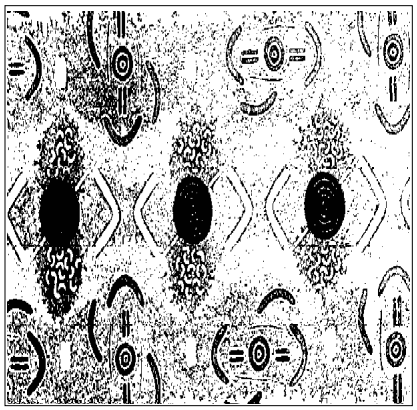
Caleidoscopio

Italiano



Ario Zilli
Tullio Biondi[1]
Michele Conte[2]

Diabete mellito e disfunzioni conoscitive

Dipartimento di Sanità Pubblica, Epidemiologia e Chimica Analitica Ambientale. Viale Morgagni, 48 - 50134 Firenze
[1]Gruppo di Studio DiaInf
[2]Dipartimento di Scienze Neurologiche e Psichiatriche Università di Firenze

99

Direttore Responsabile
Sergio Rassu

MEDICAL SYSTEMS S.P.A.

Via Rio Torbido, 40 - Genova (Italy) Tel. 010 83.401
Stampato a Genova 1996

ISTRUZIONI PER GLI AUTORI

Informazioni generali. *Caleidoscopio* pubblica lavori di carattere monografico a scopo didattico su temi di Medicina. La rivista segue i requisiti consigliati dall'*International Committee of Medical Journal Editors.* Gli Autori vengono invitati dal Direttore Responsabile. La rivista pubblica anche monografie libere, proposte direttamente dagli Autori, redatte secondo le regole della Collana.

Testo. La monografia deve essere articolata in paragrafi snelli, di rapida consultazione, completi ed allo stesso tempo chiari. I contenuti riportati devono essere stati sufficientemente confermati. E' opportuno evitare di riportare solo proprie personali opinioni dando un quadro limitato delle problematiche. La lunghezza del testo può variare dalle 60 alle 70 cartelle dattiloscritte. Si prega di dattilografare su una sola facciata del foglio formato A4 con margini di almeno 25 mm. Usare dovunque doppi spazi e numerare consecutivamente. Ogni sezione dovrebbe iniziare con una nuova pagina.

Frontespizio. Deve riportare il nome e cognome dell'Autore(i) -non più di cinque- il titolo del volume, conciso ma informativo, la Clinica o Istituto cui dovrebbe essere attribuito il lavoro, l'indirizzo, il nome e l'indirizzo dell'Autore (compreso telefono e fax) responsabile della corrispondenza.

Bibliografia. Deve essere scritta su fogli a parte secondo ordine alfabetico seguendo le abbreviazioni per le Riviste dell'Index Medicus e lo stile illustrato negli esempi:

1) Björklund B., Björklund V.: Proliferation marker concept with TPS as a model. A preliminary report. J. Nucl. Med. Allied. Sci 1990 Oct-Dec, VOL: 34 (4 Suppl), P: 203.

2 Jeffcoate S.L. e Hutchinson J.S.M. (Eds): The Endocrine Hypothalamus. London. Academic Press, 1978.

Le citazioni bibliografiche vanno individuate nel testo, nelle tabelle e nelle legende con numeri arabi tra parentesi. La Redazione è collegata on-line con le più importanti Banche Dati (Medline, Cancerlit, AIDS etc) e fornisce ogni eventuale assistenza agli Autori.

Tabelle e figure. Si consiglia una ricca documentazione iconografica esplicativa (in bianco e nero eccetto in casi particolare da concordare). Figure e tabelle devono essere numerate consecutivamente (secondo l'ordine di citazione nel testo) e separatamente; sul retro delle figure deve essere indicato l'orientamento, il nome dell'Autore ed il numero. Le figure devono essere realizzate professionalmente; è inaccettabile la riproduzione di caratteri scritti a mano libera. Lettere, numeri e simboli dovrebbero essere chiari ovunque e di dimensioni tali che, quando pubblicati, risultino ancora leggibili. Le fotografie devono essere stampe lucide, di buona qualità. Gli Autori sono responsabili di quanto riportato nel lavoro ed in particolare dell'autorizzazione alla pubblicazione di figure o altro. Titoli e spiegazioni dettagliate appartengono alle legende, non alle figure stesse.

Su fogli a parte devono essere riportate le legende per le figure e le tabelle.

Unità di misura. Per le unità di misura utilizzare il sistema metrico decimale o loro multipli e nei termini dell'International system of units (SI).

Abbreviazioni. Utilizzare solo abbreviazioni standard. Il termine completo dovrebbe precedere nel testo la sua abbreviazione, a meno che non sia un'unità di misura standard.

Presentazione della monografia. Riporre le fotografie e le diapositive in busta separata, una copia del testo e dei grafici archiviati su un dischetto da 3.5 pollici preferibilmente Macintosh, se MS-DOS il testo dovrà essere in formato RTF ed i grafici in formato PC.TIF o PC.Paintbrush.

Il dattiloscritto originale, le figure, le tabelle, il dischetto, posti in busta di carta pesante, devono essere spedite al Direttore Responsabile con una lettera di accompagnamento. L'autore dovrebbe conservare una copia a proprio uso. Dopo la valutazione espressa dal Direttore Responsabile, la decisione sulla eventuale accettazione del lavoro sarà tempestivamente comunicata all'Autore. Il Direttore responsabile deciderà sul tempo della pubblicazione e conserverà il diritto usuale di modificare lo stile del contributo; più importanti modifiche verranno eventualmente fatte in accordo con l'Autore. I manoscritti e le fotografie se non pubblicati non si restituiscono.

L'Autore riceverà le bozze di stampa per la correzione e sarà Sua cura restituirle al Direttore Responsabile entro cinque giorni, dopo averne fatto fotocopia. Le spese di stampa, ristampa e distribuzione sono a totale carico della Medical Systems che provvederà a spedire all'Autore cinquanta copie della monografia.

L'Autore della monografia cede i pieni ed esclusivi diritti sulla Sua opera alla Rivista *Caleidoscopio* con diritto di stampare, pubblicare, dare licenza a tradurre in altre lingue in Nazioni diverse rinunciando ai diritti d'Autore.

Tutta la corrispondenza deve essere indirizzata al Direttore Responsabile al seguente indirizzo:

Dott. Sergio Rassu
Via Pietro Nenni, 6
07100 Sassari

Editoriale

Abbiamo già avuto modo di apprezzare l'opera del prof. Zilli in questa collana (v. Caleidoscopio 28: Il paziente terminale e Caleidoscopio 68: Il piede diabetico) e pubblichiamo volentieri questo lavoro che, come i precedenti, affronta un tema spesso trascurato ma estremamente importante.

Infatti, pur senza voler entrare nelle discussioni legate agli standard utilizzati, alla popolazione studiata, alle fasce di età ed altre variabili si calcola abbia una prevalenza dell'1-2% di cui un quarto insulino dipendente.

L'interesse poi per questi aspetti è in continua ascesa. Numerosi studi hanno dimostrato l'importanza delle alterazioni cognitive in corso di diabete mellito e, anche grazie a tecniche sempre più sofisticate come la Risonanza Magnetica Nucleare, è stata del tutto recentemente messa in evidenza la presenza di lacune asintomatiche in in una elevata percentuale di pazienti diabetici studiati (65 su 118) pari al 55% della popolazione studiata. Questi stessi studi hanno dimostrato come queste alterazioni, sebbene asintomatiche, si correlano con alterazioni dei test specifici cognitivi e lacune multiple si correlano con alterazioni delle capacità cognitive.

Il volume si articola in modo equilibrato analizzando le basi fisiopatologiche (alterazioni metaboliche, vascolari, di barriera ematoencefalica e fattori psicosociali) per poi visitare i mezzi di indagine oggi disponibili (Elettroencefalogramma, potenziali evocati, Risonanza Magnetica Nucleare). Sono tanti comunque gli aspetti di cui viene gettato il seme della curiosità: dal fenomeno dell'ipoglicemia e del suo ruolo, alle relazioni con l'invecchiamento, dallo sviluppo mentale nel bambino alla encefalopatia diabetica primitica.

Si tratta quindi di un volume di sicuro interesse non solo per quelli che lavorano nel settore ma anche per coloro che sono sensibili alle sollecitazioni della conoscenza.

Il Prof. Zilli si è laureato in Medicina e Chirurgia a Firenze è stato quindi assistente della Clinica Medica Generale dell'Università di Firenze e quindi assistente ordinario presso l'Istituto di Gerontologia e Geriatria dell'Universita di Firenze. Specializzato a Firenze in Cardiologia, Malattie Reumatiche ed in Fisiochinesiterapia, ha conseguito la libera docenza in Medicina sociale, in Gerontologia e geriatria ed in Clinica Medica Generale.

Professore incaricato stabilizzato, è diventato professore di ruolo in "Medicina fisica e Riabilitazione" presso la facoltà di Medicina e Chirurgia dell'Universita degli Studi di Firenze. Attualmente fa parte del Dipartimento di Sanità Pubblica, Epidemiologia e Chimica Analitica Ambientale dell'Università di Firenze.

In tutti questi anni il prof. Zilli ha contribuito in maniera significativa alla ricerca, è stato relatore a numerosi congressi nazionali e internazionali, autore di oltre 180 pubblicazioni scientifiche (in italiano, in inglese, in francese, in tedesco e in russo) su riviste italiane e straniere ha spaziato su argomenti relativi a malattie di carattere internistico, cardiologico, gerontologico e riabilitativo.

In questi ultimi anni il prof.Zilli si è interessato del diabete mellito e le monografie che abbiamo pubblicato sono la sintesi di questi interessi.

Il dott. Tullio Biondi, laureato in Medicina e Chirurgia e specializzato in Gerontologia e Geriatria all'Università di Firenze, lavora come assistente medico alla Casa di Cura "I glicini" di Firenze. Il dott. Biondi si interessa di Diabete Mellito e delle sue complicanze croniche, in particolare dei problemi legati al "piede diabetico" sul quale - insieme al Prof. Zilli - ha già pubblicato una monografia. Si interessa di informatica in campo medico, ed è consulente medico-informatico presso il Gruppo di Studio DiaInf, di cui è anche segretario e redattore del bollettino interno.

Il Dr. Michele Conte laureato a Firenze proprio con una tesi sperimentale clinica su "Le disfunzioni conoscitive nel diabete mellito e nell'ipertensione arteriosa", frequenta attualmente il Dipartimento di Scienze Neurologiche e Psichiatriche dell'Università di Firenze. Ha partecipato con contributi personali sulle disfunzioni conoscitive nelle malattie interne a convegni nazionali e regionali di gerontologia, psichiatria e diabetologia.

Sergio Rassu

Prefazione

Nella nostra popolazione il diabete mellito è la più importante malattia metabolica per la sua elevata incidenza e per le molteplici complicazioni che possono colpire tessuti ed organi di tutto l'organismo e prima o poi manifestarsi in tutti i pazienti anche se in modo e grado diverso. Alcune complicazioni sono state ben studiate sia sul piano epidemiologico-clinico sia nei loro meccanismi etiopatogenetici a livello biomolecolare intracellulare. Ad esempio per la neuropatia periferica si veda la recente sintesi di Greene et al. (1992) e per la vasculopatia quella di Ruderman et al. (1992).

Nonostante i molteplici centri di ricerca e le numerose pubblicazioni su libri e riviste il sistema nervoso centrale non ha ricevuto fino ad oggi quell'attenzione che invece richiede essendo l'organo più importante per il nostro organismo.

Infatti manuali di medicina interna ed anche di endocrinologia descrivono ampiamente le complicazioni macrovascolari e quindi anche quelle cerebrali, legate o meno all'ipertensione arteriosa, le complicazioni microvascolari e quindi la retinopatia, le complicazioni connettivali e quindi anche il problema della cataratta; per quanto riguarda il sistema nervoso ci si limita alla neuropatia periferica. Il sistema nervoso centrale è quindi comunemente studiato in quanto sede frequente di complicazioni macrovascolari, ma poco ricordato come possibile sede di sofferenza primitiva dovuta al diabete mellito.

In realtà la letteratura degli ultimi venti anni si è molto arricchita di indagini sperimentali e cliniche sulla sofferenza del SNC (sistema nervoso centrale) in corso di DM (diabete mellito); ma si tratta di singoli studiosi e gruppi di ricerca. Tale fenomeno è probabilmente legato alla difficoltà dei metodi di studio. Nell'animale pur essendo necessaria una competenza specifica lo studioso può oggi valutare la sofferenza di singoli componenti (microvasi della barriera ematoencefalica, glia, neuroni); nell'uomo l'indagine è molto più difficile e si ricorre, in genere, a metodi indiretti e non invasivi.

Da noi, in Italia, esistono pochi gruppi di ricerca che fondamentalmente hanno studiato sul piano clinico due fenomeni: studio dei potenziali elettrici evocati e analisi psicometrica dei pazienti diabetici.

Ci è parso quindi interessante esaminare quanto oggi conosciamo sulla sofferenza del SNC dovuta al diabete mellito e iniziare una ricerca sull'argomento con i mezzi a nostra disposizione.

Encefalo e diabete mellito

L'encefalo è uno degli organi più attivi dal punto di vista metabolico; infatti le funzioni neuronali subcellulari, i processi anabolici e catabolici, il trasporto attivo di molecole e di joni, il mantenimento del potenziale di membrana sono processi che richiedono molta energia ottenuta dall'encefalo quasi esclusivamente dal metabolismo del glucosio. La glicolisi (vedi figura 1) si effettua dapprima - a livello citoplasmatico - nel ciclo dell'acido citrico con la trasformazione del glucosio in piruvato (formazione di 2 molecole di ATP); quindi il piruvato - a livello dei mitocondri - viene ossidato a CO_2 e H_2O (formazione di 36 molecole di ATP). I metaboliti del glucosio servono anche da precursori per la biosintesi dell'acetilcolina e dei neurotrasmettitori aminoacidici (Morris e Ferrendelli, 1990). I neuroni hanno scarsa riserva di glicogeno e ridotta capacità di utilizzare altri substrati (corpi chetonici), che però non sono in grado di fornire energia che per un modesto periodo di tempo. Quindi i normali processi biochimici neuronali dipendono da un'apporto costante e abbondante di ossigeno e di glucosio. Il mantenimento della glicemia plasmatica entro limiti ristretti è essenziale per la salute e la sopravvivenza dell'individuo (Cryer, 1992). A digiuno al mattino i valori glicemici oscillano fra 4,2 e 6,4 mmol/l (75-115 mg/dl).

Diabete mellito e sistema nervoso

Il diabete mellito (DM) è una malattia del metabolismo che si accompagna ad alterazioni dapprima funzionali e successivamente strutturali di tutti gli organi e sistemi (Mooradian, 1988). Il DM interferisce su molteplici aspetti del metabolismo intracellulare glicidico, lipidico, protidico e minerale. Questo avviene anche a livello encefalico (vasi, glia, neuroni). I rapporti fra SNC e DM sono molto stretti ed importanti. I neuroni e la glia sono considerati insulino-indipendenti e risentono delle profonde alterazioni metaboliche che caratterizzano il DM. La sofferenza dei tessuti è primitivamente dovuta all'iperglicemia cronica che si accompagna ad un'insufficiente utilizzazione di glucosio intracellulare con carenza energetica.

Nel DM dobbiamo distinguere manifestazioni cliniche di tipo acuto e di tipo cronico. Per quanto riguarda i quadri acuti abbiamo da una parte il coma diabetico chetoacidosico e dall'altro l'ipoglicemia e il coma ipoglicemico: ambedue i quadri si accompagnano ad un interessamento delle facoltà cognitive e dello stato di coscienza dell'individuo. Le manifestazioni cliniche di tipo cronico del DM costituiscono gravi complicazioni invalidanti e sono oggetto di valutazione e di ricerca; esse riguardano tessuti vasali (vedi la microangiopatia e la macroangiopatia diabetica), determinati tessuti nervosi (vedi la neuropatia somatica periferica, la neuropatia vegetativa), ed altri ancora. La sofferenza di ogni tessuto varia a seconda dell'indipendenza insulinica o delle ripercussioni dismetaboliche legate all'eccesso di glucosio e dei suoi metaboliti. Mentre la neuropatia periferica è complicazione ben studiata e costantemente valutata in ogni paziente diabetico, la neuropatia centrale e le disfunzioni ad essa conseguenti non ricevono adeguata attenzione dai clinici e dai ricercatori. E' vero che un esame

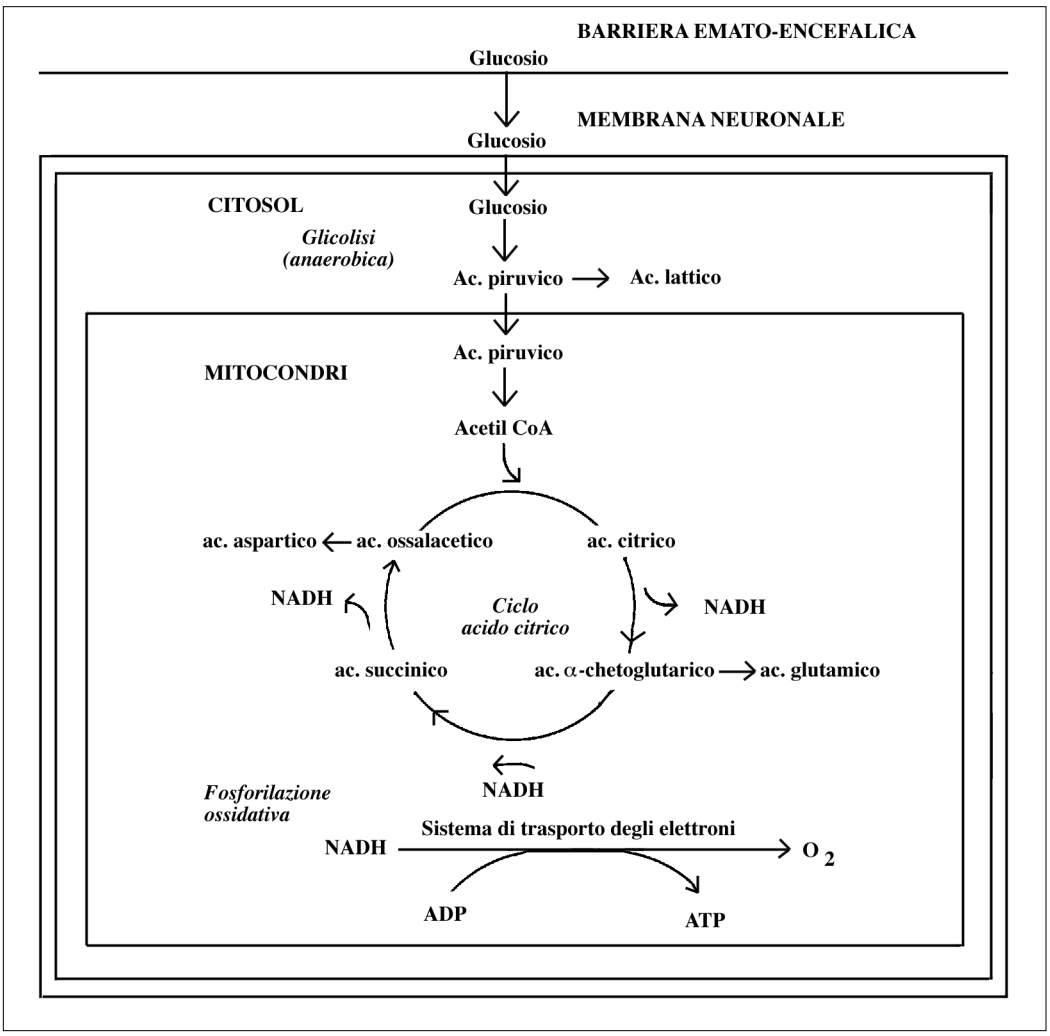


Figura 1. Metabolismo del glucosio. Il glucosio passa la barriera ematoencefalica e la membrana neuronale. Nel citosol viene trasformato in ac. piruvico. Quindi per glicolisi anaerobica viene metabolizzato ad acido lattico o passa all'interno del mitocondrio dove subisce le trasformazioni riassunte nella figura. Acetil CoA= acetilcoenzimaA; NADH= nicotamide-adenin-dinucleotide; O_2=ossigeno; ADP=adenosin-difosfato; ATP= adenosintrifosfato.

neurologico accurato comprende anche le funzioni del SNC, ma eventuali alterazioni riscontrate vengono di norma attribuite alle frequenti complicazioni vascolari cerebrali che caratterizzano il DM; si attribuisce cioè ogni sofferenza del SNC all'arteriosclerosi o all'arteriopatia dovuta all'ipertensione arteriosa facilitata dal DM. Probabilmente tale scarso interesse per una sofferenza primitiva diabetica del SNC è condizionata dalla difficoltà dei mezzi di valutazione clinica e neurofisiologica.

In realtà il SNC può essere interessato nel DM per molteplici cause (vedi tabella 1).

Fondamentalmente possiamo distinguere (Mooradian, 1988) cause di natura metabolica, cause di natura vasale, e cause di natura diversa.

La sofferenza encefalica dovuta all'iperglicemia eccessiva e all'iperosmolarità ad essa conseguente può essere così grave da determinare il coma cerebrale. Ben note sono le ripercussioni psicologiche e neuroendocrine dovute allo stato ipoglicemico che in genere è di ordine iatrogeno e può raggiungere anch'esso la condizione di coma.

a) cause metaboliche	1) iperglicemia / iperosmolarità 2) ipoglicemie 3) chetosi 4) acidosi 5) ipossia 6) alterazioni elettrolitiche 7) modificazioni neurochimiche
b) cause vascolari	1) aterosclerosi ed ictus 2) alterata funzione della barriera ematoencefalica 3) microangiopatia
c) cause di natura diversa	1) neuropatia somatica periferica e vegetativa 2) ipertensione arteriosa 3) insufficienza renale 4) disfunzioni visive

Tabella 1. Le molteplici cause di sofferenza del SNC in corso di diabete mellito.

L'encefalo può risentire di altre modificazioni biologiche legate al DM: chetosi, acidosi, alterazioni elettrolitiche, modificazioni neurochimiche intracellulari. Le cause vasali di sofferenza cerebrale sono di tipo diverso; alcune come l'arterosclerosi arteriosa e l'arteriopatia ipertensiva comportano una maggiore frequenza e una maggiore gravità di ischemia e di ictus. Nel paziente diabetico la sofferenza della retina - organo che deriva dal tubo neurale - è ben nota e studiata. Le alterazioni della barriera ematoencefalica (BEE) dovute al DM sono state indagate soprattutto nell'animale. Le modificazioni del flusso ematico cerebrale sono state studiate nell'animale e nell'uomo. La microangiopatia encefalica diabetica è stata ricercata nell'animale e molto meno frequentemente nell'uomo. Il SNC può risentire indirettamente di altre modificazioni legate al DM. L'ipertensione arteriosa è facilitata dalla malattia diabetica; ed ha come organo bersaglio il SNC. Così la presenza di neuropatia somatica periferica e di neuropatia vegetativa può interferire sulle funzioni cerebrali. Ricordiamo ancora l'insufficienza renale, che è frequente complicanza del DM, e determina prima o poi una sofferenza encefalica.

Accanto a questa molteplicità di sofferenze del SNC legate al DM esiste il problema di un eventuale patologia primitiva dell'encefalo legata alla malattia stessa. Alcuni Autori (Dejgaard et al., 1990) hanno parlato infatti di *encefalopatia diabetica primitiva*.

Discuteremo nei successivi capitoli la molteplicità delle sofferenze del SNC in corso a DM, la diversità delle disfunzioni conoscitive conseguenti e la possibilità che alcune di esse possano essere attribuite ad una primitiva encefalopatia diabetica.

