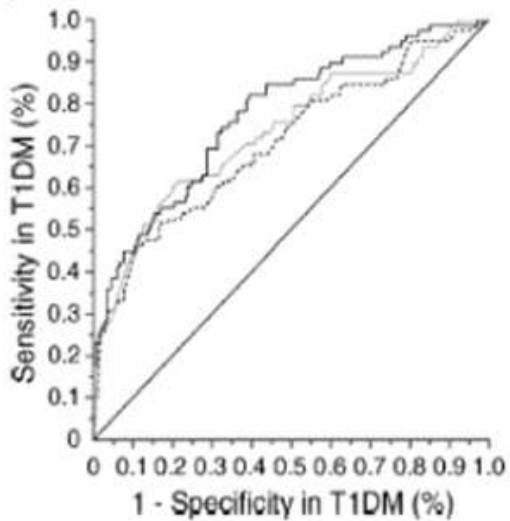
	Sensitivity (%)	Specificity (%)	PPV (%)	NPV (%)	LR+	LR-
CAN						
Compass 31+ESC	46 (27-65)	82 (72-89)	50 (30-70)	79 (70-89)	2.54 (1.31-4.90)	0.65 (0.41-0.96)
Compass 31 and/or ESC	92 (82-103)	38 (26-50)	37 (25-49)	93 (83-102)	1.49 (1.19-1.85)	0.20 (0.05-0.80)
Confirmed CAN						
Compass 31+ESC	58 (30-86)	79 (70-88)	29 (11-47)	93 (86-99)	2.74 (1.45-5.19)	0.53 (0.27-1.04)
Compass 31 and/or ESC	100 (100-100)	34 (23-44)	18 (9-28)	100 (100-100)	1.51 (1.29-1.76)	0 (0 - NaN)

ESC anormale: mani <50 μ S e piedi <70 μ S.

D'Amato C et al. J Peripher Nerv Syst, 2020; 25(1):44-53.

MICROSCOPIA CORNEALE CONFOCALE (CCM)

Corneal confocal microscopy for identification of diabetic sensorimotor polyneuropathy: a pooled multinational consortium study



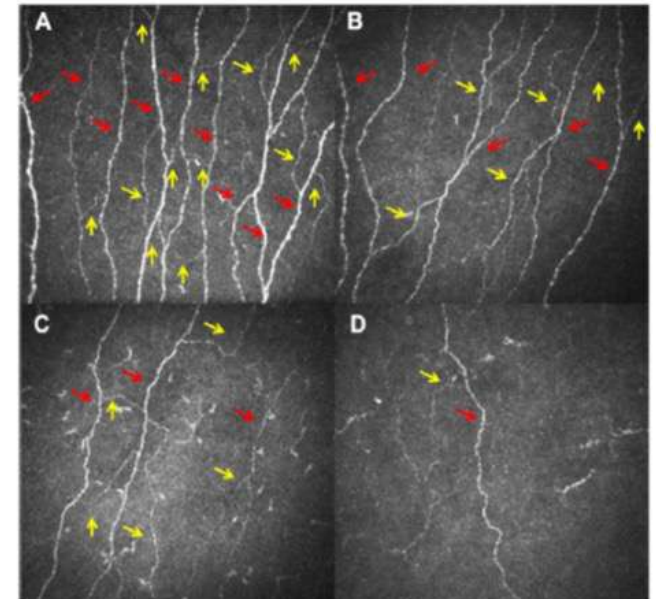
Cut off 12.5 mm/mm²
Sensibilità 73%
Specificità 69%

Cut off 12.3 mm/mm²
Sensibilità 69%
Specificità 63%

Perkins BA *et al.* Diabetologia, 2018; 61(8):1856-1861.

Correla con perdita IENF (biopsia di cute) e altre misure di funzione delle piccole fibre.

Si associa a PND, NDD e CAN.



Petropoulos IN *et al.* Clin Ther, 2021; 43(9):1457-1475.