Basi metaboliche delle complicanze del diabete mellito

Il diabete mellito determina inizialmente complicanze funzionali reversibili e successivamente lesioni anatomiche irreversibili; tutto questo si verifica in modo e in grado diverso da tessuto a tessuto, da organo ad organo e da paziente a paziente (vedi tabella 2). La carenza di insulina o la sua inefficacia di azione e l'iperglicemia che ne deriva determinano a livello cellulare alterazioni metaboliche complesse che possono essere legate ora al primo fenomeno ora al secondo in rapporto al tessuto e all'organo interessato.

I meccanismi patogenetici della microangiopatia (Ruderman et al., 1992) e della neuropatia (Greene et al., 1992) appaiono collegati per molteplici aspetti (Williamson et al., 1993) e ci sembra quindi giustificato descrivere in un unico capitolo le alterazioni metaboliche che sono osservate in corso di DM anche se determinati fenomeni possono avere maggior importanza nei singoli tessuti ed organi.

Fondamentalmente il DM determina alterazioni tissutali attraverso quattro possibili meccanismi (tabella 3) (Belfiore et al., 1992): a)la via dei polioli; b)alcune vie del glucosio 6 fosfato; c)il metabolismo delle proteine e delle glicoproteine; d)la glicazione non enzimatica delle macromolecole.

La via dei polioli

Quando il glucosio entra nella cellula può essere attaccato da due enzimi: l'esochinasi possiede alta affinità per il glucosio, lavora al massimo della sua potenzialità ed è satura già a concentrazioni fisiologiche di glucosio; l'*aldoso- reduttasi* ha scarsa affinità per il glucosio, lo trasforma in sorbitolo (è questa la cosiddetta via breve dei polioli -figura 2- che aumenta di attività con l'aumento del glucosio nel mezzo ambiente). L'esochinasi è indipendente dalla concentrazione del glucosio, mentre l'aldoso reduttasi ne dipende. In condizioni fisiologiche, con basse concentrazioni di glucosio la via dei polioli metabolizza una quota modesta di glucosio; quando la concentrazione di glucosio aumenta, come nel DM, la via dei polioli diventa importante. Una volta si riteneva (Gabbay, 1973 e Clements, 1979) che il sorbitolo si accumulasse determinando un effetto osmotico. Oggi è stato dimostrato che nella maggior parte dei tessuti, come il nervo periferico (Clements, 1979) e la retina (Mc Gregor et al., 1984) il sorbitolo si accumula in quantità micromolari e non può esercitare un effetto osmotico. Si ritiene invece (Belfiore et al., 1992) che, essendo l'esochinasi e l'aldoso-reduttasi delle deidrogenasi, come effetto della loro azione si determina un'alterazione dell'equilibrio delle coppie NADP - NADPH E NAD - NADH. L'alterata attività dell'aldoso-reduttasi causa un aumento del NADP e una diminuzione del NADPH; di conseguenza si verifica un incremento della via dei pentosi fosfati e una diminuzione del glutatione ridotto (GSH); tutto ciò riduce l' attività della Na-K-ATPasi. Riducendosi la pompa del sodio si determina un accumulo intracellulare di sodio che può causare un effetto osmotico. Poichè nella cellula la captazione di diversi composti è legata all'attività della Na-K-ATPasi si

PRIMA FASE:
l'iperglicemia determina alterazioni metaboliche acute reversibili
aumentata attività della via dei polioli
alterato equilibrio ossidoriduttivo dei nucleotidi piridinici
diminuzione del contenuto di mioinositolo
aumentata sintesi di DAG
aumentata attivazione della protein chinasi C
aumentata produzione di EGP
aumentata produzione di radicali liberi (derivati dagli EGP)

SECONDA FASE:
l'iperglicemia determina modificazioni cumulative e formazone di macromolecole stabili
aumentata formazione di prodotti AGE nelle componenti della matrice extracellulare
aumentata formazione di prodotti AGE a livello degli acidi mucleici e delle nucleoproteine
alterata struttura tridimensionale della membrana basale e del collageno
alterata capacità di legarsi (legami crociati)
aumentato tasso di mutazioni geniche (nei procarioti)

Tabella 2. Alterazioni biomolecolari nelle complicanze croniche del diabete mellito. DAG: diacilglicerolo; EGP: early glycosylation products; AGE: advanced glycosilation end-products.

A) Via dei polioli
B) Alcune vie del glucosio-6-fosfato
C) Metabolismo delle proteine e delle glicoproteine
D) glicazione non enzimatica delle macromolecole

Tabella 3. Le vie metaboliche alterate come causa delle complicanze croniche del diabete mellito.

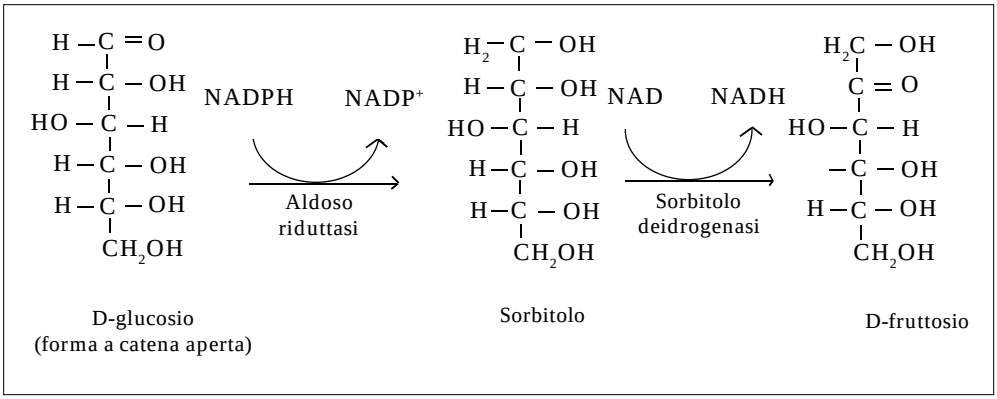


Figura 2. La via dei pilioli.

verifica un ridotto assorbimento di metaboliti importanti quali alcuni aminoacidi e il mioinositolo. La ridotta quantità intracellulare di mionositolo (figura 3) a sua volta riduce la concentrazione dei fosfoinositidi che contengono inositolo e l'attività della ATPasi. Tale fenomeno può essere in rapporto ad una alterazione della membrana cellulare, dove l'ATPasi è collocata, o a una ridotta formazione di diacilglicerolo (DAG) per via degradativa (Belfiore et al 1992). Il DAG è un attivatore della protein-chinasi C (KPC): questo enzima sarebbe ipoattivo nel DM e ridurrebbe ulteriormente la capatazione di mionositolo; si costituisce, così, un vero e proprio circolo vizioso (Belfiore et al., 1992).

E' stata proposta un'altra ipotesi del tutto opposta (King et al., 1990; Lee et al., 1989; Wolf et al., 1991): la riduzione del NAD e l'aumentata disponibilità del NADH modificano il metabolismo glicolitico a livello dei triosi-fosfati facilitando la formazione del glicerofosfato; questo aumenterebbe la produzione di DAG e quindi di PKC iperattivando la ATPasi. Lo spostamento verso sinistra dell'equilibrio NADH-NAD causato dall'iperattività della via dei polioli come si verifica nel DM, è simile a ciò che avviene nell'ipossia (Baynes, 1991; Williamson et al., 1993).

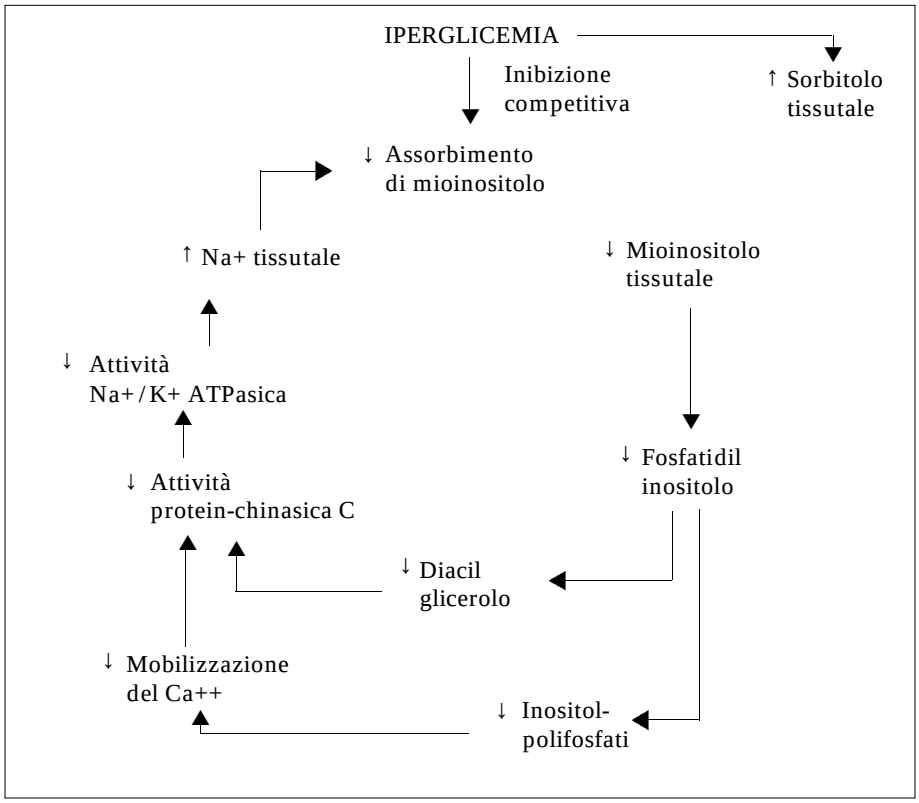


Figura 3. La deplezione di mioinositolo come causa di sofferenza del nervo periferico (modificato da Mullarkey e Brownlee, 1991, con il permesso degli Autori e dell' Editore).

Il contrasto tra le due ipotesi (aumento o riduzione della produzione di DAG e ipo- o iper-attività della PKC) può essere spiegato con due ordini di dati (Belfiore et al., 1992): le alterazioni metaboliche possono essere diverse a livello dei vari tessuti e quindi in alcuni di essi si può osservare iperattività (ad esempio corticale del rene), in altri ipoattività (ad esempio nervo periferico); i due aspetti metabolici (DAG e PKC) possono essere diversi nel decorso del DM: nella fase acuta a seguito dell'iperglicemia si avrebbe carenza di mioinositolo e riduzione dell'attività della ATPasi; con il cronicizzarsi del DM prevarebbe l'effetto a livello della glicolisi con un aumento del DAG e della PKC e iperattività della ATPasi.

Vie del glucosio 6-fosfato

La fosforilazione dl glucosio in glucosio 6-fosfato è catalizzata dall'esochinasi e si svolge alla massima velocità già a concentrazioni basse di glucosio nella maggior parte dei tessuti (ad eccezione del fegato e delle insule). Recentemente Belfiore et al. (1990) hanno dimostrato nei capillari di anguilla un'attività simil-glucochinasica che fosforilizza il glucosio in maniera indipendente dalla sua concentrazione; ciò potrebbe avvenire in vivo e determinare a livello dei capillari la *superutilizzazione di glucosio*; questo è considerato un meccanismo favorente lo sviluppo della microangiopatia(Sochar et al., 1979; Belfiore et al., 1989).

Il DM comporta la variazione di alcuni enzimi chiave responsabili di importanti fasi metaboliche dell'utilizzazione del glucosio e della sintesi o della degradazione di alcuni composto strutturali della membrana basale dei capillari, quali le glicoproteine e i proteoglicani. Le variazioni in più o in meno di tali enzimi nei diversi tessuti possono spiegare le alterazioni funzionali o strutturali di questi.

Metabolismo delle proteine e delle glicoproteine

L'aumento del livello di proteine enzimatiche che si osserva nel rene del ratto diabetico può essere dovuto ad una stimolazione della loro sintesi o ad una ridotta degradazione o ad ambedue i fenomeni. Esistono osservazioni sperimentali che suffragano l'una e l'altra ipotesi.

Il glucosio a concentrazioni fisiologiche è capace di stimolare in vitro la sintesi proteica nel tessuto renale e nella retina (Belfiore, Iannello et al., 1990). Questo potrebbe spiegare l'aumentata sintesi proteica a livello della membrana basale.

D'altro lato nel rene del ratto diabetico è stata anche osservata una diminuita attività di alcuni enzimi catalitici d'origine lisosomiale (Reddi, 1978) o d'altro tipo. Ciò suggerisce l'ipotesi (Belfiore, Iannello et al., 1992) che nei tessuti insulino-insensibili sede delle complicanze diabetiche si avrebbe una tendenza ad un ridotto catabolismo proteico soprattutto a livello della componente protidica e glicidica della membrana basale. Da una parte l'aumento della sintesi proteica di altre macromolecole (glicogeno, glicoproteine) e dall'altra la ridotta atività degli enzimi catalitici condizionerebbe una risposta anabolica al DM (Belfiore et al., 1990) documentata ad esempio dall'ipertrofia renale del ratto diabetico (Seyer et al., 1977).

La glicazione non enzimatica

La glicazione non enzimatica è un processo di condensazione (non enzimatica) fra glucosio e gruppi aminici liberi di molecole proteiche; si formano cioè dei composti aldiminici labili (base di Schiff) che con un rimodellamento intramolecolare (detto di Amadori) conducono a composti chetoaminici stabili: la fruttosoidrossilisina e la fruttosolisina. I due composti possono dar origine a tutta una serie di reazioni (detta di Maillard) e alla formazione da una parte di composti fluorescenti come la pentosidina e dall'altra di prodotti ossidati come la carbossimetilisina e la carbossimetilidrossilisina. Queste tre sostanze sono dovute a processi di autoossidazione per la presenza di radicali liberi che derivano da perossidi di idrogeno, chetoaldeidi attive e metalli (figura 4).

I prodotti iniziali della glicazione non enzimatica vengono indicati con EGP (dall'inglese *early glycated products*). La formazione eccessiva di EGP può alterare molteplici funzioni tissutali strettamente correlate alle complicazioni diabetiche; per esempio l'assorbimento delle LDL (Witzum et al., 1982) o la produzione di radicali liberi (Gillery et al., 1988).

A loro volta le proteine glicosilate possono autoossidarsi e produrre così radicali liberi che contribuiscono alla formazione di legami incrociati e al danno cellulare di altro tipo. I due fattori che condizionano *in vivo* (Mullarkey e Brownlee, 1991) la formazione di prodotti EGP sono la concentrazione del glucosio e la durata di esposizione al glucosio. Quando aumenta la concentrazione del glucosio per un'azione di massa aumentano anche i prodotti EGP e il loro livello di equilibrio. Un possibile fattore che si oppone a questo processo può essere la via di degradazione recentemente descritta (Ahmed et al., 1986): attraverso un'ossidazione e legami peptidici si arriva alla formazione di carbossimetillisina e di acido eritronico. La variabilità genetica nella regolazione di tali vie metaboliche può contribuire alla suscettibilità individuale dei danni tissutali dovuti all'iperglicemia (Mullarkey e Brownlee, 1991).

Mentre nelle proteine a breve emivita, come l'emoglobina, il processo di glicazione si ferma alla fase EGP, le proteine a lunga emivita come quelle del collageno e della mielina vanno incontro ad ulteriori e complesse modificazioni con la formazione dei prodotti avanzati di glicazione detti AGE (*advanced glycosilation endo-products*). Questi sono stabili, si accumulano nei tessuti, non si modificano alla correzione dell'iperglicemia e mediante legami incrociati da una parte si condensano fra loro e dall'altra si legano con i gruppi aminici di altre proteine e dei nucleotidi; si hanno, di conseguenza, danni funzionali e strutturali della matrice extracellulare dei recettori specifici cellulari, degli acidi nucleici e delle nucleoproteine.

La glicazione proteina non enzimatica determina dapprima l'intrappolamento di proteine plasmatiche, una riduzione del rinnovo proteico, un aumento della sintesi di glicoproteine nonchè della permeabilità vasale.

Anche l'endotelio ne soffre, per cui l'albumina glicata viene internalizzata. I macrofagi con specifici recettori reagiscono con i prodotti AGE e secernono leuchine come IL-1 o il TNF che stimolano la proliferazione cellulare e la sintesi di matrice extracellulare.

A livello del nervo periferico la glicazione interessa anche la mielina che si modifica e può legare immunoglobuline e quindi essere così fagocitata dai macrofagi: è questo il

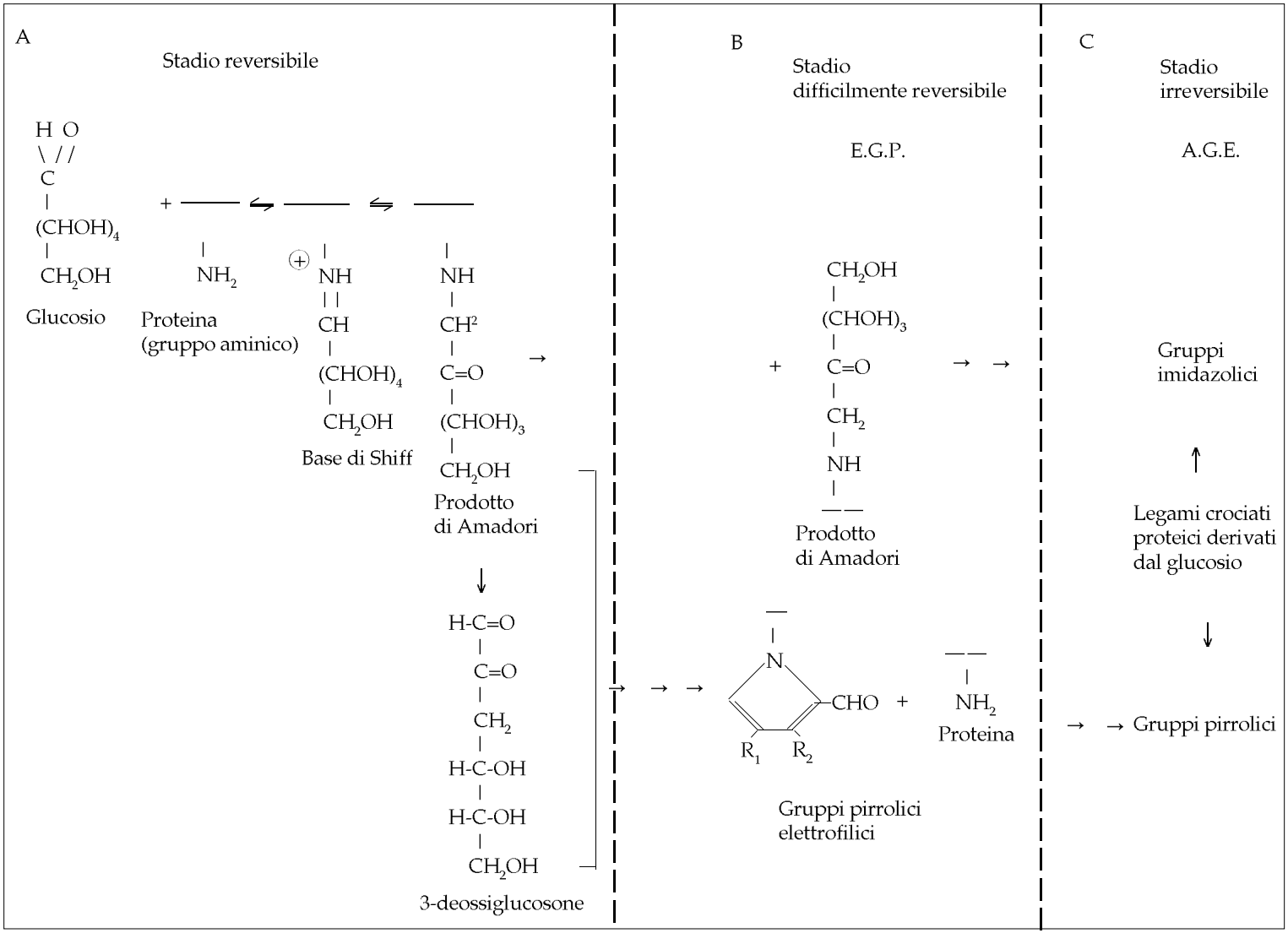


Figura 4: I tre stadi della glicosilazione non enzimatica tissutale; a) stadio dei composti reversibili b) stadio degli E.G.P., dall' inglese early glycosilation products, prodotti difficilmente reversibili c) stadio degli A.G.P., dall' inglese, advanced glycosilation end-products, prodotti completamente irreversibili.

tipico quadro della demielinizzazione segmentaria della neuropatia periferica diabetica. Il processo di glicazione non enzimatica colpisce anche un'altra proteina del nervo periferico: la tubulina che è indispensabile per la formazione delle strutture microtubulari caratteristiche degli assoni dei nervi periferici.

I prodotti AGE a livello del nucleo cellulare determinano legami incrociati con i gruppi aminici dei nucleotidi del DNA. A livello vasale possono modificare le funzioni cellulari con gravi ripercussioni: a dimostrazione di questo ricordiamo, ad esempio, la caduta precoce di periciti nei capillari retinici e la trasformazione dei geni nelle cellule delle placche aterosclerotiche coronariche.

La perfusione cerebrale nel diabete mellito

La perfusione cerebrale è regolata in modo indipendente dalla circolazione sistemica. Il flusso ematico cerebrale è mantenuto costante entro ampi margini di variazione (da 50 a 150 mmHg) attraverso meccanismi di autoregolazione che non sono ancora del tutto conosciuti ma sono diversi da quelli della circolazione sistemica (Low, 1987).

Le indagini sperimentali e cliniche sul flusso ematico cerebrale (FEC) e sulla autoregolazione della perfusione nel diabete mellito (DM) sono pochissime e non sempre concordano fra loro.

La reattività delle arteriole piali alle sostanze vasoattive di origine piastrinica è stata studiata nel ratto diabetico da Mayan (1989). Tale Autore ha dimostrato che la dilatazione arteriolare dell'ADP è 10 volte inferiore nel ratto diabetico rispetto ai controlli; la serotonina, che normalmente induce dilatazione, nei ratti diabetici ha determinato vasocostrizione; un composto analogo al trombossano ha determinato costrizione arteriolare sia nei ratti diabetici che in quelli sani. L'insieme dei dati di Mayan indica che nel ratto diabetico vi è una profonda alterazione della reattività arteriolare endotelio-dipendente a sostanze vasoattiva di derivazione piastrinica.

Il FEC prima e dopo inalazione di CO_2 al 5% è stato studiato da Dandon et al. (1978) in 59 diabetici adulti (età media 46 anni; da un minimo di 14 ad un massimo di 74 anni) e in 28 soggetti di controllo (età media 43 anni; da un minimo di 18 ad un massimo di 80 anni). Nei malati e nei sani i valori del FEC diminuiscono con l'aumento dell'età; ciò dimostra che il DM non influenza il declino del FEC dovuto all'invecchiamento. Gli AA. osservano che alcuni dei loro pazienti diabetici presentavano valori del FEC più elevati di quelli che si sarebbero aspettati in base alla loro età.

Nella ricerca di Dandon et al. (1978), dopo inalazione di CO_2 al 5% nella maggior parte degli individui normali (in 24 casi su un totale di 28) il FEC è aumentato; nei pazienti diabetici il FEC dopo CO_2 si è comportato in modo disomogeneo: in 23 soggetti è aumentato, in 26 è diminuito e in 10 pazienti non vi sono state modificazioni. Secondo gli AA. queste osservazioni stanno ad indicare che nei pazienti diabetici la reattività dei vasi cerebrali al CO_2 è alterata perchè nella maggior parte di essi (36 su 58 casi) il FEC è rimasto immodificato o è diminuito. Dandon et al. ritengono che la perdita di elasticità e la ridotta capacità di dilatazione dei vasi arteriosi cerebrali non può essere attribuita ad un'eventulae aterosclerosi cerebrale perchè il disturbo emodinamico cerebrale è stato osservato anche nei diabetici in età giovanile. Gli AA. ritengono che il DM alteri la capacità di regolazione neuroormonale o modifichi i recettori delle fibre muscolari lisce; uno dei due fenomeni potrebbe essere la causa dell'abnorme reattività vascolare cerebrale osservata nei diabetici.

Anche l'impiego della PET (Gutniak et al., 1990; Grill et al., 1990) ha dimostrato che nei diabetici di tipo I oltre alla riduzione del metabolismo cerebrale glicidico vi è anche un aumento del FEC.

Recentemente, con l'uso della ultrasonografia Doppler intracranica, Daffertshofer et al (1991) sono arrivati a conclusioni diverse: tali AA. hanno misurato con tale tecnica le variazioni di velocità del flusso cerebrale contemporaneamente ai parametri cardio-

vascolari di base (frequenza cardiaca, P.A., etc.) nel passaggio dal clinostatismo alla posizione eretta. Sono stati studiati 4 gruppi di individui: diabetici senza neuropatia vegetativa, diabetici con neuropatia vegetativa, malati affetti da grave neuropatia vegetativa e soggetti sani. I dati di Daffertshofer et al. dimostrano che nel paziente diabetico l'autoregolazione della circolazione cerebrale è conservata ed è normale; la sincope ortostatica che può verificarsi nei diabetici con neuropatia vegetativa è dovuta secondo tali AA. all'alterazione dei meccanismi della regolazione cardiovascolare sistemica (cuore e P.A.).

Le recenti ricerche di Tollratsh, Rydwig e Agarth (1992) confermano quanto già avevano osservato Dandon et al. (1988); infatti in 10 giovani adulti diabetici (età media 26 ± 2,4) il FEC, misurato con la tecnica SPECT, è risultato aumentato.

Più recentemente Mac Leod, Hepburn et al. (1994) hanno dimostrato che in realtà esistono variazioni locali di flusso arterioso. Infatti tali Autori con l'uso della SPECT in due gruppi di pazienti diabetici (10 con anamnesi negatiova per episodi ipoglicemici e 10 con almeno 5 gravi crisi ipoglicemiche pregresse) confrontati con 20 soggetti sani, hanno osservato un aumento del tracciante (e quindi del flusso arterioso)) a livello della corteccia frontale e una riduzione del tracciante (cioè del flusso) a livello della corteccia calcarina. I due fenomeni erano particolarmente evidenti nei pazienti diabetici che avevano sofferto di crisi ipoglicemiche gravi ripetute.

Complessivamente si può dire che in alcuni pazienti diabetici, specialmente nella fase iniziale di malattia, il FEC risulta aumentato; inoltre le ricerche sperimentali e cliniche indicano che probabilmente vi è una alterata regolazione della perfusione cerebrale. Sono necessarie ulteriori ricerche che confermino tali modificazioni indotte dal DM.

Macroangiopatia cerebrale e diabete mellito

I rapporti fra aterosclerosi, ipertensione e diabete mellito (DM) sono complessi e chiari solo parzialmente. I dati clinici indicano che in ambo le forme di DM le complicazioni dovute a macroangiopatia sono frequenti ed importanti (Pyorala et al., 1987; Montenero, 1993). L'ipertensione arteriosa è fenomeno clinico spesso associato alla resistenza insulinica e al DM di tipo II (Drury, 1983; Bruni, 1991).

Le lesioni aterosclerotiche osservate nei diabetici appaiono simili per i loro caratteri generali a quelle riscontrate nei soggetti non diabetici e possiedono invece alcune prerogative cliniche: insorgono più precocemente, evolvono più rapidamente e sono spesso polidistrettuali; la localizzazione periferica e quella coronarica appaiono molto più frequenti rispetto a quella cerebrale.

Non sono state ancora ben precisate le cause dell'elevata frequenza e della maggior aggressività dell'aterosclerosi nel DM. Diversi sono i fattori implicati: iperglicemia, iperinsulinismo, dislipidemia, ipertensione arteriosa.

Aterosclerosi e diabete mellito

Gli aspetti cellulari e molecolari del processo aterosclerotico che sta alla base della macroangiopatia diabetica sono complessi e comprendono fenomeni flogistici, immunitari, lipidici, neoformativi ed emodinamici. L'ischemia che ne consegue è legata non solo alle alterazioni della parete arteriosa, ma anche a fenomeni trombotici che giocano un ruolo importante in molti quadri clinici quali l'ischemia cerebrale intermittente (cosidetta TIA: *transient ischemic attack*) e l'ictus aterotrombotico. Molteplici possono essere i meccanismi con cui il DM può facilitare l'aterosclerosi e la trombosi intraarteriosa: effetti sul metabolismo lipidico, alterazioni funzionali delle cellule endoteliali, modificazioni del connettivo intravasale, riduzione della risposta immunitaria, formazione dei prodotti AGE ed infine alterazioni emoreologiche ed emostatiche (Schwartz et al., 1992).

Nel DM aumentano i trigliceridi ed alcune frazioni lipidiche quali le LDL, le VDL e la Lp(a) (Cassader, 1992). I vasi ematici del paziente diabetico mostrano un accumulo precoce e progressivo di diverse proteine plasmatiche. A livello subintimale arterioso le LDL costituiscono la gran parte di tale accumulo mentre le glicoproteine prevalgono nella tunica media (Dubdahl et al., 1987). *In vitro* le LDL umane si legano con legami covalenti alle fibre collagene alterate per glicosilazione avanzata in diretta proporzione ai prodotti AGE (Bronwnlee, Vlassara e Cerami, 1988). Questo può spiegare perchè l'eccessiva formazione di legami incrociati dovuti all'iperglicemia può accelerare l'aterosclerosi nei pazienti diabetici anche se i livelli plasmatici di LDL sono normali.

Materiale PAS positivo è depositato a livello delle arteriole della retina, dei glomeruli e dell'endonevrio insieme a proteine plasmatiche come le IgG, le albumine e le IgM, le quali si accumulano nella membrana basale. Quando le proteine a breve emivita come le LDL e le IgG si legano a prodotti AGE della matrice vasale, si verifica un ulteriore

stimolazione alla produzione di prodotti AGE. Queste sostanze prodotte dalla matrice vasale unitamente ai prodotti AGE, si accumulano nei vasi probabilmente perchè diventano difficilmente degradabili ai comuni enzimi; inoltre riducono progressivamente il lume vasale. Ulteriore danno tissutale può essere provocato dalla liberazione di radicali liberi dovuti all'autoossidazione dei prodotti AGE.

I prodotti AGE alterano anche la struttura geometrica delle costituenti connettivali (fibre collagene tipo IV, proteoglicani, eparansolfato) (vedi Tarsio et al., 1987). I pori intermolecolari aumentano, si riduce la carica anionica dei proteoglicani e aumenta la permeabilità vasale.

Il contenuto in proteoglicani (che hanno azione inibente la proliferazione cellulare) si riduce a livello della membrana basale e si osserva un ulteriore ispessimento di essa; decresce l'abilità delle proteine della matrice vasale a legare l'eparina; i contatti fra matrice vasale e piastrine sono facilitati e si possono formare microtrombi mediati dalle integrine (Ruoslabiti, Pierschbacher, 1987), iperreazioni ai fattori di crescita e aumento di escrezione di sostanze vasocostrittrici.

Nella matrice vasale del diabetico non solo si ha una ridotta degradazione delle sue componenti ma anche un'aumentata sintesi che spesso si accompagna a proliferazione cellulare.

I macrofagi e forse anche le cellule endoteliali con i loro recettori specifici per i prodotti EGP (*early glycosilation products*: vedi pag. 13) e per quelli AGE si legano ad essi e liberano fattori di crescita quali il TNF, l'IL-1 e forse anche altre leuchine: le monochine stimolano le cellule mesenchimali a produrre proteasi e le cellule endoteliali a produrre fattori di crescita.

I prodotti AGE determinano a livello dei nuclei cellulari legami crociati con i gruppi aminici dei nucleotidi del DNA. A livello dei vasi ciò può avere profonde ripercussioni sulle cellule: ad esempio i periciti dei capillari retinici possono andare incontro a necrosi e cadere precocemente; a livello delle cellule delle placche aterosclerotiche coronariche si può avere una trasformazione genica (Penn et al., 1986).

La glicosilazione non enzimatica delle lipoproteine stimola la sintesi di esteri del colesterolo e il loro accumulo nei macrofagi mentre riduce la sintesi di esteri colesterolici nei fibroblasti e la degradazione delle LDL che vanno incontro ad una maggiore ossidazione.

Importanti sono le modificazioni emostatiche indotte dal DM. Nel plasma dell'uomo è stato osservato un aumento del fattore di von Willebrandt e contemporaneamente una ridotta secrezione di prostaciclina da parte delle cellule endoteliali (Colwell e Los-Virella, 1988). Si osserva una ridotta capacità fibrinolitica legata in parte alla glicosilazione non enzimatica della fibrina in parte all'aumento del PAI (*plasminogen activator inhibitor*).

La presenza di prodotti AGE nei tessuti umani aumenta l'attività procoagulante e la produzione di fattore tissutale da parte delle cellule endoteliali mentre si riduce la produzione di trombomodulina di superficie. Le alterazioni delle funzioni piastriniche da parte del DM sono molteplici (Schwartz et al., 1992): si osserva infatti un aumento dell'adesività, dell'aggregabilità e della sopravvivenza delle piastrine. Cresce la produzione di trombossano che facilita l'aggregazione piastrinica ed ha un'azione vasocostrittrice. L'attivazione delle piastrine è anche facilitata dalla riduzione del loro

contenuto in polifosfoinositidi e della glicosilazione non enzimatica delle LDL e del collagene.

Un importante fattore di rischio per le complicazioni vascolari viene considerata l'iperfibrinogenemia che si può osservare frequentemente nei diabetici (Ganda e Arkin, 1992); ad essa possono associarsi la riduzione della fibrinolisi, l'aumentata produzione dei prodotti di degradazione della fibrina e la ridotta emivita del fibrinogeno. Poichè quest'ultima può essere corretta con il miglioramento del controllo metabolico del DM (Jones et al., 1979), si può pensare che le fluttuazioni della glicemia possano influenzare l'attivazione della trombina in presenza di iperfibrinogenemia.

Nell'animale diabetico sono state osservate alterazioni molteplici delle funzioni endoteliali: ridotta attività della lipoproteinlipasi; aumento della secrezione di endotelina (ad azione vasocostrittrice), riduzione delle cariche anioniche. Non sappiamo però se questi fenomeni si verifichino anche nell'uomo. Infine nell'animale è stato osservato che i prodotti AGE aumentano la permeabilità endoteliale e la transcitosi delle lipoproteine.

A livello del connettivo della parete arteriosa hanno significato ancora incerto la glicosilazione della laminina (che facilita l'ispessimento della membrana basale) e l'aumento della fibronectina.

L'aumento dell'attività enzimatica elastica a livello dell'aorta (Spannheimer, Umpientz e Stumpf, 1988) spiegano il ridotto contenuto in elastina osservato nel ratto diabetico.

Il processo aterosclerotico può evolversi, stabilizzarsi e regredire. E'probabile che le molteplici alterazioni indotte dal DM ostacolino anche i processi necessari per la regressione dell'ateroma (Schwartz et al., 1992) e cioè la mobilizzazione dei lipidi extracellulari, l'inversione del trasporto del colesterolo, la lisi della fibrina contenuta nella placca e il riassorbimento del tessuto fibroso.

La macroangiopatia cerebrale nel diabete mellito

Dati sperimentali e osservazioni cliniche indicano che nel DM possiamo avere una precocità e una maggiore gravità dell'interessamento arterioso cerebrale.

Nel ratto adulto diabetico Moore et al. (1986) hanno dimostrato alterazioni delle cellule e delle pareti delle arterie cerebrali corticali già dopo breve tempo d'insorgenza del DM.

Clinicamente molteplici indagini confermano l'importanza della macroangiopatia cerebrale del DM. La malattia diabetica aumenta il rischio per ictus da due a sei volte (Pyorala et al., 1987); l'ictus è causa di morte nei pazienti diabetici nel 7% dei casi; la malattia cerebrovascolare sarebbe presente nel 25% dei diabetici che vengono a morte (Kuller, Dorman e Wolf, 1984); è probabile che tale cifra sia inferiore alla realtà perchè la diagnosi di DM tipo II è in genere sottostimata. L'ipertensione arteriosa, che rappresenta il rischio più importante di ictus, è frequentemente presente nei pazienti diabetici. Tuttavia se isoliamo il DM dagli altri fattori di rischio ivi compresa l'ipertensione arteriosa il rischio per ictus rimane alto nel diabetico (Abbott et al., 1987).

Le donne diabetiche anziane costituiscono una categoria ad alto rischio per l'ictus.

Nello studio di Framingham l'incidenza dell'infarto cerebrale aterotrombotico nelle donne diabetiche con 70-79 anni è di 150/10.000 per anno mentre nelle non diabetiche è di 50/10.000 per anno (Kuller, Dorman e Wolf, 1985).

Anche una modesta iperglicemia aumenta il rischio di ictus in modo significativo. Se la glicemia dopo carico orale di glucosio sale da 6,7 mmol/l (122 mg/dl) a 8,2 mmol/l (149 mg/dl), il rischio per ictus aumenta di 3 volte (Abbott et al., 1987). Tale fenomeno riflette probabilmente l'impatto dell'intolleranza glicidica e dell'iperinsulinismo sull'aterosclerosi cerebrale (Ruderman e Haudenschild, 1984; Stout, 1990), ma può anche essere legato alle alterazioni emoreologiche dovute al DM (Gwynne e Mc Milla, 1991; Coult et al., 1991).

L'iperglicemia nell'ictus acuto

Anche la presenza di iperglicemia 6,6-8,8 mmol/l (120-160 mg/dl) nei pazienti ricoverati per ictus in ospedale implica una prognosi peggiore indipendentemente o meno dalla presenza di DM (Pulsinelli et al., 1983; Kushner et al., 1990): la morbosità è più alta, la mortalità è maggiore, l'edema cerebrale è più facile a verificarsi (Berger e Hakim, 1986) e gli esiti neurologici sono peggiori.

Molteplici spiegazioni sono state addotte a spiegare l'influenza deleteria dell'iperglicemia sulla prognosi dell'ictus (Mc Call, 1992):

-il paziente con DM o con ridotta tolleranza al glucosio ha un'aterosclerosi cerebrale più grave e quindi anche il quadro clinico dell'ictus è peggiore;

-un ictus più grave determina una maggiore iperglicemia da stress (Helgasen, 1988);

-l'iperglicemia rivela quei casi di DM di tipo II ancora non diagnosticati (Harris et al., 1987);

-l'iperglicemia peggiora direttamente e indirettamente il danno encefalico da ischemia. Diversi studi clinici (Pulsinelli et al., 1983; Kushner et al., 1990; Berger e Hakim, 1986; Gray et al., 1989) indicano che la gravità dell'ictus e dei suoi esiti neurologici può essere predetta dal livello di glicemia al momento dell'ictus e che il danno neurologico è dovuto all'iperglicemia in sè. Il concetto che il glucosio possa essere una sostanza neurotossica deriva da studi eseguiti su animali (Helgasen, 1988).

Microangiopatia cerebrale e diabete mellito

In questi ultimi anni le conoscenza sui vasi si sono profondamente arrichite (Tooke, 1992). La possibilità di studiare le colture delle singole cellule dei vasi ci ha permesso di comprendere le caratteristiche della membrana cellulare e del citoscheletro. L'endotelio, una volta considerata una semplice barriera inerte, è oggi considerato un elemento estremamente complesso capace di influenzare l'emodinamica, la fluidità ematica e la permeabilità vasale. Tuttavia il significato fisiologico e fisiopatologico di ogni aspetto rimane spesso speculativo. L'esperienze in vitro e sull'animale devono essere confermate dalle indagini cliniche sull'uomo.

Le due funzioni primarie dei microvasi sono quelle di trasportare le varie sostanze nel sangue e di permettere uno scambio tra sangue e tessuti. L'efficienza di tali processi e quindi l'omeostasi dell'organo perfuso si poggia sull'integrazione spaziale e temporale della pressione e del flusso che possono essere indicate come caotiche emodinamicamente, mentre gli stati di malattia sono caratterizzati da un comportamento che diventa periodico e dalla perdita della variabilità (Intaglietta et al., 1991).

Sul piano concreto solo due sono le possibilità di alterazione: pressione e / o flusso troppo alti; pressione e / o flusso troppo bassi (Tooke, 1992).

L'encefalo possiede una ricca microcircolazione che embriologicamente e morfologicamente assomiglia a quella della retina, organo tra i più colpiti dalla microangiopatia diabetica. Ciononostante poco conosciamo sulle alterazioni dei microvasi encefalici nel DM.

Evidenze anatomiche di una sofferenza dei microvasi encefalici

Un ispessimento della membrana basale (MB) dei capillari è stata descritta nel ratto con DM da streptozocina (Mukai et al., 1980) e nel criceto spontaneamente diabetico (Luse et al., 1970). Sfortunatamente tale ispessimento non è stato documentato con misurazioni sistematiche. Inoltre nei ratti con diabete da streptozocina oltre all'ispessimento della MB dei capillari vi è anche una proliferazione dell'astroglia II simile a quanto si osserva nella malattia di Alzheimer; fenomeno che risulta assente nell'encefalo del paziente diabetico (Johnson et al., 1982); questo sta ad indicare che il DM da streptozocina nel ratto è diverso da quello umano.

Johnson et al.(1982) hanno compiuto uno studio sistematico sull'aspetto morfologico dei capillari dei lobi frontali e occipitali di 21 pazienti diabetici e di 18 soggetti di controllo. Mentre sul piano morfologico generale gli Autori non hanno osservato alcuna diversità nei due gruppi; i capillari dei soggetti diabetici presentavano uno spessore della MB maggiore rispetto all'encefalo dei controlli. Il fenomeno era presente ugualmente negli encefali di ambo i sessi. Johnson et al. hanno anche osservato che lo spessore della MB aumenta con l'età nei lobi frontali dei pazienti diabetici e in modo meno evidente nei controlli. La durata della malattia diabetica e della terapia insulinica non sono risultati fattori significativi per predirre l'ispessimento della MB. Le osservazioni di Johnson et al non devono meravigliare perchè anche i capillari della retina, organo di origine neurale, presentano un ispessimento della MB.

Fang et al. (1973) hanno anche documentato nei capillari encefalici dei pazienti diabetici alcune alterazioni caratteristiche della retinopatia diabetica quali le teleangectasie e i microaneurismi; tuttavia a livello della retina si osserva la perdita dei periciti (Johnson et al., 1982) che manca a livello microcerebrale.

Patogenesi della microangiopatia diabetica

Il controllo della circolazione dipende dall'integrità del SNC, di quello periferico, delle cellule muscolari liscie, dei periciti e dell'endotelio: tutti elementi che possono risentire della presenza della malattia diabetica. Questo spiega (Tooke e Share, 1991) le alterazioni funzionali emodinamiche della microcircolazione che a livello dei vari tessuti e, soprattutto del rene, della retina e della cute, spesso precedono e normalmente accompagnano la comparsa clinica della microangiopatia diabetica. Anche se altri fattori biochimici, reologici e cellulari possono essere coinvolti, le alterazioni emodinamiche possono determinare e contribuire all'insorgenza della microangiopatia per molteplici ragioni (Tooke e Share, 1991): 1) esse sono presenti precocemente nel DM di tipo I; 2) aumentano rapidamente alla pubertà; 3) sono in rapporto alla durata del DM; 4) sono reversibili; 5) diventano stabili a malattia diabetica stabilizzata.

La patogenesi della microangiopatia diabetica è di natura multifattoriale. Non è ancora chiaro (Walker e Viberti, 1991) se sia l'iperglicemia in sè o i danni vascolari funzionali a quella conseguenti che iniziano o favoriscono la microangiopatia diabetica. Poichè le complicazioni tardive del DM interessano cellule e tessuti che non richiedono insulina è probabile che l'iperglicemia svolga un ruolo importante.

Poichè molteplici sono le alterazioni descritte a livello dei capillari, è legittimo prospettare uno schema generale di integrazione dei vari dati, ma esso richiede successive verifiche. Clinicamente appare utile distinguere varie fasi della microangiopatia e riconoscere che vi sia una predominanza in tempi diversi dei vari meccanismi inducenti (Tooke, 1992); ad esempio la fase proliferativa della retinopatia diabetica rappresenta un processo riparativo da parte del tessuto retinico che ha sofferto un insulto ischemico. I dati sperimentali e clinici devono essere valutati attentamente; occorre evitare di associare sempre un singolo comportamento del vaso ad una fase determinata della microangiopatia; inoltre questa non può essere tout court collegata alla durata del DM poichè il processo patologico può variare da individuo a individuo. Gli studi trasversali specie se riferiti a pazienti con DM di tipo II possono offrire dati fallaci.

La microangiopatia diabetica è caratterizzata da alterazioni funzionali precoci che possono essere reversibili e successivamente da alterazioni anatomiche tardive irreversibili.

Alterazioni funzionali e alterazioni anatomiche

Alterazioni emodinamiche precoci a livello dei capillari sono state dimostrate nell'animale e nell'uomo. Recentemente Graier et al. (1993) hanno dimostrato che le

cellule endoteliali di aorta porcina sotto l'influsso di elevate concentrazioni di D-Glucosio facilitano il passaggio intracellulare di Ca^{++} e la susseguente liberazione di EDFP; questa determina vasodilatazione, quindi iperafflusso.

Nel paziente diabetico un aumento del flusso ematico e della permeabilità è stato dimostrato a livello del rene (Christensen, 1984), della retina (Kohnare et al., 1975) e degli arti (Gondesen, 1974; Sandeman et al., 1992). L'aumento del flusso e della pressione capillare sono provocate dall'iperglicemia e regrediscono al riequilibrio del metabolismo glicidico (Parving et al., 1976; Wiseman et al., 1985). A livello della retina noi osserviamo un'essudazione abnorme della fluoresceina e a livello renale un aumento dell'albuminuria. Modificazioni simili si verificano a livello dell'aorta, del nervo periferico e del tessuto di granulazione (Williamson et al., 1988; Walker e Viberti, 1991). L'ipertensione capillare sarebbe indotta dall'iperglicemia e provoca un aumento precoce della permeabilità; lo stravaso di proteine plasmatiche e di fattori di crescita possono determinare un'ipertensione capillare irreversibile.

Si osserva neosintesi di collageno (Moran et al., 1993), perdita di cellule (Okuda et al., 1991), riduzione progressiva del lume capillare e quindi anche la sua occlusione.

Modificazione della reattività microvascolare possono spiegare il peggioramento della microangiopatia che talvolta si osserva quando viene raggiunto un buon controllo metabolico in modo rapido; i capillari perdono per il DM la loro capacità di autoregolazione del flusso che deve rimanere costante al cambiamento della pressione. La caduta dei livelli di glicemia si accompagna a modificazioni del volume plasmatico, dell'attività nervosa simpatica e delle funzioni endoteliali; sono questi fenomeni che influenzano il flusso e la circolazione capillare. D'altro lato il migliorato controllo metabolico facilita la comparsa di episodi ipoglicemici che determinano un aumento della pressione arteriosa; l'ipertensione sistemica può essere trasmessa ai capillari per mancanza di un efficace autoregolazione e determinare quindi un danno tissutale.

In altri modelli l'angiopatia diabetica compare solo dopo il ritorno all'equilibrio glicemico (Engermann e Kern, 1987). E'questo il fenomeno della *memoria iperglicemica* (Rudeman, Williamson e Brownlee, 1992): ciò può essere spiegato con il fatto che il glucosio in eccesso o i suoi derivati metabolici hanno determinato modificazioni permanenti della macromolecole extra- o intra-cellulari. L'esempio più caratteristico e meglio chiarito è la funzione dei cosiddetti composti AGE (Brownlee, Vlassara e Ceromi, 1988). I prodotti AGE sono un gruppo complesso di prodotti covalenti derivati dal glucosio caratterizzati da legami crociati permanenti e quindi irreversibili.