Misura degli AGEs* cutanei sono un potenziale strumento di screening di PND e CAN



Performance diagnostica AGEs per PND e CAN

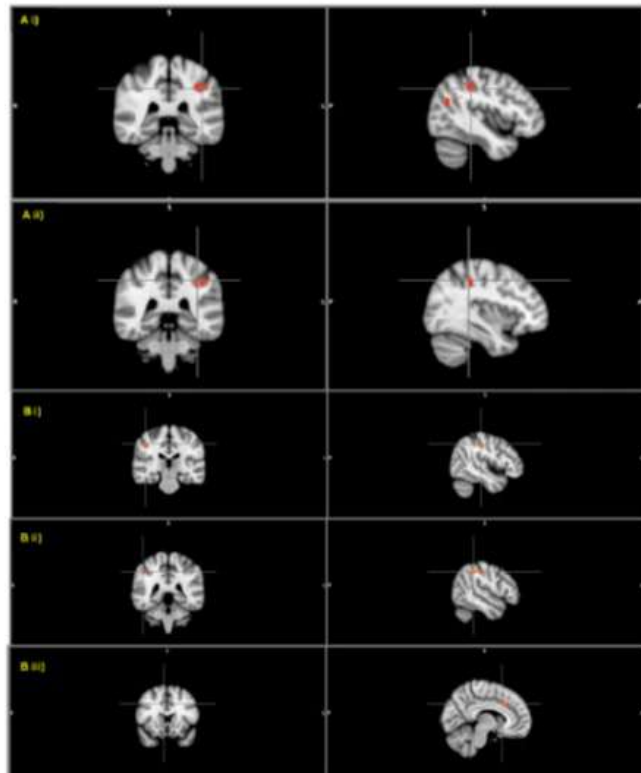
	DSPN	p value	CAN	p value
Sensitivity (%)	82.8 (70.6–91.4)		75.0 (61.1–86.0)	
Specificity (%)	55.4 (43.4–67.0)		48.7 (37.2–60.3)	
PPV (%)	59.3 (52.4–65.8)		49.4 (42.7–56.0)	
NPV (%)	80.4 (69.2–88.2)		74.5 (63.4–83.1)	
Overall agreement (%)	67.5 (58.7–75.3)		59.2 (50.3–67.8)	
Cohen's kappa	0.366	<0.001	0.218	0.007
OR (95 % CI)	5.96 (2.62–13.56)	<0.001	2.85 (1.32–6.15)	0.007

Performance AGEs per disfunzione simpatica/parasimpatica

	Sympathetic nervous system impairment	p value	Parasympathetic nervous system impairment	p value
Sensitivity (%)	75.0 (56.6–88.5)		66.7 (56.3–76.0)	
Specificity (%)	43.9 (33.9–54.3)		55.9 (37.9–72.8)	
PPV (%)	30.4 (25.1–36.3)		81.0 (74.0–86.5)	
NPV (%)	84.3 (73.9–91.1)		37.3 (28.2–47.3)	
Overall agreement (%)	51.6 (42.6–60.4)		63.8 (55.0–72.1)	
Cohen's kappa	0.126	0.058	0.194	0.021
OR (95 % CI)	2.35 (0.96–5.74)	0.058	2.53 (1.14–5.63)	0.021

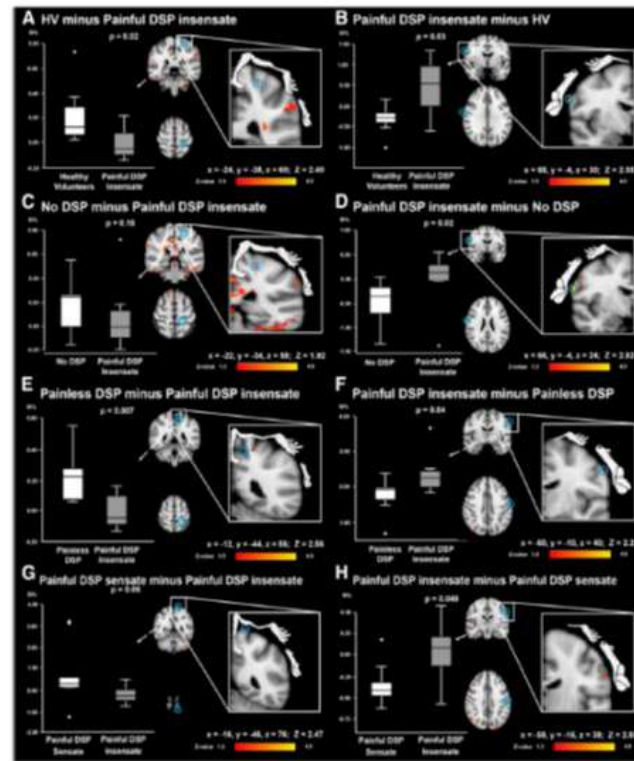
*advanced glycation end products, AGEs

Magnetic Resonance Neuroimaging Study of Brain Structural Differences in Diabetic Peripheral Neuropathy