Alterazioni emoreologiche ed ipossia tissutale

Molteplici alterazioni emoreologiche sono state osservate nel DM: aumento della viscosità del plasma e del sangue in toto, ridotta deformabilità dei globuli rossi. Queste alterazioni possono ostacolare il flusso ematico, aumentare la pressione idrostatica (Barnes et al., 1977), quindi favorire l'impilaggio delle cellule nei capillari e conseguentemente determinare ipossia tissutale.

La barriera ematoencefalica nel diabete mellito

I capillari encefalici svolgono un ruolo importante rispetto alle cellule del sistema nervoso; infatti esse apportano ossigeno, ormoni e sostanze nutritive; eliminano i prodotti metabolici potenzialmente tossici per il parenchima; costituiscono una barriera che limita gli scambi fra sangue e spazi extracellulari e che impedisce l'ingresso di sostanze tossiche per i neuroni e la glia. Quest'ultima funzione costituisce la cosidetta barriera ematoencefalica (BEE), la cui integrità anatomica e funzionale è essenziale per il normale funzionamento cerebrale.

Le cellule endoteliali sono unite fra loro dalle cosidette giunzioni strette (in inglese *tight junctions*) che impediscono la diffusione nello spazio intercellulare di molecole idrosolubili. Unica eccezione sono i capillari dell'eminenza mediana, dell'ipofisi e dell'area posteriore estrema; essi infatti posseggono cellule endoteliali fenestrate.

Strettamente parlando non esiste una singola BEE; il termine deve essere considerato rispetto ad una singola molecola o ad un gruppo (Schmidelly e Maas, 1990). Svariati fattori condizionano il superamento della BEE: le caratteristiche biochimiche, la grandezza, la sua ionizzazione a pH fisiologico, la liposolubilità e la sua capacità di legarsi alle proteine plasmatiche. Le sostanze idrosolubili non superano la BEE a meno che non esistano sistemi specifici di trasporto. Questo è il caso degli acidi monocarbossilici, come il lattato, di alcuni aminoacidi, della colina e degli zuccheri.

Una ridotta densità dei capillari a livello della corteccia (con conseguente aumento della distanza di diffusione) (Jakobsen, Sidemin et al. 1987) e l'ispessimento della membrana basale (Junker e Jaggy, 1985) possono interferire sull'apporto di sostanze nutritizie all'encefalo. Alcune complicazioni acute del DM come l'ischemia cerebrale, l'ipertensione e l'iperosmolarità, possono alterare la BEE facilmente il passaggio nel parenchima cerebrale di sostanze che normalmente rimangono in circolo.

Il trasporto del glucosio a livello dell'endotelio dei microvasi e la BEE

L'omeostasi glucidica richiede un efficiente trasporto del glucosio dallo spazio extracellulare a quello intracellulare. Le membrane delle cellule sono scarsamente permeabili al glucosio e richiedono la presenza di proteine vettrici del glucosio. Queste sono largamente diffuse alla superficie di tutte le cellule dei mammiferi e hanno elevata affinità per il glucosio e minore per gli altri zuccheri e sono sterospecifiche (soltanto per gli isomeri destrogiri). Il gene delle proteine vettrici del glucosio è espresso solo a livello delle cellule endoteliali della BEE e non a livello dei neuroni e delle cellule gliali (Boado, Pardridge, 1990).

Il trasporto del glucosio all'interno delle cellule avviene secondo il gradiente di concentrazione senza utilizzazione di cofattori energetici (Waeber, Haefliger e Thorens, 1993). Vi è l'unica eccezione degli enterociti dell'intestino tenue e delle cellule dei tubuli convoluti prossimali del rene; in questi due organi il trasporto del glucosio contro

gradiente di concentrazione è assicurato da una speciale proteina vettrice che trasporta contemporaneamente glucosio e Na+ (Hediger, Coades et al., 1987).

Il processo di trasporto è diretto in genere dal plasma - dove il glucosio ha un livello di 5-6 mmol/l (90-108 mg/dl) verso il liquido interstiziale - dove la concentrazione è di circa 2 mmol/l (36 mg/dl). Poichè esiste una quantità limitata di proteine vettrici, il processo si può saturare e può essere bloccato da altre molecole competitive (Schmidelly e Maas, 1990).

Oggi si conoscono 7 tipi di proteine vettrici del glucosio indicate dalle abbreviazioni GLUT 1 a GLUT 7. Esse si differenziano per tre aspetti: 1) i geni di ciascuna delle GLUT hanno un'espressione cellula-specifica; 2) l'espressione dei geni è modulata in maniera diversa dal glucosio e dall'insulina; 3) l'affinità e la capacità di trasporto sono diverse per ciascuna delle proteine.

La GLUT-1 è stata la prima proteina vettrice ad essere stata identificata; la sua espressione è ubiquitaria ed è particolarmente importante a livello della BEE e degli eritrociti; ha una elevata affinità per il glucosio e la sua produzione aumenta nell'ipoglicemia.

Il DM può determinare una sofferenza della BEE che può manifestarsi in due modi: 1) riduzione selettiva dei sistemi di trasporto; 2) aumentata e specifica permeabilità a sostanze plasmatiche.

Alterazioni della funzione di trasporto della BEE

I processi di trasporto di molte sostanze sono alterati nell'iperglicemia cronica. Nell'animale diabetico è stato ben documentata la riduzione della capacità di trasporto del glucosio attraverso la BEE (Gjedde e Crone, 1981). Essa può essere in rapporto ad un ridotto numero delle sostanze vettrici o ad una ridotta loro mobilità. La perdita dei vettori del glucosio compare precocemente nel diabete mellito (Gjedde e Crone, 1981). Matthaei, Horuk e Olefsky (1986) hanno dimostrato nel ratto con DM da streptozocina che il numero dei trasportatori di glucosio nelle frazioni subcellulari dei microvasi encefalici si riduce del 50% a livello delle membrane plasmatiche, del 38% nei microsomi ad alta densità. Se l'incubazione dei microsomi encefalici degli animali di controllo in una soluzione d'insulina aumenta il numero dei vettori di glucosio a livello dei microsomi ad alta densità, tale effetto è molto minore nei ratti diabetici. Matthaei, Horuk e Olefsky (1986) ritengono che in base alle loro ricerche non si può dire se la riduzione dei vettori del glucosio a livello della BEE dei ratti diabetici sia dovuta a deficit d'insulina, all'iperglicemia o ad altre alterazioni metaboliche dovute al diabete.

Recentemente Pardridge, Triguero e Farrell (1993) hanno confermato nel ratto diabetico con metodi immunologici, la ridotta concentrazione delle proteine vettrici del glucosio. Poichè Ohoi, Boado e Pardridge (1989) hanno osservato un aumento del mRNA per i GLUT a livello dei capillari della BEE si deve pensare che esista un blocco nella trascrizione o un aumento della degradazione dei GLUT. I dati oggi esistenti non permettono di chiarire quele dei due fenomeni sia dovuto al DM.

In campo clinico l'assorbimento del glucosio non mediato dall'insulina (fenomeno che avviene per il 90% a livello del SNC) sembra normale nei pazienti diabetici di tipo II in condizioni di iperglicemia (Baron, Kolterman et al.,1985; Brooks, Gibbs et al., 1985).

Se anche nell'uomo si dovesse verificare un ridotto trasporto di glucosio a livello della BEE o dei neuroni o di ambedue, potremo capire l'insorgenza della neuroglicopenia; ma non esistono dimostrazioni in tal senso.

Oggi non possiamo ancora dire (Mooradian, 1988) se il ridotto trasporto di glucosio attraverso la BEE rappresenti un meccanismo di adattamento per proteggere il SNC dalla glucotossicità nè se abbia conseguenze metaboliche a livello del parenchima encefalico. Ad esempio si veda quanto può accadere per l'acido ascorbico: poichè l'apporto di questa vitamina al tessuto nervoso è mediata dal trasporto del glucosio (Mooradian, 1987) è possibile che il diabete determini una riduzione del contenuto encefalico di acido ascorbico; questo fenomeno è stato dimostrato nell'animale (Yew, 1983).

Il glucosio compete con il mioinositolo nel passaggio ai tessuti (Greene, Lattimer e Sima, 1987). Il ridotto afflusso di mioinositolo probabilmente non altera i livelli cerebrali di mioinositolo poichè l'encefalo è capace di sintetizzarlo (Holub, 1986).

Occorre anche aggiungere che accanto alla riduzione del trasporto di glucosio nei microvasi dei ratti diabetici è soppresso il metabolismo del glucosio (Mc Call, Gould e Ruderman, 1984). Il trasporto di quasi tutti gli *aminoacidi* (Mc Call, Millington e Wurtman, 1982) e del lattato (Mc Call, Gould e Ruderman, 1964) non sembra alterato nel DM. Questo non è il caso della colina. Recentemente Mooradian (1987) ha dimostrato che nel ratto diabetico il trasporto della colina è ridotto a livello della BEE; ciò non si verifica per l'aumento transitorio iperglicemico, ma compare soltanto dopo un lungo periodo di 5 settimane dalla comparsa del DM.

Secondo Mooradian (1987) la ridotta velocità di trasporto della colina attraverso la BEE del ratto potrebbe esere in rapporto a tre diversi fenomeni: 1) la riduzione del numero delle proteine vettrici; 2) la riduzione della fluidità di membrana; 3) la glicosilazione dei vettori. Da osservare la riduzione del trasporto di colina attraverso la BEE è stata dimostrata da Mooradian (1987) anche nei ratti vecchi. Poichè i meccanismi colinergici sono stati implicati nell'efficienza della memoria la riduzione del trasporto di colina attraverso la BEE potrebbe spiegare la disfunzione conoscitiva osservata nell'uomo (vedi pag.48).

Recentemente Trachtman, Futterweit e Sturman (1992) hanno dimostrato che l'iperglicemia della durata di 7 giorni nei ratti con diabete da streptozocina determina a livello dei sinaptosomi cerebrali un aumento dell'assorbimento di taurina (acido solfonico-2-aminoetano). Questo aminoacido è presente in alte concentrazioni nelle cellule cerebrali.

Nei ratti diabetici tenuti in stato iperglicemico per 7 giorni il maggior assorbimento di taurina è in rapporto, secondo Trachtman, Futterweit e Sturman (1992) all'aumentata attività dei vettori del beta aminoacido; tale fenomeno è contemporaneo alla riduzione del trasporto di glucosio attraverso la BEE (Pardridge, Triguero e Farrell, 1990).

L'aumento del trasporto di taurina osservato da Trachtman, Futterweit e Sturman

(1992) a livello encefalico contrasta con quanto è stato osservato a livello periferico da Greene, Lattimer et al. (1990); questi autori infatti hanno osservato una ridotta assunzione dell'acido 2-aminoisobutirrico nell'endonevrio di ratti con diabete da allossana; la somministarzione di mioinositolo o di inibitore dell'aldoso-reduttasi ha corretto tale fenomeno. Secondo Trachtman, Futterweit e Sturman (1992) non esiste ancora una possibile spiegazione del diverso comportamento nel trasporto degli aminoacidi da parte dei sinaptosomi dell'encefalo rispetto al nervo periferico (endonevrio). E'evidente che l'aumento della taurina intracellulare costituisce una reazione dei neuroni che cercano di mantenere un costante livello del rapporto osmolale fra plasma ed encefalo. Trachtman, Futterweit e Sturman (1992) ritengono che a somiglianza dell'iperosmolarità da ipersodiemia, anche nell'iperosmolarità da iperglicemia potrebbe esistere un comune meccanismo di segnalazione; la chinasi proteica C e l'alterazione del calcio intracellulare partecipano al controllo del volume cellulare e del flusso transmembrana di taurina (Leit e Goldstein, 1987; Kulanthaivel, Cool et al., 1991).

Alterazione della funzione di filtro della BEE

La funzione di filtro della BEE può essere alterata nel DM. Stauber, Oreg e Mc Cluskey (1981) hanno dimostrato nel ratto diabetico la fuoriuscita di albumina nella corteccia cerebrale già dopo 2 settimane dall'induzione della malattia. Lo stesso fenomeno è stato dimostrato a livello della barriera ematoretinica (Maplan, Kahlsson e Alm, 1984).

Recettori insulinici

Le cellule endoteliali dei microvasi del SNC hanno recettori per l'insulina e per i fattori di crescita similinsulinici (in inglese *insuline like-factor* o IGF); tali recettori probabilmente modulano alcune attività metaboliche nonchè lo sviluppo e la maturazione dell'encefalo (Schmidley e Mass, 1990).

Dato lo stetto rapporto esistente tra insulina e DM, alcuni studiosi, nel valutare l'interessamento del SNC nel corso di questa malattia, hanno concentrato la loro attenzione sugli eventuali effetti fisiologici e biochimici dell'insulina a livello cerebrale.

Che l'insulina possa avere importanti effetti fisiologici e biochimici a livello cerebrale è una ipotesi di questi ultimi anni. Questa ipotesi è nata da studi che dimostrano in varie aree del cervello recettori per l'insulina (Havrankova et al., 1978) e che l'attività elettrica dei neuroni dell'ippocampo, dell'ipotalamo e del corpo striato era modulata dall'insulina (Palovcik, Phillips et al., 1984; Saller et al., 1980; Szaboo et al., 1975) e che la somministrazione d'insulina nella cisterna magna o nell'ipotalamo ventromediale poteva causare una ipoglicemia immediata.

E'stato anche visto che l'insulina sarebbe anche in grado di influenzare il rilascio di noradrenalina (Boyd, Clarke et al., 1985) e di regolare l'attività dopaminergica (Barbaccia, Chuang et al., 1982).

Un ruolo dell'insulina e dei suoi recettori nei processi di crescita cerebrale è stato suggerito dalla dimostrazione, nel cervello di modificazioni parallele del numero dei recettori implicati ed il grado di sviluppo dell'encefalo (Kappy, Sellinger et al., 1984).

Masters et al. (1987) hanno coltivato neuroni e cellule gliali provenienti dal cervello di ratti neonati con lo scopo di studiare gli effeti dell'insulina su queste cellule. Questo studio ha mostrato che i recettori dei neuroni sono diversi per struttura, fisiologia e biochimica da quelli presenti sugli astrociti; per esempio l'insulina stimola la captazione del deossi D glucosio degli astrociti (Clarke, Boyd et al., 1984) mentre inibisce l'uptake di noradrenalina a livello dei neuroni (Boyd e Clarke, 1985); non c'è una diminuzione del numero di recettori insulinici, in presenza di insulina, mentre ciò accade nelle cellule gliali; infine la subunità alfa del recettore insulinico dei neuroni ha un peso molecolare inferiore di quello della glia (Lowe, Boyd et al., 1986).

Neuropatia diabetica periferica e disfunzioni conoscitive

La neuropatia diabetica periferica comprende un vasto gruppo di sindromi cliniche e subcliniche con etiologia, manifestazioni e reperti laboratoristici diversi (Greene, Sima et al., 1992). Le varie forme di neuropatia periferica non sono patognomoniche per il DM perchè esse possono insorgere anche in individui non diabetici e riconoscere quindi altri meccanismi etiopatogenetici o anche essere di natura idiopatica.

La neuropatia periferica diabetica insorge con eguale frequenza nel DM di tipo I e in quello di tipo II (Pirart, 1978). Ancora oggi esiste una notevole discussione sulla loro classificazione. Molto utile sul piano clinico appare la distinzione in due grandi gruppi (Thomas, 1991): manifestazioni reversibili e neuropatie persistenti (vedi tabella 4).

Il gruppo dei fenomeni reversibili comprende le parestesie distali, la riduzione della velocità di conduzione e l'aumentata resistenza all'ischemia. Il gruppo della sofferenza persistente e irreversibile comprende i vari tipi di neuropatia periferica (vedi tabella 4) che vengono suddivise e raggruppate in modo diverso.

Anche per quanto riguarda l'epidemiologia della neuropatia periferica esiste notevole diversità dei dati della letteratura. Questo forse è in rapporto al fatto che non esiste un accordo sulla definizione di neuropatia periferica. Le indagini danno tassi di incidenza che variano dal 10% al 100% (Melton e Dyck, 1987). Il valore del 100% è stato ottenuto in quelle ricerche in cui si è ricorso all'esame della velocità di conduzione. In realtà la neuropatia periferica è rara nel bambino diabetico mentre la sua prevalenza aumenta con l'età. Lo studio prospettico di Pirart (1978) dimostra che il rischio di presentare una neuropatia periferica aumenta con la durata della malattia diabetica, per cui le curve di incidenza e di prevalenza sono simili.

Manifestazioni reversibili
1 - sintomi sensoriali distali 2 - riduzione della velocità di conduzione nervosa 3 - resistenza allo scompenso di conduzione indotto dall'ischemia
Neuropatie stabili
A) neuropatie focali e multifocali 1 - mononeuropatia cranica 2 - neuropatia toraco-addominale 3 - neuropatia focale degli arti 4 - neuropatia motoria prossimale asimmetrica degli arti inferiori
B) neuropatie simmetriche 1 - polineuropatie sensoriali 2 - polineuropatie vegetative 3 - neuropatia motoria prossimale dell'arto inferiore
C) forme miste

Tabella 4. Manifestazioni cliniche reversibili e quadri stabili di neuropatia periferica.

La neuropatia periferica può manifestarsi nel DM di tipo I come in quello di tipo II; probabilmente la prevalenza nel DM di tipo II è maggiore perchè la diagnosi clinica è sempre tardiva rispetto all'effettiva comparsa del DM.

Alterazioni anatomiche nella neuropatia periferica

La conoscenza sulle alterazioni anatomiche della neuropatia periferica sono in gran parte dovute allo studio dei reperti bioptici ottenuti da piccoli frammenti di nervi periferici. La ricerca autoptica sistematica sulla distribuzione e l'entità della sofferenza dei nervi periferici nel paziente diabetico sono in realtà molto scarse.

I malati affetti da neuropatia periferica clinicamente evidente mostrano una perdita assonale che è più grave distalmente e si accompagna a una modesta demielinizzazione. In uno studio bioptico (Dyck et al., 1980) su pazienti diabetici non trattati con alcun farmaco e senza segni di sofferenza nervosa le alterazioni più evidenti consistevano in demielinizzazione e riemielinizzazione segmentale. Invece i pazienti con segni clinici di neuropatia periferica presentavano anche una degenerazione assonale. Infine nei pazienti sotto terapia -spesso con DM di lunga durata- la degenerazione assonale era il reperto più frequente.

In caso di neuropatia dolorosa prevale la perdita delle piccole fibre mieliniche; vi sono anche segni di degenerazione e rigenerazione degli assoni amielinici (Brown et al., 1976). La rigenerazione assonale costituisce una caratteristica della neuropatia diabetica ad eccezione dei casi clinici di malattia avanzata, nei quali gli assoni rimasti nei nervi sensoriali distali sono molto pochi (Thomas, 1991).

La sofferenza dei vasa nervorum è stata dimostrata da Fagerberg già nel 1976 ed oggi è ben documentata. Brittland et al. (1990) hanno dimostrato che nelle varie forme di polineuropatia sensoriale diabetica esistono evidenti alterazioni a livello dei capillari: aumento del loro diametro, ispessimento della parete e della tunica esterna. Ciò è dovuto al fatto che la membrana basale è più spessa mentre il volume dei periciti è ridotto. Le cellule endoteliali mostrano segni di iperplasia. Infine Brittland et al. hanno dimostrato la correlazione fra grado di ispessimento della membrana e gravità di sofferenza delle fibre mieliniche.

Alterazioni funzionali nella neuropatia periferica

La ricerca della sofferenza nervosa periferica nel DM viene oggi sistematicamente effettuata con la misurazione della velocità di conduzione. Nei pazienti diabetici asintomatici spesso essa è ridotta anche se modestamente sia a livello delle fibre sensoriali che di quelle motorie. Inoltre i potenziali di azione dei nervi sensoriali mostrano una diminuzione di ampiezza. La lieve riduzione della velocità di conduzione accertata o nei casi di malattia diabetica a recente insorgenza regredisce se i pazienti vengono sottoposti ad un buon controllo metabolico (Ward et al., 1971). Questo fenomeno può indicare che a livello dei nervi periferici il DM determina inizialmente soltanto alterazioni biochimiche mentre quelle strutturali di natura irreversibile compaiono in un secondo tempo.

I meccanismi della neuropatia periferica non sono ancora del tutto chiariti (vedi pag.9). Fondamentalmente essi sono di natura metabolica e interessano le componenti intracellulari ed extracellulari, la guaina mielinica, gli assoni e i vasa nervorum (Tabella 5).

A) Conseguenze metaboliche dell'iperglicemia
1 - aumento dell'attività della via dei polioli
2 - carenza di mioinositolo
3 - deficienza di ATPasi per il Na+ e il K+
4 - glicazione non enzimatica delle proteine
5 - glicazione non enzimatica degli acidi grassi e delle prostacicline
6 - alterazione della protein chinasi C
7 - alterazione del NGF

B) Alterazioni vascolari dovute all'iperglicemia
1 - aterosclerosi dei vasi epineurali
2 - microangiopatia endoneurale: alterazioni endoteliali; ispessimento della MB; occlusione dei capillari
3 - alterazioni emoreologiche: ridotta deformazione dei globuli rossi; aumento del fibrinogeno; iperaggregabilità piastrinica

C) Fenomeni autoimmunitari

D) Alterata sopravvivenza e rigenerazione delle fibre nervose
(alterata produzione ed efficacia dei fattori neurotrofici quali il NGF)

E) Alcool

F) Tabacco

G) Ipoglicemia

H) Trauma

Tabella 5. Fattori che sono stati implicati nell'insorgenza della neuropatia diabetica periferica.

Disfunzioni conoscitive dovute alla neuropatia periferica diabetica

Lo studio dei rapporti fra neuropatia periferica e SNC nel DM è importante per due ordini di motivi:

1) la neuropatia periferica può interferire nei risultati delle varie prove psicometriche;

2) la neuropatia periferica può essere una manifestazione clinica - facilmente accertabile e misurabile - della sofferenza generalizzata del sistema nervoso.

Le indagini che hanno cercato di valutare l'influenza della neuropatia periferica sull'efficienza mentale del paziente diabetico sono molto poche e non sempre concordanti.

Già nel 1968 Silber et al. osservano - come fenomeno marginale - una riduzione significativa dei punteggi della prova del *Gestalt* di Bender nei pazienti diabetici con neuropatia periferica rispetto a quelli senza; gli Autori nell'analisi dei loro risultati non discutono tale fenomeno perchè preferiscono sottolineare le modificazioni della personalità del soggetto affetto da DM con neuropatia periferica.

Nel 1979 Letemendia et al. dimostrano una correlazione fra alterato rapporto del Q.I. verbale con quello di esecuzione e presenza di neuropatia periferica; la loro indagine si riferisce ad una casistica di 10 diabetici e richiede una conferma su un più ampio numero di casi.

Successivamente Lawson et al. (1984) hanno ripreso il problema sottoponendo una serie di pazienti ad esami neuropsicometrici e alla valutazione di un'eventuale neuropatia periferica. Tali Autori hanno sottoposto 48 pazienti con DM di tipo I (età variante da 16 a 60 anni.; età di insorgenza della malattia, variante da 5 a 60 anni) e un gruppo di controllo (40 soggetti) analogo per età, sesso, scolarità; ma i diabetici avevano un livello di educazione inferiore rispetto ai controlli. La durata della malattia variava da 1 mese a 45 anni. (valore medio 13 ± 11 anni.). Tutti i soggetti sono stati sottoposti ad una serie di prove psicometriche, ad un accurato esame neurologico, alla misurazione della velocità di conduzione in due nervi periferici, all'esecuzione di alcune prove atte a valutare la sofferenza neurovegetativa. La gravità della neuropatia periferica somatica nei soggetti diabetici è stata classificata secondo una scala di 4 punti; quella della neuropatia vegetativa con una scala a 3 punti. I punteggi dei test neurpsicologici sono risultati equivalenti nei diabetici rispetto ai controlli con eccezione del quoziente di memoria che è risultato inferiore nei diabetici. Tale diversità perde valore statistico secondo gli Autori. quando viene corretta per le altre variabili.

Nessuna correlazione è stata osservata da Lawson et al. fra gravità della neuropatia e disfunzioni conoscitive. Questo fatto può essere dovuto a molteplici fattori:

1) la casistica di Lawson et al. comprendeva con ogni probabilità diabetici di tipo I e di tipo II; infatti l'età di insorgenza variava da 5 a 60 anni;

2) Lawson et al. hanno impiegato una batteria di test neuropsicologici non abbastanza sensibili;

3) la significatività statistica era bassa.

A risultati opposti sono giunti Perlmutter, Hakami et al. (1984). Essi hanno sottoposto 140 diabetici di tipo II ad una serie di prove psicometriche (apprendimento, serie di numeri) e li hanno confrontati con 38 soggetti di analoga età. I pazienti diabetici hanno ottenuto punteggi inferiori rispetto ai controlli; la disfunzione conoscitiva era correlata con il grado di neuropatia periferica. Gli AA. ritengono che tale fenomeno possa essere in rapporto alla difficoltà di esecuzione dei soggetti con neuropatia periferica oppure ad una sofferenza del SNC con conseguenti disfunzioni conoscitive.

Un'ulteriore contributo all'argomento è stato portato da Ryan, Williams et al. (1992). 75 pazienti con DM di tipo I, età media di 35,5 ± 5,8 anni, e durata della malattia di 14,2 ± 2,6 anni, sono stati sottoposti ad una serie di 5 gruppi di prove neuropsicologiche oltre che ad un accurato esame clinico e all'accurata ricerca di neuropatia periferica e di retinopatia; nei diabetici gravi si è anche indagato se nel passato si fossero mai verificate ipoglicemie. La presenza di neuropatia periferica distale simmetrica è stata valutata con

il protocollo clinico del DCCT nordamericano. Il 56% dei pazienti diabetici è risultato affetto da polineuropatia simmetrica distale mentre nel rimanente 44% essa era stata esclusa o considerata soltanto possibile. A confronto sono stati presi 75 soggetti paragonabili per età, scolarità, stato economico-sociale e Q.I. verbale. L'analisi multivariata dei dati psicometrici ha dimostrato che i malati diabetici eseguivano in maniera costantemente più lenta rispetto ai soggetti di controllo le prove di attenzione, di efficienza psicomotoria e di elaborazione dell'informazione spaziale. I test di memorizzazione e di apprendimento non hanno indicato valori diversi nei diabetici rispetto ai controlli. Quando il punteggio complessivo delle prove psicomotorie veniva confrontato con sei possibili fattori di predizione (età di insorgenza del DM, durata del DM, valori di emoglobina glicosilata, pregresse ipoglicemie e gravità della neuropatia e della retinopatia), la neuropatia periferica emergeva al primo posto di correlazione seguito dal valore di emoglobina glicosilata. La correlazione fra disfunzione conoscitiva e polineuropatia periferica distale era notevolmente significativa poichè molte delle prove utilizzate comprendevano una risposta motoria si potrebbe pensare che la maggiore lentezza dei diabetici fosse conseguenza del deficit propriocettivo dovuto alla neuropatia; ciò è stato escluso da Ryan et al., per molteplici ragioni: 1) la componente motoria dei test utilizzati costituisce un fattore di scarso valore; 2) l'eventuale rigidità articolare è stata esclusa con una specifica valutazione; 3) la semplice velocità dei movimenti in sè e per sè non era influenzata dalla neuropatia periferica. Gli Autori concludono che la neuropatia periferica non interferisce con l'esecuzione degli atti motori semplici, ma solo con quei compiti per i quali è richiesta l'integrazione centrale fra motricità e attività mentale. Le prove psicometriche utilizzate da Ryan et al. (elaborazione dell'informazione spaziale, apprendimento, capacità di astrazione) sono di elevato ordine conoscitivo e non beneficiano del fattore velocità.

Lo studio di Ryan et al. è il primo a dimostrare un rapporto fra neuropatia periferica diabetica e disfunzioni conoscitive (rallentamento psicomotorio). Quale può essere la spiegazione patogenetica? Ryan et al. ritengono possibili due ipotesi:

1) le alterazioni biochimiche che il DM determina a carico dei nervi periferici potrebbero causare contemporaneamente anche una sofferenza del SNC secondaria alla prolungata iperglicemia del diabetico. Lo studio dei potenziali evocati legati ad evento (Pozzessere et al., 1991) sembra dimostrare che questo possa essere vero. Rimane però da precisare il rapporto fra sofferenza periferica e sofferenza centrale.

2) l'altro meccanismo che secondo Ryan et al. potrebbe giustificare la neuropatia centrale potrebbe essere la ridotta capacità della BEE di trasportare il glucosio; il fenomeno è stato dimostrato nei ratti con DM da streptozocina. In tal caso in realtà si avrebbe ipoglicemia a livelli delle cellule nervose.

In ogni caso lo studio di Ryan et al. dimostra che la neuropatia diabetica periferica può influenzare l'efficienza mentale del paziente diabetico. Nell'adulto con DM di tipo I di lunga durata la presenza della polineuropatia simmetrica distale aumenta il rischio di disfunzioni conoscitive e la comparsa di un rallentamento psicomotorio.

Elettroencefalogramma, potenziali evocati, epilessia

L'eventuale sofferenza del SNC nel DM è stata valutata con l'esecuzione dell'elettroencefalogramma (EEG) e soprattutto con lo studio dei potenziali evocati (PE).

Elettroencefalografia

La presenza di anomalie elettroencefalografiche nei soggetti diabetici è stata rilevata con una frequenza che varia dal 19 al 76% (Abramovicz et al., 1969; Laron et al., 1982). Non si conosce il ruolo svolto dagli eventuali episodi ipoglicemici, dalle complicanze vascolari e dal controllo metabolico nel determinismo delle alterazioni EEGrafiche.

Secondo Martinelli et al. (1969) vi sarebbe una certa correlazione tra frequenza e gravità degli episodi ipoglicemici ed anomalie EEGrafiche. Lo studio dell'EEG nei bambini diabetici (Soltesz, 1991) mostra alterazioni persistenti e spesso associate a pregressi gravi attacchi ipoglicemici. Esse sono state accertate nel 26% dei bambini diabetici rispetto al 7% dei non diabetici. Circa l'80% dei bambini che hanno sofferto di gravi ipoglicemie presentano un EEG abnorme.

In realtà l'EEG va incontro a caratteristiche modificazioni quando la glicemia si abbassa a valori di 2-3 mmol/l (36-54 mg/dl): mentre il pz diabetico diventa stuporoso, l'EEG rallenta e presenta onde delta (a frequenza di 1-4 Hz) di elevata ampiezza. Quando i valori glicemici si abbassano ulteriormente a livelli di 1 mmol/l (18 mg/dl) clinicamente compare il coma, la registrazione dell'EEG diventa piatta e sul piano anatomico si verifica la necrosi dei neuroni.

Il controllo metabolico del DM può influenzare l'EEG. Haumont et al. (1979) hanno osservato una correlazione fra i due aspetti: anomalie EEGrafiche erano presenti nel 60% dei pazienti diabetici con cattivo controllo metabolico e soltanto nel 7% dei pazienti che avevano un buon controllo.

I potenziali evocati

La registrazione a livello della testa dei potenziali elettrici evocati da uno specifico stimolo esterno permette di valutare l'efficienza del SNC e in determinati casi anche le capacità cognitive di un individuo (Comi, Martinelli et al., 1992). Diversi possono essere gli stimoli periferici e quindi molteplici sono anche le aree encefaliche studiate; oggi distinguiamo potenziali evocati acustici, visivi, somatosensoriali, motori e cognitivi.

I potenziali evocati acustici

I potenziali evocati acustici (PEA) sono diversi. I più studiati sono quelli del tronco encefalico (PEATE) detti in inglese *brainstem auditory evoked potentials* (BAEP). I PEATE sono costituiti da 6-7 piccole onde, le quali vengono indicate con i numeri romani e

vengono registrate con l'applicazione degli elettrodi in corrispondenza della mastoide e del vertice. L'onda I è generata dal nervo acustico e l'onda V dalle porzioni alte del tronco encefalico; ne deriva che l'intervallo fra onda I e onda V indica il tempo di conduzione lungo le vie acustiche del tronco encefalico. Donald et al. (1981) per primi hanno osservato un aumento dell'intervallo I-V nei soggetti diabetici quando confrontati a individui sani. Fedele et al. (1984) hanno confermato tale rilievo e hanno anche osservato un aumento della latenza dell'onda I -indice di una rallentata conduzione dell'impulso lungo il nervo acustico; tale fenomeno è stato confermato da Khardhori et al. (1986) e Martini et al. (1987). Invece Ashok et al. (1984) non hanno trovato nessuna differenza di latenza fra diabetici e soggetti sani.

Una correlazione fra PEATE abnormi e presenza di neuropatia periferica è stata accertata con valori significativi da Khardori et al. (1986) mentre ciò non è emerso dall'indagine di Martini et al. (1987).

In genere i vari studi non dimostrano alcuna correlazione fra PEATE alterati e grado di controllo metabolico. Ad esempio Comi (1990) ha studiato 30 soggetti diabetici di tipo I con età variabile tra i 17 e i 30 anni; essi hanno accertato un significativo aumento dell'onda V e della durata dell'intervallo I-V; tali fenomeni non avevano nessun rapporto con la presenza di neuropatia periferica e con il grado di controllo glicometabolico.

Martini, Comacchio e Magnavita (1991) hanno registrato oltre ai comuni PEA anche i potenziali latenti mediani -che originano in un circuito polisinaptico più rostrale della corteccia uditiva- e non hanno osservato nessun vantaggio di questa seconda tecnica rispetto ai comuni PEA.

Recentemente Dejgaard et al. (1991) hanno sottoposto due gruppi di pazienti diabetici all'esecuzione sistematica di PEA, della RMN encefalica e di una batteria di test neuropsicologici. Il primo gruppo di malati era costituito da 20 individui con età media di 44 ± 9 anni, lunga durata di malattia (26 ± 9 anni), presenza di retinopatia e neuropatia periferica diabetiche. Il secondo gruppo era costituito da 19 individui con età media di 23 ± 8 anni, breve durata di malattia (2 ±2), senza sintomi clinici di neuropatia periferica e di retinopatia diabetiche. I PEA sono risultati alterati nel 40% dei pazienti del primo gruppo e nel 5% in quelli del secondo gruppo. La RMN del cranio ha rilevato la presenza di lesioni encefaliche nel 69% dei pazienti del primo gruppo e solo nei malati del secondo gruppo con età superiore a 40 anni. Valori inferiori alla norma sono stati osservati soltanto per alcuni test psicologici: il riconoscimento dei volti, la disposizione delle figure e la scelta delle carte di Wisconsin. Complessivamente Dejgaard et al. non hanno potuto identificare nessuna correlazione fra PEA, lesioni encefaliche alla RMN, test neuropsicologici, caratteristiche del paziente e livelli di emoglobina glicata. Ad ogni modo gli Autori ritengono che nel DM di lunga durata, complicato da neuropatia periferica e microangiopatia retinica, vi può essere una sofferenza del SNC come è indicato dai risultati dei PEA e della RMN.

Possiamo concludere che lo studio dei PEATE permette di evidenziare un sicuro anche se modesto interessamento delle vie centrali acustiche nel DM mentre non è dimostrata un'alterazione delle vie acustiche periferiche.

Potenziali evocati visivi

I potenziali evocati visivi (PEV) indicano le risposte elettriche registrate con elettrodi localizzati sulla cute in corrispondenza della corteccia cerebrale e insorte dopo la somministrazione di stimoli visivi. Questi possono consistere in lampi di luce (stimoli visivi semplici) oppure nell'illuminazione di un video dove compare una scacchiera costituita da quadrati neri che si trsformano in bianchi e viceversa (stimolo visivo complesso); in questo secondo caso la risposta elettrica registrata prende il nome di potenziali visivi alternanti (PEVA). Con l'uso della scacchiera alternante è possibile registrare non solo il PEV, ma anche la risposta generata a livello della retina; essa viene indicata come elettroretinogramma da pattern (in inglese PERG). Poichè i potenziali elettrici si formano in prevalenza a livello delle cellule ganglionari, l'intervallo di tempo fra comparsa del PERG e quello del PEV indica il tempo di conduzione tra retina e corteccia cerebrale e viene ottenuto misurando l'intervallo fra l'onda P50 del PERG e l'onda P100 del PEV.

Nei soggetti diabetici, rispetto ai controlli, vi è un significatico ritardo nell'onda P100 del PEV (Comi, 1990); utilizzando elevate frequenze spaziali di stimolazione il ritardo appare più marcato. Studiando 145 bambini ed adolescenti diabetici, Comi et al. (1988) hanno evidenziato alterazioni della latenza del PEV nel 22% dei casi; analoghe alterazioni sono state rilevate anche da altri Autori (Cirillo et al., 1984; Trick et al 1988). Le alterazioni sono risultate correlate, in modo significativo, con la durata della malattia, ma non con i valori di emoglobina glicata o con la dose giornaliera d'insulina. L'aumento di latenza del PEV era risultato correlato, in modo significativo, al rallentamento della velocità di conduzione sensitiva e motoria dei nervi periferici.

Recentemente Aguggia et al. (1993) hanno sottoposto 35 pazienti diabetici senza segni clinici di retinopatia e neuropatia periferica a registrazione del PEVA e alla misurazione dei tempi di conduzione a livello dei nervi periferici. I PEVA sono stati registrati con stimoli mono- e bi- oculari. Ad analoghe indagini sono stati sottoposti 35 individui sani. I pazienti diabetici hanno presentato per le varie componenti dei PEV valori di latenza maggiori rispetto ai soggetti sani; la differenza ha raggiunto valori significativi solo per l'onda P100. Dopo stimolazione monoculare la latenza PEV risulta sempre maggiore nei diabetici mentre lo stimolo bioculare permette ancora un compenso. Le alterazioni dei PEVA si correlavano ai valori dell'emoglobina glicata e alla presenza di sofferenza nervosa periferica.

Ancora non possiamo dire quale possa essere il meccanismo patogenetico delle alterazioni dei PEV e dei PERG osservate nei diabetici. Martinelli ritiene che il rallentamento della conduzione nervosa lungo le vie ottiche non possa essere attribuito all'iperglicemia di per sè. Puvendram et al. (1983) affermano che le alterazioni dei PEV debbano essere conseguenza della neuropatia ottica, poichè nei pazienti diabetici di lunga durata di malattia si osservano degenerazione assonale e demielinizzazione delle fibre del nervo ottico.

Poichè le alterazioni dei PEV sono associate a quelle del PERG si può supporre che il ritardo rilevato a livello del nervo ottico sia dovuto in parte alla sofferenza delle cellule ganglionari che sono in gran parte responsabili del PERG. In tal caso la disfunzione del nervo ottico sarebbe secondaria alla sofferenza delle cellule ganglionari.

Potenziali evocati somatosensoriali

Se stimoliamo elettricamente un nervo sensitivo o misto abbiamo una serie di impulsi che penetrano nel midollo spinale attraverso le radici posteriori, percorrono le vie lemniscali ed extralemniscali e raggiungono le aree somatosensoriali della corteccia cerebrale. Se applichiamo opportunamente degli elettrodi superficiali possiamo osservare la propagazione degli impulsi elettrici nervosi e misurare quindi i tempi di diffusione degli stimoli. Sono questi i potenziali evocati somatosensoriali (PES).

Per primi Gupta e Dorfman (1981) -utilizzando un metodo indiretto di misurazione della conduzione nervosa centrale- hanno osservato un rallentamento della conduzione lungo le vie somatosensoriali centrali in circa il 40% dei soggetti diabetici da loro esaminati. Successivamente Cracco et al. (1984) hanno confermato il rallentamento della conduzione nervosa lungo il midollo spinale nel 22% dei giovani diabetici da loro esaminati. In 30 pazienti con DM di tipo I Comi et al. (1985), stimolando il nervo tibiale, hanno osservato alterazioni dei PES nel 31% dei casi e stimolando il nervo mediano nel 20% dei casi.

Sia nell'indagine di Gupta e Dorfman che in quelli di Cracco et al. e di Comi et al. le alterazioni della conduzione nervosa centrale erano frequentemente associate ad alterazioni della conduzione nervosa periferica. Ad analoghi risultati sono giunti anche Harkins et al. (1985).

Ad ogni modo in tutti questi studi non è stata mai osservata una correlazione fra alterazioni dei PES e il controllo metabolico dei pazienti.

Poichè le alterazioni dei PE osservate da vari Autori sono di lieve entità, sono utili sul piano delle conoscenze scientifiche ma probabilmente non hanno importanza sul piano clinico.

Potenziali evocati motori

La stimolazione elettrica o magnetica transcranica della corteccia motoria consente di studiare la conduzione degli impulsi lungo le vie motorie centrali. Poichè la stimolazione magnetica è del tutto indolore, ha avuto maggiore impiego clinico. L'applicazione delle onde magnetiche sullo scalpo determina un'eccitazione del primo motoneurone che viene trasmessa lungo le vie piramidali alle cellule delle corna anteriori del midollo spinale provocando una risposta periferica (potenziale evocato motorio, PEM). Con analoga stimolazione è possibile eccitare le radici anteriori alla loro emergenza dal midollo spinale. In tal modo si può calcolare il tempo impiegato dall'impulso a percorrere sia il tratto centrale (corteccia / midollo spinale o TCMC) che quello periferico (o TCMP).

Con questa tecnica Comi et al., (1990) hanno studiato un gruppo di 59 pazienti diabetici 51 dei quali affetti da DM tipo I e 8 con DM tipo II confrontandoli a 59 soggetti sani. Il TCMC e TCMP sono risultati significativamente aumentati nei diabetici. Il TCMC è risultato allungato nel 24% dei diabetici e il TCMP nel 54%. Il TCMC non è risultato correlato ai livelli di emoglobina glicata nè al fabbisogno insulinico giornaliero. Le osservazioni di Comi et al. indicano una sofferenza del SNC nei soggetti diabetici.

Potenziali evocati legati ad evento

Nuove possibilità per valutare le funzioni cognitive sono offerti dalla tecnica dei cosiddetti potenziali evocati endogeni (PE endogeni) o PE legati ad evento (Callaway et al., 1978). Essi permettono di valutare la capacità dell'individuo di discriminare, classificare e memorizzare uno stimolo specifico. L'onda P300 (detta anche P3) rappresenta l'evento neurofisiologico tardivo che coinvolge i processi conoscitivi e mnemonici dell'uomo. La latenza dell'onda P300 riflette la velocità degli eventi neuronali che sono alla base della elaborazione delle informazioni (Hillyard e Kutas, 1983) ed è strettamente collegata all'attenzione e alla memoria a breve termine (Surwillo, 1984). Nei soggetti normali la latenza dell'onda P300 aumenta con l'età (Picton et al., 1984) e in condizioni di disfunzioni cerebrali, quali l'ipoglicemia da insulina (Blackman et al., 1991).

In un recente studio Pozzessere et al. (1991) hanno sottoposto 16 pazienti con DM di tipo I, età media 33 ± 12,6 anni (variabile da 20 a 64 anni) e durata media della malattia di 9 ± 12,6 anni (variabile da 1 a 27 anni) ad una complessa e sistematica serie di analisi: registrazione dei PE endogeni, dei PEV, dei PEATE e dei PES (stimolo a livello del nervo mediano e del nervo tibiale posteriore) e test psicometrici che permettevano di valutare l'attenzione e la memoria immediata; i rilievi ottenuti nei pazienti diabetici (che sul piano clinico erano neurologicamente indenni) sono stati confrontati con gruppi di controllo di soggetti sani. Il 56,2% dei soggetti diabetici hanno presentato una o più anomalie dei PE e delle misure psicometriche; nessuna correlazione è stata osservata da Pozzessere et al. fra le alterazione dei PE endogeni, degli altri PE a breve termine e dei test psicometrici da una parte e durata di malattia o controllo metabolico dall'altra.

Attacchi epilettici e diabete mellito

Il rapporto fra diabete mellito e attacchi epilettici non è ben conosciuto. Alcuni farmaci antiepilettici, come la fenitoina, sono potenzialmente diabetogeni (Cortes et al., 1981).

Squilibri glicemici in direzione ipo- o iper- a livelli estremi possono determinare la comparsa clinica di convulsioni. D'altro lato anche il cattivo controllo metabolico del DM può manifestarsi con un attacco epilettico; casi del genere si possono verificare in corso di coma chetoacidotico (Rosenbloom, 1990) e coma iperosmolare (Giusaldi e Ariele, 1975). Nell'iperglicemia chetoacidosica si osservano un eccessiva formazione di onde lente e l'aumento della disomogenizzazione dell'attività di base (Tsalikian et al., 1981); le alterazioni EEG scompaiono con il ritorno della glicemia a livelli normali.

Gilhaus, et al. (1973) hanno osservato che i bambini a precoce comparsa della malattia diabetica (2-5 anni di età) presentano alterazioni EEGrafiche più frequentemente di quelli in cui la malattia è stata diagnosticata più tardivamente.

Il DDCT statunitense (1991) riporta la dimostrazione che uno stretto controllo glicemico aumenta il rischio di convulsioni. L'ipoglicemia acuta ripetuta può arrivare a determinare convulsioni e quindi anche danno encefalico permanente (vedi pag.66)

Alterazioni biochimiche a livello del sistema nervoso centrale nel diabete mellito

Le alterazioni biochimiche che il DM può indurre nel SNC sono state studiate esclusivamente nell'animale. Crandall e Fernstrom (1983) hanno osservato nell'encefalo di ratto bassi livelli di triptofano (che sappiamo essere il precursore della serotonina), una riduzione degli aminoacidi aromatici ed un aumento degli aminoacidi a catena ramificata. Queste modificazioni tissutali sarebbero in rapporto alle corrispondenti variazioni dei livelli ematici. In realtà la composizione in aminoacidi del SNC è la risultante dell'insufficiente azione insulinica, della dieta e delle modificazioni metaboliche locali (Glanville e Anderson, 1985).

Non è stata osservata nessuna differenza fra ratti con DM da streptozocina e ratti normali quando si sono misurate le concentrazioni di creatinfosfato, di ATP, di ADP e di AMP (Ruderman e Goodman, 1980).

Nei ratti con DM da allossana il contenuto cerebrale è ridotto, con un aumento significativo del piruvato e del lattato; il ritorno a valori normali si ha un'ora dopo somministrazione di insulina. L'insulina regolerebbe l'attività della piruvico-deidrogenasi (Rinaudo et al., 1985).

L'effetto del DM sul metabolismo lipidico a livello del SNC è poco conosciuto. Negli animali diabetici la composizione in acidi grassi del SNC non è alterata; infatti è stato dimostrato solo un modesto aumento della percentuale di acido linoleico (Lin, Peterson et al., 1985).

Il DM è anche responsabile degli alterati livelli di monoamine e dei loro metaboliti nel SNC.

Nei ratti non è stato evidenziato un aumento dei recettori per la dopamina (Chu et al., 1986).