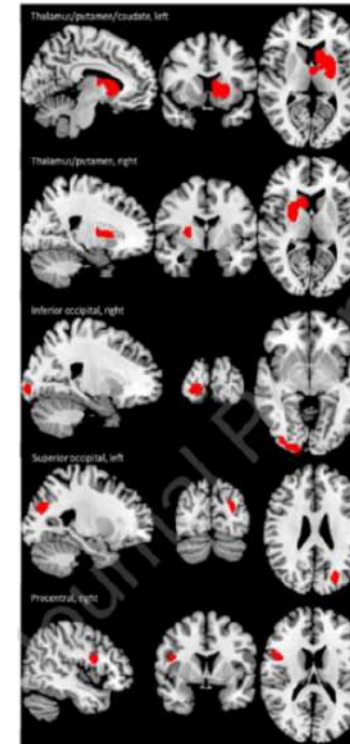
Selvarajah D *et al.* Diabetes Care, 2014.

Structural and Functional Abnormalities of the Primary Somatosensory Cortex in Diabetic Peripheral Neuropathy: A Multimodal MRI Study



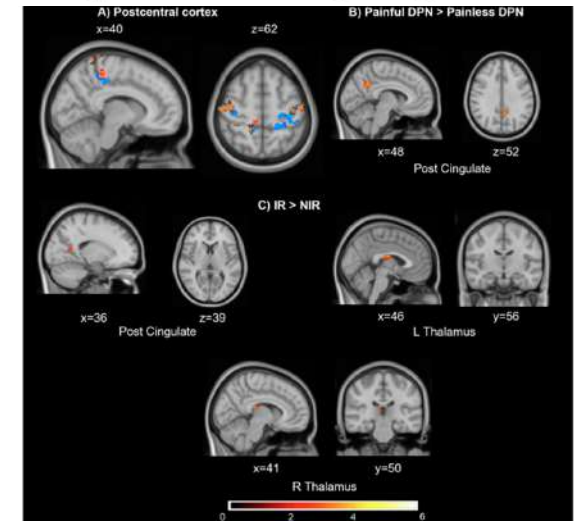
Selvarajah D *et al.* Diabetes, 2019.

Reduced Gray Matter Brain Volume and Cortical Thickness in Adults with Type 1 Diabetes and Neuropathy



Hansen TM *et al.* Neurosci Res, 2021.

Structural Brain Alterations in Key Somatosensory and Nociceptive Regions in Diabetic Peripheral Neuropathy



Selvarajah D *et al.* Diabetes Care, 2023.

GENETICA

MicroRNA genetic variations: association with type 2 diabetes

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

Acta Diabetol (2013) 50:867–872
DOI 10.1007/s00592-013-0469-7



Common polymorphisms in MIR146a, MIR128a and MIR27a genes contribute to neuropathy susceptibility in type 2 diabetes

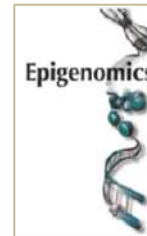
Cinzia Ciccacci · Roberto Morganti · Davide Di Fusco · Cinzia D'Amato ·
Laura Cacciotti · Carla Greco · Sara Rufini · Giuseppe Novelli · Federica Sangiuolo ·
Girolama A. Marfia · Paola Borgiani · Vincenza Spallone

Acta Diabetol (2014) 51:663–671
DOI 10.1007/s00592-014-0582-2

Association between a MIR499A polymorphism and diabetic neuropathy in type 2 diabetes

Cinzia Ciccacci ^a, Andrea Latini ^a, Carla Greco ^b, Cristina Politi ^a, Cinzia D'Amato ^b, Davide Lauro ^b,
Giuseppe Novelli ^a, Paola Borgiani ^{a,*}, Vincenza Spallone ^b

Journal of Diabetes and Its Complications 32 (2018) 11–17



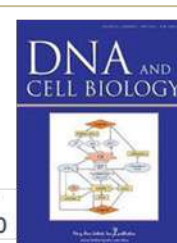
Expression study of candidate miRNAs and evaluation of their potential use as biomarkers of diabetic neuropathy

Cinzia Ciccacci^{*,1,2}, Andrea Latini², Antonella Colantuono³, Cristina Politi², Cinzia D'Amato³, Carla Greco³, Maria Elena Rinaldi³, Davide Lauro³, Giuseppe Novelli^{2,4}, Vincenza Spallone³ & Paola Borgiani²