L'accumulo dei metaboliti della dopamina è ridotto a livello dello striato nel ratto dopo 4 settimane dall 'insorgenza del DM (Naeije, Clumek et al., 1977). Saller e Chiodo (1980) riportano che l'iperglicemia riduce la risposta neuronale alla dopamina. Merali ed Ahmad (1986) hanno notato che, a livello dell'ippocampo, i livelli di dopamina possono essere aumentati.

Nel 1985 Trulson ed Himmel hanno dimostrato un'alterazione della trasmissione noradrenergica; valutando i livelli di noradrenalina nel cervello posteriore, hanno notato che il DM aumenta il contenuto di noradrenalina, con il ritorno a valori normali dopo somministrazione di insulina. Steger e Klienast (1990), studiando ratti diabetici da streptozotocina, hanno evidenziato una riduzione della trasmissione noradrenergica, parzialmente corretta con la somministrazione di insulina. Chu et al. (1986) hanno trovato, in ratti diabetici da streptozotocina, livelli di catecolamine inferiori alla norma a livello ipotalamico ed un aumento a livello del corpo striato; i livelli di serotonina erano ridotti sia nell'ipotalamo che nel tronco encefalico. Il trattamento insulinico faceva ritornare le concentrazioni di catecolamine e di serotonina a valori normali. Tali autori hanno anche osservato alterazioni neurologiche e comportamentali: alterata temore-

golazione, aumentata soglia al dolore, ridotta motilità spontanea con aumento della risposta motoria alle anfetamine.

Alcuni lavori (Abbracchio et al., 1989; Fernostrom et al., 1990) riportano, nel DM sperimentale ed occasionalmente anche nell'uomo, un'alterata concentrazione di alcuni neuropeptidi, tra cui il neuropeptide Y, la metencefalina, la somatostatina, il polipeptide vasoattivo intestinale (VIP), le beta endorfine, tutte sostanze queste che possono avere una certa influenza sul comportamento, sull'umore, sull'appetito e sulla percezione del dolore.

Nel DM sperimentale sono state osservate anche alterazioni della cromatina nei nuclei delle cellule del SNC. In uno studio recente (1991) Mooradian ha studiato la cinetica ed i prodotti di digestione della nucleasi micrococcica nelle cellule cerebrali di ratti con DM (da streptozotocina) della durata di 6 settimane con un cattivo controllo metabolico. I risultati hanno mostrato una diminuita sensibilità del DNA alla digestione da parte della nucleasi micrococcica. La correzione con insulina dei valori glicemici faceva regredire le alterazioni. Queste modificazioni osservate nelle cellule cerebrali del ratto diabetico sono simili a quelle osservate nell'animale non diabetico nel normale processo d'invecchiamento.

Il meccanismo biochimico della ridotta azione della nucleasi micrococcica sul DNA non è noto: le modificazioni potrebbero riguardare solo il DNA o le proteine della cromatina o l'interazione fra le due sostanze. Si suppone anche che la membrana nucleare possa determinare un ostacolo al raggiungimento della cromatina da parte della nucleasi. E'stata anche ipotizzata una glicosilazione del DNA o delle proteine della cromatina (Mooradian, 1991). Si è visto che le proteine della cromatina maggiormente rappresentate non sono modificate in maniera significativa; quindi la ridotta sensibilità alla nucleasi sarebbe legata a sottili modificazioni delle proteine meno rappresentate o all'interazione fra DNA e proteine. Si può concludere che l'iperglicemia non ben controllata può alterare la struttura cromatinica in vivo. Alcuni tessuti possono essere più suscettibili che altri; sono necessari ulteriori studi per precisare le alterazioni biochimiche che sono alla base di questi fenomeni.

Alterazioni neuroendocrine nel diabete mellito

Il mantenimento della glicemia entro centri limiti è necessario per il funzionamento del SNC e l'organismo ricorre all'insulina se i livelli glicemici si alzano e al complesso sistema della controregolazione se i livelli glicemici si abbassano. In corso della malattia diabetica possono alterarsi le risposte ormonali della controregolazione (vedi pag.59).

Qui desideriamo ricordare quanto si può verificare per altri aspetti della neuroendocrinologia. La maggior parte delle conoscenze ci provengono da lavori sperimentali sull'animale.

I livelli glicemici possono modulare la risposta agli oppioidi. Nei ratti l'ipoglicemia potenzia l'azione antinocettiva della morfina (Davis et al., 1956) mentre il DM la riduce (Simon e Dewey, 1981).

Particolarmente interessanti sono le alterazioni indotte dal DM a livello ipotalamo-ipofisario. Studi in vitro hanno indicato un aumento del consumo in glicogeno (Dixit e Lazaron, 1962) ed un ridotto consumo di glucosio (Boodner e Freinkel, 1961) nell'ipofisi anteriore di ratti diabetici.

Nel soggetto diabetico è stata osservata una ridotta risposta degli ormoni LH e FSH (Rastogi et al., 1974; Distiller et al., 1975) ed occasionalmente un'elevata di LH alla somministrazione di GNRH (Ando et al., 1978).

Nei pazienti diabetici la secrezione di prolattina in risposta al TRH sembra essere normale (Morley et al., 1978; Ceda et al., 1981) ma negli uomini potrebbe verificarsi anche una iperprolattinemia (Mooradian et al., 1988). In realtà nei ratti con DM da streptozocina la secrezione di prolattina in risposta al TRH ed all'estradiolo è diminuita; tale fenomeno è stato attribuito in parte ad una riduzione dei recettori ipofisari per gli estrogeni.

Nei soggetti umani con DM di tipo I è stata osservata una maggiore attività surrenalica (Asfeldt, 1972; Hudson et al., 1984) ed un'inaspettata risposta di STH al TRH (Ceda et al., 1981) e alla dopamina (Lorenzi et al., 1990).

La riduzione dei livelli di STH può essere osservata negli individui diabetici dopo edema cerebrale da chetoacidosi (Lufkin et al., 1977; Keller e Wolfdorf, 1987) oppure dopo insufficienza vascolare e infarto ipofisario (Brennan et al., 1956; Frey, 1959).

Recentemente Tsigos, Young e White (1993) hanno dimostrato che nei pazienti diabetici di tipo I e II sofferenti di neuropatia periferica presentano un aumento specifico e persistente dell'asse ipotalamo-ipofisi-surrenalico.

Analogamente Shaikh et al., (1993) hanno misurato i livelli sierici di FSH, di LH, di prolattina e di testosterone in due serie di pazienti diabetici (100 di tipo I e 314 di tipo II) e in un gruppo di controllo. I pazienti diabetici affetti da neuropatia presentavano livelli bassi livelli sierici di testosterone, ed elevati livelli di FSH, LH e prolattina; contemporaneamente era presente sclerosi testicolare e atrofia delle cellule muscolari liscie del tratto genitourinario.

Le alterazioni neuroendocrine osservate in corso di DM potrebbero essere dovute ad una forma di insufficienza vascolare o essere secondarie a specifici disordini della trasmissione. Nella disfunzione ipotalamo-ipofisaria avrebbero un ruolo importante la perdita del peso corporeo (Cusan et al., 1980; Gonzalez et al., 1980), l'aumento dell'azione inibitoria da parte della somatostatina circolante (Tannebaun, 1981) e la diminuita stimolazione da parte dei meccanismi adrenergici (Bluet-Pajot et al., 1980).

Fattori psicosociali, disfunzioni conoscitive e diabete mellito

I fattori psicologici e sociali hanno un ruolo importante nell'influenzare la morbosità e la mortalità di ogni tipo di popolazione. Il DM in quanto grave malattia invalidante e soprattutto per le sue complicanze croniche richiede un'attenzione quotidiana e un notevole e continuo impegno personale da parte del paziente e può quindi diventare fonte di preoccupazione e di reazioni emotive, che possono ripercuotersi sull'equilibrio psicologico-affettivo dell'individuo.

Benchè basato su un ristretto numero di soggetti alcune ricerche (Kisck, 1985; Robinson et., 1989) suggeriscono la possibilità che lo stress e la mancanza di appoggio sociale siano implicati nell'insorgenza del DM. Tuttavia l'esatto ruolo dei fattori sociali e psicologici nel condizionare il DM e le sue complicanze non sono stati ancora esattamente definiti e poche sono ancora le pubblicazioni sull'argomento.

La depressione come causa di disfunzione conoscitiva

Il paziente diabetico può andare incontro ad una forma depressiva soprattutto se di sesso maschile (Hauser e Pollets, 1979). La depressione si associa ad una ridotta efficienza cognitiva ed ad una più frequente lamentela di perdita di memoria da parte del paziente diabetico (Tun et al., 1987). La depressione non solo modifica il comportamento dell'individuo, ma condiziona anche diverse situazioni cliniche. Molti dei disturbi attribuiti dal soggetto diabetico all'iper - o - all'ipoglicemia in realtà risultano più strettamente associati ad uno stato depressivo che al livello glicemico (Lustman et al., 1988). I diabetici depressi con neuropatia somatica periferica presentano più facilmente riduzione della sensibilità vibratoria rispetto ai pazienti con neuropatia, ma senza depressione (Geringer et al., 1988).

In un recente studio Lloyd et al., (1992) hanno dimostrato in un gruppo di 175 soggetti con DM di tipo I con durata di malattia eguale o superiore a 25 anni (età media 28 anni) che la qualità della vita e lo stato depressivo sono correlati alla presenza di complicazioni croniche (retinopatia, macroangiopatia, nefropatia, neuropatia periferica). La qualità della vita peggiora e facilmente può comparire uno stato depressivo quando aumentano le complicazioni. La combinazione di macroangiopatia e di retinopatia costituisce il fattore predittivo più sensibile per la comparsa di depressione.

Valutazione cognitiva dei pazienti diabetici

Quando per valutare l'efficienza cognitiva di un paziente lo sottoponiamo a dei test neuropsicologici, dobbiamo tener presente che la loro sensibilità per eventuali sofferenze cerebrali è elevata mentre bassa è la loro specificità (Ryan, 1988). I risultati di molte prove neuropsicologiche possono essere influenzate da molteplici fattori psicologici e

sociali: scolarità, stimolo interiore, equilibrio affettivo, etc. Da ciò deriva la necessità che in ogni studio inteso a valutare l'efficienza cognitiva del paziente diabetico occorre prendere in considerazione l'interferenza di una molteplicità di fattori di altra natura.

Progresso scolastico nell'età dello sviluppo

Diversi studi su diabetici in età infantile e adolescenziale hanno cercato di collegare disfunzioni conoscitive con determinate esperienze di vita. Ryan, Vega et al. (1984) hanno eseguito una ricerca su 40 adolescenti diabetici (età media 15,5 aa.) confrontati con altrettanti soggetti sani di età, scolarità e stato economico sociale corrispondenti. Gli Autori hanno osservato che i soggetti diabetici eseguivano più lentamente molte prove neuropsicologiche e presentavano test verbali del Q.I. inferiori rispetto ai controlli. Poichè i diabetici non avevano problemi metabolici al momento degli esami neuropsicologici, Ryan et al., hanno attribuito il deterioramento conoscitivo all'esistenza dei problemi scolastici.

In realtà già nel 1962 Etzwiler e Sines avevano osservato che i bambini diabetici presentano frequentemente problemi di motivazione e di progresso scolastico. Successivamente Fallstrom (1974) aveva dimostrato che i bambini diabetici rispetto a soggetti sani hanno maggiori difficoltà a formare e mantenere rapporti sociali con i compagni di classe e talvolta presentano i segni di un insufficiente progresso scolastico. Così Ryan, Vega et al. (1984) hanno condotto un'indagine sulla frequenza scolastica - in un periodo di parecchi anni - di 62 adolescenti diabetici e di altrettanti soggetti sani della stessa età. Gli adolescenti diabetici hanno avuto assenze per un numero di gg. due volte maggiori rispetto ai sani; inoltre ottenevano punteggi inferiori nei sottotest della lettura, della composizione delle parole e dei calcoli aritmetici. Tale rapporto fra problemi scolastici e disfunzioni conoscitive è stato messo in rilievo anche da Rovet et al. (1987) e da Anderson et al. (1984).

Ryan (1988) osserva che il maggior numero di assenze scolastiche dei bambini diabetici può spiegare il ridotto punteggio di determinati test verbali del Q.I., ma non la maggiore lentezza con cui essi eseguono certi compiti psicomotori rispetto a soggetti sani. Questo secondo fenomeno clinico potrebbe essere attribuito ad una modificazione della personalità; il bambino diabetico infatti acquista un'atteggiamento di estrema prudenza e attenzione per il fatto che il DM richiede un controllo continuo e preciso; per cui anche di fronte a dei test psicologici si comporta in modo più lento per essere più sicuro dei risultati giusti.

Variazioni acute della glicemia ed efficienza conoscitiva

Già nel 1930 Dashiell aveva osservato che l'efficienza mentale può variare nella giornata a seconda del livello glicemico. Solo negli ultimi quindici anni i ricercatori hanno affrontato il problema in modo più preciso e sistematico compiendo indagini sul soggetto normale e sul paziente diabetico. Particolarmente utile in questo senso è stata l'introduzione della tecnica del blocco glicemico (in inglese *clamp*).

D'altra parte la possibilità che le prestazioni mentali possano essere influenzate dai livelli della glicemia era suggerito dagli studi sugli EEG. Infatti l'analisi dei potenziali bioelettrici encefalici dimostra che essi variano in rapporto al valore del glucosio ematico. Sia l'ipoglicemia che l'iperglicemia alterano l'EEG. La ridotta attività bioelettrica determinata dall'ipoglicemia è stata correlata al ridotto livello di vigilanza che insorge per l'aumento dei potenziali postsinaptici inibitori. Nella maggior parte degli studi le alterazioni elettroencefalografiche indotte dall'ipoglicemia regrediscono al ritorno della glicemia a valori normali.

Modesta ipoglicemia e disfunzioni conoscitive nel bambino

L'ipoglicemia di intensità moderata può determinare una riduzione dell'efficienza mentale nel bambino diabetico; poche sono le pubblicazioni sulle disfunzioni conoscitive nell'ipoglicemia artificialmente indotta, in quella da insulina e da esercizio fisico.

Ryan et al. (1990) con la tecnica del blocco glicemico hanno indotto in un gruppo di bambini diabetici un'ipoglicemia moderata (3,7 mmol/l =66,6 mg/dl) ed hanno quindi eseguito prove neuropsicologiche in condizioni di ipo e di normo glicemia. Notevole è stata la riduzione dell'efficienza mentale dei bambini; quasi tutte le prove hanno mostrato un decremento seppur in grado diverso; già alcune di esse si deterioravano con una glicemia di 3,7 mmol/l (=66,6 mg/dl). I compiti più sensibili all'ipoglicemia sono stati quelli che richiedevano programmazione, decisione, attenzione al particolare, discriminazione visiva e risposta rapida. Altra importante osservazione degli Autori è che la ripresa dell'efficienza mentale avveniva, per esempio, per la rapidità di risposta molto tempo dopo il ritorno della glicemia a livelli normali.

Reich et al. (1990) hanno osservato crisi di lieve o discreta ipoglicemia in bambini diabetici che soggiornavano in un campo estivo e li hanno sottoposti a dei test neuropsicologici: dopo un singolo episodio ipoglicemico l'efficienza mentale ritornava ad essere normale dopo un diverso tempo (che poteva essere anche di alcune ore) dalla crisi ipoglicemica; sono risultate colpite particolarmente l'efficienza motoria dal lato dominante, l'attenzione e la memoria; questi rilievi hanno ripercussioni di carattere pratico: gli insegnanti che hanno nella loro classe bambini diabetici devono sapere che dopo un episodio ipoglicemico l'efficienza mentale nel bambino diabetico può ritornare ad essere normale anche dopo alcune ore.

Variazioni glicemiche nel soggetto anziano

Poichè l'invecchiamento determina disfunzioni conoscitive (vedi pag.55) alcuni Autori hanno studiato l'efficienza mentale del soggetto anziano normale in rapporto ai livelli glicemici.

In uno studio sulle modificazioni della memoria dovute all'invecchiamento Riese et al. (1984) hanno osservato che l'età della persona e il metabolismo del glucosio sono strettamente collegati quando si richiede all'individuo di eseguire a memoria dei disegni. Gli AA. ritengono che il declino della memoria osservato nelle persone anziane può essere in rapporto ad un alterato metabolismo del glucosio.

Successivamente Hall et al. (1986) hanno dimostrato in un gruppo di vecchi normali il rapporto che esiste fra capacità mnemonica e livelli glicemici; quando si induce artificialmente uno stato di ipoglicemia, la memoria risulta facilitata a livelli moderati mentre essa viene inibita a livelli più alti. Se consideriamo che anche l'ipoglicemia provoca disfunzioni conoscitive, i rapporti fra i livelli glicemici ed efficienza conoscitiva nell'anziano normale presentano una caratteristica curva ad U.

Variazioni glicemiche ed efficienza conoscitiva nel soggetto diabetico

Gli studi clinici sui rapporti fra variazioni glicemiche acute ed efficienza conoscitiva nei pazienti diabetici hanno dato risultati discordanti.

Meuter et al. (1980) paragonando pazienti con DM di tipo I e di tipo II a soggetti sani hanno osservato tempi di reazione più lunghi e ridotta concentrazione di memoria nei diabetici; il valore glicemico al momento dell'esame era molto diverso da paziente a paziente, ma la maggior parte dei pazienti diabetici erano moderatamente iperglicemici; dal modo di esposizione dei dati di Meuter et al. è difficile stabilire un rapporto preciso fra disfunzione conoscitiva e livello glicemico.

Successivamente con un metodo più accurato di regolazione glicemica Holmes et al. (1983) hanno osservato un decremento conoscitivo durante una condizione di modesta ipoglicemia (3,3 mmol / l = 60 mg / dl); infatti tali AA. hanno osservato un rallentamento del ricordo dei motti e dei tempi di reazione visiva; inoltre essi hanno accertato che una modesta iperglicemia (16,6 mmol / l = 300 mg / dl) allunga i tempi di reazioni a stimoli visivi: le disfunzioni conoscitive nel diabetico si verificano sia a valori bassi che a valori alti di glicemia.

Sempre Meuter et al. non hanno rilevato una diversità dei tempi di reazione a diversi livelli glicemici; in condizione di iperglicemia i loro pazienti diabetici mostravano una peggiore esecuzione delle prove di abilità motoria.

Altri Autori contraddicono quest'ultima osservazione. Ad esempio Gyalog et al (1983) e Flender e Lifshitz (1976) hanno osservato a livelli iperglicemici un miglioramento della coordinazione motoria dei movimenti fini, del tempo di reazione e della memoria per la serie dei numeri.

Bisogna osservare che molti di questi studi presentano dubbi di valutazione metodologica: le glicemie dei pazienti esaminati non risultavano controllate e variavano

durante l'esecuzione delle prove psicometriche; inoltre il numero dei soggetti esaminati era insufficiente come pure inadeguata risultava l'esposizione dei dati, per cui diventa difficile valutare obiettivamente i dati di Gyalog et al. e Flender e Lifshitz.

Holmes, Mann-Hoepke et al. (1984) hanno sottoposto 12 giovani adulti (età variante dai 18 ai 35 anni) con DM di tipo I senza neuropatia periferica o retinopatia, ad una batteria di prove neuropsicologiche a tre diversi livelli glicemici (ottenuti con la tecnica del blocco: 3,3 ± 0,9mmol/l = 56,3 ± 1,8mg/dl; 5,97 ± 1,1mmol/l = 107,6 ± 2,1mg/dl; 16,5 ± 0,9mmol/l = 298,7 ± 1,7mg/dl) cioè nelle tre diverse condizioni di ipoglicemia, di euglicemia e di iperglicemia. Nello stato di ipoglicemia la fluidità verbale si riduce del 18% rispetto al livello di euglicemia mentre le altre prove di capacità verbale si riducono del 6-16%; cioè l'individuo diabetico presenta un rallentamento nel ricordare alcune parole; Holmes, Mann-Hoepke et al. (1984) non escludono che possa essere coinvolto il meccanismo dell'attenzione.

In condizione di iperglicemia i punteggi avevano una tendenza ad essere più alti anche se la differenza non fosse statisticamente significativa.

Da quanto abbiamo esposto possiamo dire che le indagini più recenti sembrano confermare l'antica osservazione di Dashiell (1930) che le variazioni acute della glicemia possano determinare disfunzioni conoscitive sia nel soggetto sano che nel paziente diabetico.

Disfunzioni conoscitive nel diabete mellito

Le disfunzioni conoscitive vengono oggi considerate possibili manifestazioni precoci di un interessamento del SNC da parte del DM (Ryan, 1988; Mooradian, 1988; Richardson, 1990; Mc Call, 1992). Già nel lontano 1922 Miles e Root avevano eseguito prove di memoria e di attenzione in 40 individui diabetici e in 18 soggetti sani di controllo e avevano concluso per una ridotta efficienza mentale nei diabetici.

Negli ultimi 25 anni sono apparse numerose pubblicazioni sulle capacità conoscitive dei pazienti con DM di tipo I e II appartenenti a gruppi di età molto diversa. L'interesse per l'argomento si è fatto particolarmente vivo negli anni 80 (vedi tabella 6).

Non è cosa semplice valutare in modo sistematico e corretto i dati -oramai molto abbondanti- riportati dai vari Autori poichè vi è una notevole diversità di metodo e spesso una carenza di dati clinici e neuropsicologici. Infatti da ricerca a ricerca sono variati il fine, il tipo dei soggetti esaminati ed infine è spesso mancato il confronto con soggetti sani aventi le stesse caratteristiche personali (età, scolarità, classe sociale, etc.). Per tutti questi motivi non si può ancora definire esattamente la natura, la gravità e la precocità della disfunzione conoscitiva del paziente diabetico.

Autore e anno	compiti percettivi	efficienza motoria	prove di intelligenza	apprendimento e memoria	ragionamento complesso
Ack et al., 1961	0	0	+	0	0
Gregersen, 1968	+	+	0	0	0
Bale, 1973	0	0	-	+	0
Fallstrom, 1974	+	0	+	0	0
Meuter et al., 1980	-	+	0	+	0
Lawson et al., 1980	0	0	-	+	0
Ryan et al., 1984	+	+	+	+	0
Skenazy et al., 1984	+	+	-	-	-
Franceschi et al., 1984	-	-	-	+	+
Ryan et al., 1985	0	0	0	-	-
Lichty et al., 1985	0	0	0	+	0
Rovet et al., 1987	-	-	+	0	0
Golden et al., 1989	0	0	-	-	-
Ryan et al., 1992	+	+	+	+	0
Zilli et al., 1993	-	-	-	+	-

legenda:
+decremento significativo nei pazienti diabetici
- nessun decremento significativo nei pazienti diabetici
0 mancanza di confronto nella prova neuropsicologica indicata

Tabella 6. Disfunzioni conoscitive nel diabete mellito di tipo I: i dati della letteratura sul risultato di alcune prove neuropsicologiche.

Lo studio delle capacità mentali del soggetto con DM si presenta particolarmente difficile per molteplici ragioni:

1) una componente emotiva di ansietà e di depressione o di ambedue è spesso presente nei pazienti diabetici in quanto la malattia costituisce una condizione che determina stress psicologici, sociali, economici; si pensi, ad esempio, alla necessità costante della dieta vissuta come restrizione, alla somministrazione quotidiana dei farmaci, ai controlli periodici presso servizi specialistici, alla comparsa di complicanze acute e croniche che condizionano l'autonomia personale e l'efficienza dell'individuo; sono tutti questi i motivi che determinano tensione emotiva e creando ansietà e depressione possono influire negativamente sull'esecuzione dei test psicometrici (Hauser e Pollets, 1979; Tun, Nathan e Perlmutter, 1990).

2) il diabete può complicarsi con sofferenze e lesioni d'organo e d'apparato che possono interferire sulle capacità sensoriali, mentali e motorie dell'individuo. Si pensi, ad. esempio, alla neuropatia periferica, alla retinopatia, alla maggior gravità dell'aterosclerosi cerebrale, all'ipertensione arteriosa, alla nefropatia; tutte queste sono situazioni cliniche che possono determinare una sofferenza dell'encefalo e quindi alterare le prove neuropsicologiche.

3) lo studio conoscitivo della persona si poggia oggi sull'esecuzione di una molteplicità di prove psicometriche che possono fornire dati diversi a seconda dei criteri con cui vengono valutate e del contesto in cui vengono eseguite. Il rilievo del semplice coefficiente d'intelligenza (QI) è stato riconosciuto inadeguato e si ricorre oggi ad una serie di test neuropsicologici più fini e sensibili atti a valutare minime alterazioni conoscitive che, se non hanno importanza per il comportamento del paziente diabetico nella sua vita quotidiana, possono essere espressione di una sofferenza del SNC.

Per tali motivi la valutazione delle capacità conoscitive del paziente diabetico risulta particolarmente delicata e complessa e spiega il contrasto dei dati della letteratura.

Funzioni mentali semplici e funzioni complesse

Apparentemente le funzioni mentali più semplici non vengono alterate dal DM. Questo sembra essere il caso delle capacità percettive. La percezione visiva che costituisce uno dei livelli più elementari di informazione sensoriale non risulta modificata nei soggetti diabetici. Meuter et al. (1980) con l'impiego di una batteria di prove neuropsicologiche non hanno ottenuto nessuna diversità di punteggi in un gruppo di soggetti diabetici rispetto ad un gruppo di individui non diabetici. Analoghi risultati sono stati ottenuti da Lichty e Connell (1988) con una serie di prove che comprendevano il paragone fra numeri e la valutazione della frequenza di un determinato stimolo; si trattava quindi di test che richiedevano una semplice valutazione degli stimoli. Anche nella prova di ripetizione delle serie di numeri di WAIS i pazienti con DM di tipo II ottengono punteggi simili ai non diabetici (Mooradian, Peryman et al., 1988), mentre nella ripetizione dei numeri in senso inverso (in questo caso è richiesto oltre che all'immagazzinamento dei dati anche la loro manipolazione) i pazienti con DM di tipo II presentano un modesto decremento che è parallelo a quanto avviene con l'invecchiamento per la memoria di lavoro (Baddeley, 1986).

Nella misurazione dei tempi di reazione semplice (ad esempio nel test della pressione di un pulsante al momento della comparsa di uno stimolo visivo o uditivo) non vi è diversità fra diabetici e non diabetici ma la rapidità di esecuzione di compiti più complessi non è stata molto studiata nei pazienti anziani. Meuter et al. (1980) hanno osservato una maggiore lentezza nei diabetici anziani, ma in realtà le prove da loro utilizzate includevano compiti complessi che gli anziani assolvono più lentamente rispetto ai giovani (Cerella, 1985). Quando si aumenta il carico dei dati da memorizzare e si richiede una maggiore velocità di esecuzione, nell'anziano diabetico l'efficienza si riduce; ad esempio nel sottotest di sostituzione simbolica ai numeri del WAIS i pazienti diabetici si comportano meno efficientemente rispetto ai non diabetici (Lichty e Connell, 1988; Reaven et al., 1990; Perlmutter et al., 1987).

Recentemente Zilli et al. (1993) hanno sottoposto ad una batteria di prove neuropsicologiche un gruppo di 25 pazienti diabetici -senza apparente patologia neuropsichiatrica e cardiovascolare- un secondo gruppo di 25 ipertesi e un terzo gruppo di 32 soggetti di controllo. Mentre la gran parte delle prove psicometriche non hanno dato punteggi diversi nei diabetici rispetto ai controlli, le prove per la memoria immediata hanno indicato un decremento nei pazienti diabetici (e negli ipertesi). Poichè diversi pazienti diabetici presentavano un modesto stato di depressione e/o di irritabilità -fenomeni che possono influenzare negativamente certe prove psicometriche- Zilli et al. hanno potuto escludere che la diminuzione della memoria immediata rilevata nei pazienti potesse essere messa in rapporto all'alterazione affettiva.

In genere compiti che implicano memoria a lungo termine sono eseguiti peggio dai diabetici. L'analisi fattoriale dei dati ottenuti con batterie che includono un ampio numero di compiti dimostra un decremento significativo nei pazienti diabetici; questo è il caso della concentrazione della memoria (Meuter et al., 1980), dell'elaborazione videospaziale (Reaven et al., 1990); da osservare che i rilievi di Meuter et al. sono stati dimostrati in individui con DM di tipo II che non presentavano ipertensione arteriosa o patologie cardiovascolari che possano influire negativamente sulle capacità conoscitive. Punteggi inferiori da parte dei diabetici sono stati dimostrati anche nella prova delle analogie (Lichty e Connell, 1988).

I pazienti con DM di tipo II eseguono peggio le prove di apprendimento di una serie di parole, poichè ricordano un minor numero di parole (Perlmutter, Hakami et al., 1984) rispetto ai soggetti di controllo; inoltre un significativo minor numero di pazienti diabetici imparano correttamente la serie di parole dopo il numero di ripetizioni permesso; infine i diabetici per imparare correttamente la lista delle parole hanno bisogno di un numero maggiore di ripetizioni.

Recentemente Mooradian et al. (1988) hanno sottoposto 41 pazienti con DM di tipo II e 41 soggetti di controllo a una serie di prove per la valutazione dell'attenzione e della memoria. Nella ripetizione (in senso diretto o inverso) della serie dei numeri indicati a voce dall'esaminatore non vi sono stati punteggi diversi fra diabetici e controlli. Nelle prove di apprendimento di una serie di parole i diabetici si sono comportati meno efficientemente: dopo la quinta ripetizione il numero delle parole ricordate era significativamente ($p < 0.05$) inferiore rispetto ai controlli e ancor più alla stessa ripetizione avvenuta con interferenza di uno stimolo estraneo. Nel riconoscimento delle parole i

diabetici si sono comportati come i controlli. Nel test di ritenzione visiva del Benton i diabetici hanno ottenuto punteggi significativamente inferiori ($p < 0.01$) sia per la ridotta percentuale di riproduzione dei disegni sia per il maggior numero di errori.

Gli Autori non hanno osservato nessun rapporto fra decremento conoscitivo, livello glicemico a digiuno, valori di emoglobina glicata o rilievo clinico di neuropatia periferica. Secondo Mooradian et al. i dati della loro ricerca starebbero ad indicare che nell'anziano con DM di tipo II l'attenzione è conservata mentre vi è una ridotta capacità di richiamo mnemonico dei dati recenti e forse anche di immagazzinamento. La ridotta capacità di richiamo nel diabetico di tipo II è analoga a quanto si verifica con l'invecchiamento. Diverso è il fenomeno del rallentamento dei tempi di reazione che è caratteristico dell'invecchiamento ed è assente nel DM.

Controllo metabolico e disfunzioni conoscitive

Nelle varie indagini che hanno dimostrato disfunzioni conoscitive nei soggetti diabetici molto spesso è stata considerata anche l'influenza del controllo metabolico nelle 6-8 settimane precedenti all'esame psicometrico come viene indicato dal valore di emoglobina glicata (HbA1c).

I pochi studi eseguiti sul ritardo mentale nei bambini diabetici non hanno dimostrato nessun rapporto fra disfunzione conoscitiva e recente controllo metabolico (Ryan, Vega et al., 1984; Rovet, Ehrlich e Hoppe, 1987).

Invece le indagini condotte nell'adulto diabetico dimostrano che un cattivo controllo metabolico predispone il paziente a disfunzioni conoscitive.

In uno dei primi studi di Renwick et al. (1968) hanno eseguito in 30 pazienti diabetici con età media di 40 anni la batteria dei test di Halstead-Reitan e il WAIS; hanno definito cattivo controllo metabolico la presenza di retinopatia. I 15 pazienti che presentavano tale complicanza hanno ottenuto punteggi normali in tutte le prove neuropsicologiche; i 15 pazienti con retinopatia lieve o discreta hanno presentato un deterioramento del risultato dei test di soluzione di problemi complessi e di capacità di ragionamento astratto.

Con l'uso delle due batterie di test sopracitati Skenazy e Bigler (1984) hanno suddiviso un gruppo di pazienti diabetici adulti (età media 32 anni) in base alla maggiore o minore presenza e gravità di complicanze; gli Autori hanno osservato che i pazienti con decorso peggiore, presumibilmente legato ad un peggior controllo glicometabolico, presentavano un più frequente deterioramento delle prove neuropsicologiche. Mentre la capacità di ragionamento astratto permaneva nei limiti, i soggetti a peggior controllo presentavano punteggi bassi per le prove di rapidità motoria, di forza di prensione manuale e di flessibilità mentale.

Valutando l'attenzione e l'intelligenza di 27 giovani diabetici maschi (età media 22.5 anni), Holmes ha messo in rapporto i decrementi osservati con il livello di HbA1c; i soggetti sono stati suddivisi in un gruppo a buon controllo metabolico (valore medio di HbA1c di 8,2%); e in un gruppo a cattivo controllo (valore medio di HbA1c di 12,4%). I due gruppi sono risultati paragonabili sul piano demografico e hanno ottenuto

punteggi simili per i molti compiti. I diabetici a cattivo controllo hanno un decremento significativo per il test verbale del WAIS e hanno presentato tempi di reazione semplici più lunghi. E'stata eseguita un'analisi regressiva multipla che metteva in rapporto il test verbale di intelligenza con quattro variabili legate alla malattia (grado di controllo, livello glicemico a quel momento, durata della malattia ed età d'insorgenza del DM), il fattore più sensibile nel predire il deterioramento del test neuropsicologico è risultato essere il controllo metabolico; mentre la coppia più sensibile di due fattori è risultata essere quella costituita dal controllo metabolico e dall'età di insorgenza.

Franceschi et al. (1984) nel loro studio su 37 pazienti con DM di tipo I in età giovanile (età media 26 anni) paragonati a 26 soggetti sani, hanno osservato nei diabetici un deterioramento della memoria, del ragionamento astratto e della capacità video-costruttiva. Mentre nessun rapporto è stato osservato con la durata e la gravità della malattia, in realtà i pazienti diabetici dell'indagine di Franceschi et al. erano entrati in ospedale per cattivo controllo metabolico. Gli Autori hanno anche osservato che il decremento dei test era significativo ma non aveva importanza per la vita quotidiana dei pazienti diabetici.

Perlmutter et al. (1984) in una serie di 140 pazienti diabetici di tipo II in età senile (età variabile tra 55 e 74 anni) paragonati a 38 soggetti sani, hanno osservato che valori elevati di HbA1c erano associati a punteggi inferiori delle prove neuropsicologiche: il valore critico era quello del 7,5%; i pazienti con valori superiori a questa cifra richiedevano più ripetizioni per l'apprendimento di parole e numeri. Un'analisi multifattoriale dei fattori che potessero confondere i dati ha dimostrato che nè la depressione, nè la scolarità o l'età influivano sulla disfunzione conoscitiva; questa con ogni probabilità era legata al cattivo controllo metabolico.

Sviluppo mentale del bambino diabetico

L'iniziale osservazione che l'efficienza mentale varia nei soggeti diabetici durante il corso della giornata (Dashiell, 1930) ha fatto sospettare che le variazioni glicemiche circadiane possano influenzare i processi della memoria e dell'apprendimento nell'età dello sviluppo e quindi provocare un ritardo dello sviluppo mentale.

Inizialmente i ricercatori hanno impiegato test psicometrici che valutano il quoziente di intelligenza (QI) e nessuna diversità è stata osservata fra bambini diabetici e non diabetici (Teagarden, 1939).

Successivamente Ack et al. (1961) hanno sottoposto alle prove di intelligenza secondo Stanford Binet 38 bambini diabetici e un analogo numero di fratelli e sorelle in buona salute; gli Autori hanno quindi calcolato la differenza del QI fra il primo e il secondo gruppo. Mentre la durata della malattia non sembrava influire sullo sviluppo mentale, l'età d'insorgenza è risultata avere un ruolo importante sul QI: infatti i 13 bambini diabetici che avevano sviluppato la malattia prima dei 5 anni di età avevano un QI notevolmente inferiore rispetto ai loro coetanei sani (circa 10 punti in media di meno). Viceversa i 25 adolescenti in cui il DM era comparso dopo l'età di 5 anni presentavano un'efficienza mentale analoga ai loro coetanei sani. Negli individui diabetici nel loro insieme le crisi metaboliche non sembravano avere influenza sul QI; se si consideravano soltanto i sottogruppi degli individui a precoce insogenza della malattia il QI era inversamente correlato al numero degli episodi ipoglicemici convulsivi o a quelli chetoacidosici; tuttavia questa associazione non raggiungeva la significatività statistica.

Recentemente Ryan, Vega e Drash (1985) hanno dimostrato in due gruppi di adolescenti diabetici (14-15 anni di età) un deterioramento di cinque aspetti conoscitivi: intelligenza generale, elaborazione videospaziale, apprendimento e memoria, attenzione e risultati scolastici e rapidità mentale e motoria; i punteggi di quegli adolescenti in cui il DM era comparso prima dei 5 anni erano significamente inferiori rispetto ai controlli. Con l'analisi multivariata Ryan, Vega e Drash (1985) hanno dimostrato che la durata del DM prediceva il deterioramento soltanto in due sottotest di minor valore (quelli che misuravano i risultati scolastici e l'intelligenza verbale) mentre l'età di comparsa della malattia diabetica prediceva il deterioramento di molte più prove neuropsicologiche soprattutto quelle che misurano l'intelligenza fluida.

Tali osservazioni sono state confermate da Rovet, Ehrlich e Hoppe (1987) che hanno sottoposto ad una batteria di test neuropsicologici due gruppi di bambini diabetici (età media 10 anni) suddivisi secondo la comparsa della malattia (prima o dopo i 4 anni) e un gruppo di controllo. Mentre i tre gruppi non hanno mostrato punteggi diversi per la valutazione dell'intelligenza verbale e dei risultati scolastici, una correlazione significativa è stata osservata fra età di comparsa del DM, sesso e valutazione videospaziale. Infatti le bambine a precoce comparsa di malattia hanno ottenuto punteggi significativamente inferiori rispetto ai maschi diabetici e ai controlli nei test di valutazione videospaziale e nella valutazione del QI; soltanto il sottogruppo dei maschi con precedenti anamnestici di convulsioni ipoglicemiche ha mostrato punteggi altrettanto bassi. Rovet, Ehrlich e Hoppe hanno anche osservato che la durata del DM e il controllo

metabolico (come indicato dai livelli di emoglobina glicata) non erano fattori importanti per il deterioramento mentale, mentre l'età di comparsa del DM e il sesso femminile erano fattori significativi. Il minor valore del QI nelle bambine viene spiegato da Rovet, Ehrlich e Hoppe col fatto che il sesso femminile sembra avere una maggiore vulnerabilità alle malattie cerebrali (Taylor e Ounstead, 1972) soprattutto per quanto riguarda le capacità videospaziali (Mc Glane, 1980).

Fattori di rischio per una sofferenza encefalica dovuta al DM

Se l'osservazione di alterati comportamenti psicologici e di disfunzioni conoscitive possono comparire nel paziente diabetico delle varie età, diventa necessario indagare quali possano essere le condizioni fisiologiche e cliniche che possono facilitare tale fenomeno.

A tutt'oggi possiamo identificare quattro fattori di rischio possibili (Ryan, 1988): età d'insorgenza del DM, controllo metabolico della malattia, crisi ipoglicemiche, variabili psicosociali.

Le indagini di Ryan, Vega et al. (1985) quelle di Rovet et al. (1985) sembrano indicare che l'età d'insorgenza del DM aumenti il rischio per un ritardo dello sviluppo mentale in età evolutiva, mentre la durata della malattia non avrebbe importanza.

Si dovrebbe pensare che gli adulti in cui il DM è comparso in età precoce mostrassero fenomeni di decremento conoscitivo; ma sino ad oggi il rapporto fra disfunzioni conoscitive nel diabetico adulto ed età d'insorgenza della malattia non è stato ancora studiato sistematicamente (Ryan, 1988).

Data la scarsità di indagini in età infantile e la mancanza di dati sul diabetico adulto la precoce insorgenza del DM (prima dei 5 anni) come fattore di rischio per un ritardo dello sviluppo mentale del bambino e per eventuali tardive disfunzioni conoscitive nell'adulto rimane ancora un'ipotesi che deve essere confermata da ulteriori studi.

Invecchiamento, diabete mellito e disfunzioni conoscitive

I rapporti fra DM, invecchiamento o età anziana sono stretti ed importanti per molteplici ragioni di carattere biologico, medico, psicologico, sociale, economico ed ambientale.

L'invecchiamento è un processo che colpisce tutti gli organi -seppur in modo e grado diverso- e quindi anche il SNC, che presenta una riduzione del patrimonio neuronale e caratteristiche alterazioni funzionali.

Anche il metabolismo glicidico si altera con l'invecchiamento (Andres, 1971; De Fronzo, 1981; Jackson et al., 1982; Vannucci et al., 1988). Il fenomeno è stato variamente interpretato; chi lo considera semplicemente effetto dell'invecchiamento; chi lo considera la prima fase del DM. Certo è che in età anziana noi osserviamo un aumento della glicemia e dei livelli di insulinemia a digiuno legati probabilmente a un difetto di utilizzazione del glucosio di tipo postrecettoriale (Sgambato, 1989).

Il DM è stato considerato una forma di invecchiamento accelerato (Kent, 1976) e addirittura un modello sperimentale di invecchiamento (Shagan, 1976; Vannucci, Capriati et al., 1988).

Il DM colpisce un numero di individui sempre maggiore mano a mano che l'età avanza; nelle classi anziane infatti si osserva una prevalenza del DM che varia dal 15 al 30% (Fedele, 1989). Nel paziente anziano diabetico è spesso presente una multipatologia cronica degenerativa che aggrava e complica la condizione individuale e l'assistenza medica.

D'altra parte le modificazioni individuali e sociali che si accompagnano all'età anziana limitano le scelte personali, le capacità del singolo e la percezione soggettiva del proprio benessere e della propria efficienza. Anche il DM influenza profondamente il comportamento psicologico dell'individuo poichè costituisce un fattore di impegno e di preoccupazione; la vita del paziente diabetico si modifica, la sua motivazione si riduce e così possono deteriorarsi anche le funzioni conoscitive. Poichè gli individui valutano la propria autonomia in base alla loro personale efficienza, le ridotte capacità della persona anziana si riducono ulterirmente alla presenza della malattia diabetica; si crea così un circolo vizioso (Birren, 1974).

E' necessario quindi conoscere quali possano essere i rapporti fra invecchiamento e DM e quindi la loro interazione sulle capacità mentali del paziente diabetico. Più precisamente dobbiamo domandarci: 1) può l'invecchiamento aggravare il deterioramento conoscitivo che insorge come conseguenza del DM? 2) il DM può costituire un fattore di aggravamento dell'invecchiamento psicologico? I dati della letteratura non sono abbondanti, ma qualcosa sappiamo.

Le ricerche sull'invecchiamento psicologico comparse negli ultimi venticinque anni hanno sfatato due pregiudizi (Tun et al., 1990):

1) il decremento conoscitivo determinato dall'invecchiamento dell'organismo non costituisce un fenomeno ineluttabile per ogni individuo e 2) non è un processo continuo nel corso della vita.

In realtà la sua variabilità da persona a persona è molto grande: per alcune funzioni

scarse sono le modificazioni legate all'età; per altre si verifica addirittura un miglioramento con il passare degli anni; si pensi alle capacità mentali che richiedono acquisizioni di lunga durata come il significato delle parole o la conoscenza del mondo esterno.

Le prove neuropsicologiche che contemplano il fenomeno tempo e misurano la rapidità della risposta indicano che con l'età essa si riduce soprattutto quando il compito diventa più complesso (Cerella, 1985). Inoltre l'anziano ottiene punteggi inferiori al giovane nelle prove che richiedono il richiamo dei dati e la loro rielaborazione (Craik, 1977).

La possibilità di una primitiva sofferenza encefalica in corso di DM e quindi di eventuali disfunzioni conoscitive è un problema importante per il diabetico anziano nel quale i sintomi clinici delle complicazioni croniche del DM in realtà rappresentano le conseguenze del complesso gioco dell'invecchiamento da una parte e della durata e della gravità della malattia diabetica dall'altra (Morley et al., 1987).

La ridotta efficienza psicologica osservata in alcune indagini su pazienti diabetici anziani (Mooradian, Perryman et al., 1988; Reaven, Thompson et al., 1989) potrebbe essere riferita all'aumento di incidenza e di gravità della cerebrovasculopatia (vedi pag.18) o ad eventuali pregressi episodi ipoglicemici (vedi pag.66) per le modeste disfunzioni conoscitive che si accompagnano all'invecchiamento dell'individuo, si potrebbe supporre che l'anziano diabetico presenti un maggiore deterioramento mentale.

I dati della letteratura sono in realtà contrastanti. Molto spesso si riferiscono a studi trasversali che possono comportare errori sistematici legati alla scelta dei soggetti, all'incidenza delle varie complicazioni e di altre malattie e ai metodi di valutazione. L'unico studio longitudinale è quello di Baltimora descritto da Robertson-Tchabo et al. (1989). Esso è stato iniziato da Shock nel 1958 con lo scopo di studiare l'invecchiamento in un gruppo di individui che volontariamente si sono sottoposti ogni 6 anni ad un ampio spettro di prove fisiologiche (come quello riguardante il metabolismo glicidico) e psicometriche (ad esempio test per la memoria non verbale, l'apprendimento verbale, il vocabolario, la soluzione di problemi e i tempi di reazione).

Lo studio longitudinale di Baltimora ha costituito quindi un'occasione unica per analizzare le capacità conoscitive nelle diverse età e per studiare le modificazioni dovute all'invecchiamento e quelle determinate dal DM. Robertson-Tchabo et al. hanno confrontato un gruppo di 52 uomini diabetici affetti da DM di tipo II con due gruppi di controllo di 610 soggetti. Tutti gli individui sono stati sottoposti agli stessi test psicometrici. L'età dei pazienti diabetici variava da 33 a 86 anni al momento della prima visita (età media 62,2 anni). I 52 soggetti diabetici sono stati suddivisi in due sottogruppi: il primo costituito da 37 soggetti non presentava altra malattia oltre al DM; il secondo sottogruppo di 15 individui era in cura anche per una patologia cronica di natura cardiovascolare, psichiatrico e d'altro tipo (anemia, cancro, etc.). Gli esami psicometrici sono stati eseguiti tre volte(all'inizio, dopo 6 e dopo 12 anni); al secondo controllo soltanto 25 dei 37 individui del primo sottogruppo erano ancora liberi da altra patologia; al terzo controllo 16 di questi 25 soggetti presentavano soltanto il DM.

Diabetici e controlli sono stati sottoposti al test di Benton ed al subtest del vocabolario di WAIS; i punteggi ottenuti nei due test sono risultati simili nei diabetici rispetto ai non diabetici; il fatto che il test di Benton non è diverso nel soggetto diabetico secondo Robertson-Tchabo et al. esclude che il DM determini un invecchiamento precoce.

Quando tali Autori hanno considerato il deterioramento conoscitivo dovuto all'età esso è risultato essere più rapido nei soggetti diabetici; un'ulteriore e più approfondita analisi delle covarianze che includeva la scolarità ha fatto sparire tale diversità. Gli Autori in base ai loro dati negano quindi che il DM possa costituire un fattore di deterioramento conoscitivo e una causa di accelerato invecchiamento psicologico.