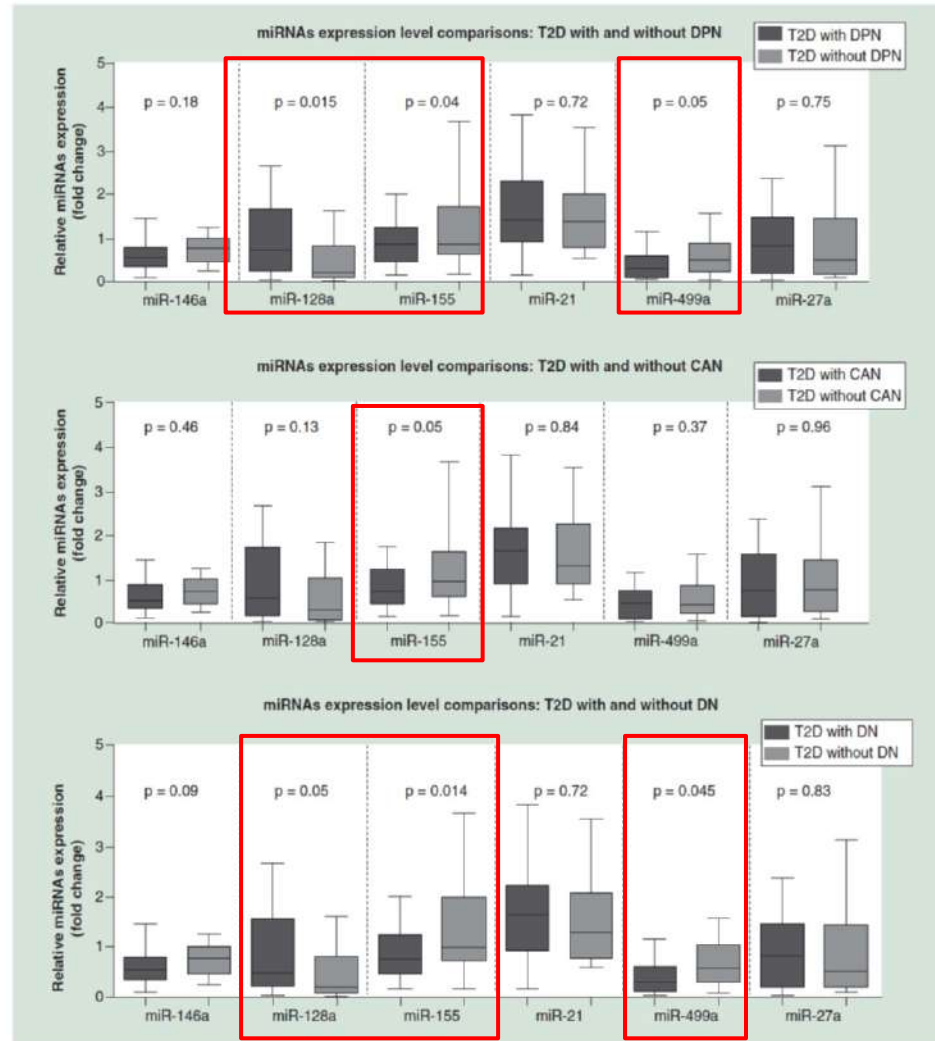
Mitochondrial DNA Copy Number in Peripheral Blood Is Reduced in Type 2 Diabetes Patients with Polyneuropathy and Associated with a MIR499A Gene Polymorphism

Andrea Latini,¹ Paola Borgiani,¹ Giada De Benedittis,¹ Cinzia D'Amato,² Carla Greco,² Davide Lauro,² Giuseppe Novelli,^{1,3} Vincenza Spallone,² and Cinzia Ciccacci^{1,4}

DNA AND CELL BIOLOGY
Volume 39, Number 8, 2020



GENETICA



Ciccacci C *et al.* Epigenomics, 2020; 12(7):575-585.

CONCLUSIONI

La neuropatia diabetica è una complicanza ad alta prevalenza, a decorrenza spesso asintomatica, che impatta fortemente sulla gestione di malattia e sulla qualità di vita.

Sottodiagnostica («Cinderella Complication»)

Lo screening della neuropatia deve avvalersi di test semplici e riproducibili che riescano ad identificare PRIMA e MEGLIO le compromissioni precoci (piccole e grandi fibre nervose).

Sono in atto tentativi di semplificazione dello screening della CAN (strumenti di valutazione rapida del danno delle piccole fibre nervose e indicatori surrogati di malattia).

GRAZIE PER L'ATTENZIONE

info: carlagreco@unimore.it



*Un ringraziamento
speciale a Nicolò.*