Recentemente Reaven et al. (1989) hanno ottenuto dati molto interessanti sui rapporti fra diabete mellito e invecchiamento. Tali Autori hanno compiuto la loro ricerca su un gruppo di 29 anziani con DM di tipo II confrontandoli con 30 soggetti non diabetici di età corrispondente; l'età media dei diabetici era di 69,8 ± 5,7 anni; quella dei non diabetici era 68 ± 5,5 anni. I due gruppi presentavano analoghe caratteristiche socio-demografiche, culturali e professionali; la scolarità era elevata; buono lo stato di salute mentale e fisica, assente la depressione, ottima l'efficienza personale. La batteria di prove nauropsicologiche usata dagli Autori è stata ampia e complessa. Il WAIS riveduto ha dato nei due gruppi punteggi in genere ai livelli più elevati della norma. Reaven et al. hanno ottenuto valori simili per le prove verbali più semplici: vocabolario, serie di numeri, disegno; lo stesso si è verificato nella rapidità di esecuzione di un compito motorio. Diverso è il risultato delle prove psicometriche più complesse (test di apprendimento verbale, scelta delle carte del Wisconsin) e in tre delle quattro prove di abilità psicomotoria; i diabetici infatti hanno ottenuto punteggi significativamente più bassi rispetto ai controlli. L'analisi della covarianza ha permesso di escludere l'interferenza di altri fattori psicosociali (età, scolarità, percezione del proprio stato di benessere) e dell'eventuale presenza di patologia cerebrovascolare.

I dati di Reaven et al. confermano quindi quanto avevano già osservato nel diabetico anziano. Meuter et al. (1980), Hakami et al. (1984), Mooradian, Perryman et al. (1988) e Tun, Perlmutter et al. (1987) mentre sono in contrasto con i dati di Robertson-Tchabo et al. (1986) e quelli di Mattlar et al. (1985). La negatività della ricerca di Robertson-Tchabo et al. può essere spiegata dal tipo di prove psicometriche utilizzate; infatti gli Autori hanno impiegato prove semplici mentre Reaven et al. sono ricorsi ad una batteria più complessa e completa.

Il contrasto fra la positività dei dati di Reaven et al. e quelli di Mattlar et al. può essere spiegata con altre osservazioni: l'età dei pazienti diabetici esaminati da Mattlar et al. era di circa 10 anni inferiore rispetto a quella dei pazienti esaminati da Reaven et al.

In Italia Cerizza et al. (1990) hanno sottoposto 20 pazienti affetti da diabete mellito tipo II con più di 63 anni di età e senza segni clinici di neuropatia al test di WAIS; il punteggio raccolto è risultato significativamente più basso rispetto ad un gruppo di soggetti di controllo di età corrispondente. Nessun rapporto è stato osservato tra i punteggi del WAIS da una parte e la durata del DM e i livelli di emoglobina glicata dall'altra. Invece in tutti i diabetici la conduzione a livello del nervo mediano è risultata ridotta.

Se noi consideriamo complessivamente i dati in letteratura, possiamo affermare che l'invecchiamento può costituire un fattore condizionante il decremento conoscitivo del diabetico anziano; sono necessari ulteriori studi e conferme.

L'ipoglicemia

Il mantenimento della glicemia entro limiti ristretti è essenziale per la salute dell'individuo. L'encefalo per poter funzionare normalmente dipende dal continuo apporto di glucosio (vedi pag. 6), perchè i neuroni hanno un modestissimo deposito di glicogeno e una ridotta capacità di utilizzare altri substrati per produrre l'elevata produzione di energia di cui hanno necessità. La carenza di glucosio determina rapidamente una ridotta efficienza neuronale e la neuroglicopenia scatena i cosiddetti meccanismi di controregolazione, onde mantenere un sufficiente apporto di glucosio all'encefalo. Normalmente il SNC utilizza circa il 60% della quota basale di glucosio.

Quando vi è abbondanza di corpi chetonici -come il digiuno- questi composti possono soddisfare i bisogni energetici del SNC e ridurre così il fabbisogno e l'utilizzazione del glucosio. Dopo 40 giorni di digiuno i corpi chetonici possono coprire sino al 90% del fabbisogno energetico del SNC.

Durante l'ipoglicemia vi è un aumento di alcuni substrati quali gli acidi grassi liberi, i corpi chetonici e il lattato. Quest'ultimo può stimolare la gluconeogenesi epatica e contribuire così alla produzione di glucosio. L'ossidazione degli acidi grassi da parte del muscolo consente un risparmio a livello muscolare di glucosio che diventa disponibile per il SNC. Questo, non solo, non può sintetizzare glucosio, ma non può nemmeno aumentare la rapidità di estrazione dal sangue (Cryer, 1991).

La riserva di glucosio presente nel SNC è sufficiente solo per pochi minuti. L'ipoglicemia, se breve, determina disfunzioni encefaliche; se grave, può determinare la morte dell'individuo.

La glicemia normalmente oscilla da 3,9 a 8,3 mmol/l (=70-160 mg/dl) nonostante la variabilità dell'apporto e del consumo del glucosio durante l'arco delle 24 ore (pasti, digiuno, esercizio fisico, etc.). Se si eccettua quella terapeutica (dosi eccessive e massiccie d'insulina o di ipoglicemizzanti orali), l'ipoglicemia è rara in campo clinico per la presenza e l'efficienza dei sistemi di controregolazione.

Ipoglicemia e neuroglicopenia

Sul piano clinico dobbiamo distinguere l'ipoglicemia dalla neuroglicopenia (vedi tabella 7). Per ipoglicemia si intende quel livello di glicemia che determina sintomi clinici. Il livello può variare con l'età, il sesso e l'alimentazione. Nel bambino e nel neonato possiamo avere valori molto bassi 1,1-1,6 mmol/l =20-30 mg/dl. La donna può raggiungere valori più bassi rispetto all'uomo senza avere disturbi (vedi tabella 8; da Merimee et al., 1974).

Il quadro clinico (vedi tabella 9) dell'ipoglicemia può variare da modeste alterazioni neuropsicologiche fino al coma e alla morte. Tra i due estremi vi può essere tutta una serie di sintomi (Cryer, 1992): senso di fame, astenia, palpitazioni, vertigini, alterazioni comportamentali, disturbi visivi, parestesie, parola strascicata, ridotta capacità di eseguire le attività quotidiane, perdita della coordinazione motoria, confusione menta-

Sintomi di neuroglicopenia (carenza di glucosio a livello encefalico)	**Sintomi neurogeni** (da stimolazione del sistema nervoso vegetativo)
senso di caldo cefalea vertigine affaticabilità astenia irritabilità incapacità di concentrarsi perdita della coordinazione motoria confusione mentale deficit neurologici a focolaio (diplopia, emiparesi, etc.) convulsioni letargia coma	a) adrenergici: tremore, palpitazione, ansietà b) colinergici muscarinici: iperidrosi, fame, parestesie

Tabella 7. Sintomi da neuroglicopenia e sintomi neurogeni a seguito di ipoglicemia (vedi Towler et al., 1993).

le, deficit neurologici focali (diplopia, emiparesi, etc.), letargia. L'attacco epilettico è comune nel bambino e meno frequente nell'adulto. L'ipotermia è spesso presente e talvolta uno stato ipertermico segue l'ipotermia.

In realtà esiste una fascia di livelli glicemici che determinano a livello del SNC la risposta della controregolazione e disfunzioni conoscitive senza grossolani sintomi clinici (Schwartz et al., 1987). E'questa la cosidetta *neuroglicopenia.*

Ipoglicemia e neuroglicopenia non coincidono perchè il SNC reagisce in modo diverso alla caduta della glicemia (Menzinger e Gambarella, 1988). Se i livelli glicemici si abbassano lentamente anche al di sotto dei 2,5 mmol / l (= 45mg / dl) possono mancare le manifestazioni cliniche; questo avviene, per esempio, nella denutrizione cronica. Quando invece la glicemia si abbassa rapidamente (come nei pazienti diabetici in trattamento insulinico) compaiono sintomi clinici da neuroglicopenia perchè l'utilizzazione dei substrati alternativi (vedi chetoni) da parte del SNC richiede un certo tempo. Anzi sembra che la risposta adrenergica del simpatico indotta dalla neuroglicopenia si possa avere anche quando la glicemia da valori elevati si abbassa a valori normali (De Fronzo, Hendler e Christensen, 1980), e quindi osserviamo la comparsa clinica della sindrome ipoglicemica.

I sistemi di controregolazione

L'ipoglicemia sopprime la secrezione di insulina mentre stimola quella del glucagone, del cortisolo, del STH e la liberazione di adrenalina e di acetilcolina; questi ormoni vasoattivi sono rilasciati dai neuroni postgangliari delle sezioni simpatiche e vagale del SNV.

La secrezione di glucagone è legata direttamente al livello glicemico; quella di adrenalina da parte della medollo-surrene è mediata dal SNC; lo stesso si verifica per la secrezione del STH e del cortisolo (tramite l'ACTH).

Nei primati il nucleo ventromediale dell'ipotalamo è considerato la sede di attivazione della risposta di controregolazione. La neuroglicopenia stimola rapidamente i centri del SN simpatico che attraverso le proprie efferenti determina la liberazione delle catecolamine da parte della surrene e attiva gli effettori simpatici periferici. Segue poi più lentamente l'attivazione dell'asse ipotalamico-ipofisario con liberazione da parte dell'ipofisi di STH e di ACTH.

Il SNC funge quindi da sensore per l'ipoglicemia e attiva la risposta degli ormoni controregolatori ad eccezione del glucagone, che si libera in maniera parzialmente autonoma a livello del pancreas, e naturalmente delle catecolamine che sono secrete dalle terminazioni simpatiche.

Sia nei pazienti con DM di tipo I che in quelli di tipo II la risposta degli ormoni controregolatori è ridotta. La produzione di glucagone è la prima ad essere compromessa ed è compensata dalla produzione di adrenalina. Ma anche la risposta di adrenalina può ridursi nei pazienti diabetici quando, dopo 5-10 anni di malattia è colpito il SNV. Talvolta anche le risposte del STH e del cortisolo sono ridotte nel paziente diabetico.

Da tutto questo ne deriva che il mantenimento della glicemia a livelli normali o subnormali richiede nei pazienti diabetici un aumento dell'efficienza dell'apporto di glucosio al SNC, ma comporta anche una minore neuroglicopenia e quindi una ridotta secrezione degli ormoni controregolatori. Tale alterazione è alla base della perdita dei sintomi della gliconeuropenia che normalmente sono così importanti clinicamente per riconoscere e trattare l'ipoglicemia. Ciò costituisce il difetto della medaglia della moderna e più efficace terapia insulinica del DM (Brunetti e Santesaunio, 1988).

I pazienti con DM tipo I per ragioni non ancora ben note perdono, poco dopo la comparsa della malattia, la capacità di rispondere all'ipoglicemia con la produzione di glucagone, per cui sono a rischio per episodi ipoglicemici più gravi e più frequenti (Gerich, 1993); con il passare del tempo la risposta vegetativa del paziente anche se nella gran parte dei casi sono le stesse ipoglicemie a facilitare ulteriori ipoglicemici (Frier, 1992). Quando la risposta glucagonica e catecolaminica al rapido abbassamento della glicemia sono deficienti il paziente diventa meno cosciente dello stato ipoglicemico e spesso non provvede in modo tale che la situazione non si degradi (Gerich, 1993).

Ipoglicemia e trasporto del glucosio attraverso la BEE

Il metabolismo del glucosio e non il suo trasporto attraverso la BEE condiziona la sua utilizzazione a livello del SNC. Il livello glicemico plasmatico che condiziona il tasso di trasporto del glucosio attraverso la BEE è la metà della massima glicemia cioè all'incirca sui livelli comuni di glicemia.

In realtà alterazioni del trasporto attraverso la BEE possono verificarsi in condizini di iperglicemia e di ipoglicemia. Nell'animale diabetico in condizioni di iperglicemia la capacità massima di trasporto di glucosio a livello della BEE è ridotta (Gjedde e Crone,

1981; Mc Call et al., 1984). Forse la mancanza di sintomi nel diabetico quando da valori iperglicemici si scende a valori normoglicemici può essere messa in rapporto a una carenza intracellulare di glucosio perchè il suo trasporto sarebbe inefficace (De Fronzo, Hendler e Christensen, 1980; Harrier e Praut, 1970).

D'altra parte il trasporto di glucosio attraverso la BEE diventa fattore limitante quando la glicemia scende al di sotto di certi livelli; ne risentono quindi anche le funzioni encefaliche. Il livello glicemico che si accompagna a tale fenomeno varia da individuo a individuo e ancor più nei pazienti diabetici. Specialmente quelli con DM di tipo I mal controllato possono presentare sintomi di ipoglicemia a livelli di glicemia più alti rispetto agli individui sani (Boyle et al., 1988; Cryer, Binder et al., 1989); al contrario diabetici di tipo I con metabolismo glicidico ben equilibrato possono tollerare livelli bassi di glicemia senza presentare sintomi (Cryer, Binder et al., 1989; Amiel et al., 1987).

Non sono chiare le ragioni per cui esiste tale variabilità dei livelli di ipoglicemia nel determinare la sintomatologia clinica. E'stato ipotizzato che vi può essere una modificazione della quantità di glucosio che l'encefalo può estrarre dal plasma circolante (Cryer, 1985); ma tale ipotesi richiede ancora conferma clinica (Cryer, Binder et al., 1989).

Ipoglicemia e flusso arterioso encefalico

L'ipoglicemia può determinare una variazione del flusso arterioso encefalico(FAE) anche se il fenomeno non è ammesso da tutti i ricercatori. Nell'animale subito dopo una grave ipoglicemia si osserva un marcato aumento del FAE e tardivamente una ipoperfusione (Abdul - Rahman, Agardh e Siesjo, 1980). Poche sono le ricerche nell'uomo. Tallroth, Ryding e Agardh (1991) con l'uso della SPECT hanno osservato che dieci giovani diabetici (con età media di 26 ± 2,4 anni) presentavano valori basali aumentati di FAE; esso aumentava ulteriormente in modo significativo dopo un'ipoglicemia della durata di 10 minuti (valori di glicemia 2 mmol/l = 36 mg/dl) 15 minuti dopo la normalizzazione della glicemia vi era un ulteriore aumento del flusso arterioso encefalico -anche se non molto significativo sul piano statistico; in 6 dei 10 pazienti diabetici l'aumento massimo del FAE si correlava alla diminuzione dei valori di glicemia e si accompagnava ad una riduzione delle resistenze cerebrovascolari. Secondo Tallroth, Ryding e Agardh (1993) l'aumento di flusso arterioso encefalico dopo ipoglicemia può presentare un compenso omeostatico da parte dell'organismo.

Recentemente Kerr, Stanley et al. (1993) con l'uso della tecnica di inalazione con Xenon 133 hanno confermato l'aumento del flusso arterioso a livello di tutte le regioni encefaliche; contemporaneamente tali Autori hanno osservato un deterioramento diffuso delle capacità mentali.

Nell'ipoglicemia moderata l'aumento del flusso arterioso encefalico è in rapporto ad una stimolazione dei meccanismi beta adrenergici e di quelli non beta adrenergici (Hollinger e Bryan, 1987) senza che si modifichi l'autoregolazione cerebrale (Sieber, Koeheler et al., 1990).

Forme cliniche di ipoglicemia

L'ipoglicemia può riconoscere meccanismi molteplici e molto diversi fra di loro. E' tradizione (Foster e Rubinstein, 1987) distinguere le forme postprandiali o reattive (vedi tabella 10) dalle forme spontanee a digiuno (vedi tabella 11).

Nelle forme reattive l'ipoglicemia si verifica solo dopo l'ingestione di cibo. Invece nel digiuno l'ipoglicemia può manifestarsi a distanza di alcune o molte ore dopo l'ingestione di cibo.

L'ipoglicemia spontanea è più frequente nel neonato e nel bambino rispetto all'adulto (Brunetti e Santesaunio, 1988) perchè il mantenimento dell'equilibrio glicemico è più difficile in età infantile. Infatti il fabbisogno assoluto di glucosio nel bambino è il doppio di quello dell'adulto (5 mg/Kg peso corporeo/min nel bambino e 2,2 mg/Kg peso corporeo/min nell'adulto) perchè è correlato non con il peso corporeo ma con quello dell'encefalo (che nel bambino costituisce il 12% del peso corporeo e nell'adulto soltanto il 2% del peso corporeo). Inoltre i meccanismi epatici di produzione di glucosio (glicogenolisi e gluconeogenesi) sono meno efficienti nel bambino rispetto all'adulto. Questo spiega perchè nel bambino e soprattutto nel neonato il digiuno prolungato provoca facilmente uno stato di ipoglicemia. Esiste al momento della nascita un'ipoglicemia fisiologica quando viene tagliato il cordone ombelicale. Soltanto dopo 6-8 ore dalla nascita il fegato riesce a produrre glucosio e quindi anche la glicemia risale.

Tradizionalmente si parlava di ipoglicemia quando nel neonato a termine nelle prime 72 ore di vita il tasso glicemico era inferiore a 1,6mmol/l (= 30mg/dl) e nell'immaturo inferiore a 1,1mmol/l (= 20mg/dl). Oggi (Brunetti e Santesaunio, 1988) si dovrebbe parlare di ipoglicemia già a valori di 2,5mmol/l (= 45mg/dl) quando insorge la neuroglicopenia.

La diagnosi di ipoglicemia

Le manifestazioni cliniche dell'ipoglicemia non sono specifiche; variano da individuo a individuo e possono essere diverse da momento a momento nella stessa persona (Cryer, 1992).

Sul piano clinico è possibile distinguere sintomi da stimolazione neurovegetativa e sintomi da gliconeuropenia (vedi tabella 7). La diagnosi di ipoglicemia non può essere fatta solo in base ai sintomi, ma deve basarsi sull'accertamento di un livello glicemico inequivocabilmente basso. D'altra parte non è possibile indicare valori glicemici precisi al di sotto dei quali si verifica la neuroglicopenia. Nell'adulto ciò avviene con livelli di 2,5 mmol/l (= 45 mg/dl); in certi individui, specialmente se anziani (Marks e Rose, 1981) la neuroglicopenia insorge a livelli maggiori di glicemia; questo è il caso di alcuni pazienti diabetici di tipo I (Boyle et al., 1988). Infine dobbiamo osservare che glicemie su sangue venoso inferiori a 2,5 mmol/l (=45mg/dl) possono non determinare sintomi in individui normali dopo ingestione di glucosio (l'ipoglicemia compare tardivamente) e nella donna e nel bambino al mattino a digiuno (Marks e Rose, 1981).

In genere la glicemia su sangue venoso dopo un digiuno di 24 ore è considerata

normale se è superiore a 3,3 mmol/l (= 60mg/dl); può indicare ipoglicemia quando è compresa tra 2,5-3,3 mmol/l (= 45-60mg/dl) e rappresentare una franca ipoglicemia post-assorbimento quando è inferiore a 2,5 mmol/l (= 45mg/dl).

La concentrazione di glucosio nel sangue arterioso (che è quella importante per il SNC) è circa del 30% superiore a quella nel sangue venoso -dopo carico di glucosio- (Marks e Rose, 1981).

Dopo digiuno prolungato la donna presenta valori glicemici più bassi rispetto all'uomo (vedi tabella 8).

Glicemie	**Uomini mmol/l (mg/dl)**	**Donne mmol/l (mg/dl)**
basale	4.9 ± 0.1 (89 + 3.5)	4.6 ± 0.1 (84 + 2.4)
dopo 24h	4.3 ± 0.6 (79.1 + 12.3)	3.2 ± 0.6 (57.7 + 11.6)
dopo 48h	4.1 ± 0.6 (74.6 + 12.3)	2.7 ± 0.3 (49.6 + 6.4)
dopo 72h	3.7 ± 0.4 (67.5 + 8.6)	2.3 ± 0.7 (41.3 + 13.4)

Tabella 8. Livelli plasmatici di glucosio negli individui normali dopo un digiuno prolungato (da Merimee et al., 1974).

livello glicemico mmol/l (mg/dl)	**Effetti biologici e sintomi clinici**
4 mmol/l (70mg/dl)	aumentata secrezione degli ormoni controregolatori
3,4mmol/l (60mg/dl)	stimolazione neurovegetativa: fame, ansia, palpitazioni, tremore, sudorazione, pallore, rialzo pressorio
2,8mmol/l (50mg/dl)	conseguenze della neuroglicopenia: disfunzioni conoscitive, confusione mentale, disfunzioni visive, astenia, vertigine, parestesie, disturbi comportamentali (irritabilità), deficit neurologici focali
1,9-2,2mmol/l (35-40mg/dl)	stato letargico
1,6mmol/l (30mg/dl)	coma
1,1mmol/l (20mg/dl)	convulsioni
0,5mmol/l (10mg/dl)	danno permanente, morte

Tabella 9. La gerarchia delle risposte biologiche e cliniche alla caduta dei livelli glicemici (modificato da Mitrakou et al ., 1991). I valori sono indicativi per l'adulto sano. Vi può essere una diversità di reazione agli stessi livelli per motivi di varia natura: sesso, età, malattie e naturalmente presenza di diabete mellito (vedi testo).

1) ipoglicemia reattiva spontanea
2) ipoglicemia da accelerato transito gastrico o da gastrectomia
3) intolleranza ereditaria al fruttosio
4) galattosemia
5) ipersensibilità alla leucina
6) ipoglicemia idiopatica
7) sospensione dell'alimentazione

Tabella 10. Forme di ipoglicemia postprandiale (reattiva).

A) Prevalente insufficienza di produzione di glucosio	**B) Prevalente iperutilizzazione di glucosio**
I) Carenza di substrato: - ipoglicemia chetogenica dell'infanzia - grave malnutrizione, atrofia muscolare - gravidanza avanzata - esercizio muscolare prolungato e intenso - glicosuria renale **II)** Da insufficiente controregolazione: - ipopituitarismo - morbo di Addison - deficit isolato di STH e di ACTH - deficit di glucagone - deficit di catecolamine **III)** Da deficit enzimatici congeniti: - glucosio 6 fosfatasi - fosforilasi epatica - carbochinasi fosfo-enolpiruvica - carbossilasi piruvica - 1-6 difosfatasi del fruttosio - sintetasi del glicogeno **IV)** Da gravi malattie organiche: - grave epatite - cirrosi epatica - grave statsi epatica - uremia (meccanismi multipli) **V)** Indotte da farmaci e da altre sostanze: - alcool -β bloccanti - salicilati - antiIMAO - aloperidolo - guanetidina - steroidi anabolizzanti	**I)** Iperinsulinismo: - nesidioblastosi (carenza di somatostatina) - insulinoma - da insulina esogena - da ipoglicemizzanti orali - autoimmunitaria (da anticorpi antiinsulina) - da chinino (nella malattia da plasmodium falciparum) - shock da endotossine **II)** Insulinemia appropriata: - tumori extrapancreatici - carenza sistemica di carnitina - carenza di enzimi ossidativi dei grassi - cachessia con perdita dei grassi

Tabella 11. Principali forme di ipoglicemia a digiuno.

Disfunzioni conoscitive da ipoglicemia nell'adulto diabetico

I rapporti fra disfunzioni conoscitive e livelli glicemici possono essere accuratamente misurati con la tecnica del blocco glicemico. In tal modo è possibile valutare anche l'influenza di una corretta terapia insulinica.

Blackmann et al. (1990) con la tecnica del blocco glicemico hanno determinato il livello glicemico sotto il quale compaiono disfunzioni conoscitive nel soggetto normale; essi hanno sottoposto 19 individui sani (9 uomini e 10 donne con età media di 26,8 ± 1,3 anni) alla registrazione dei PE legati ad un evento e alla misurazione del tempo di reazione semplice; più precisamente gli Autori hanno scelto la componente P140 che misura l'elaborazione sensoriale semplice e quella P300, che riflette il tempo impiegato dal soggetto per acquisire e rielaborare uno stimolo uditivo o visivo ed arrivare ad una decisione. Con l'abbassamento della glicemia ad un valore di 2,6 mmol / l (= 46,8 mg / dl) la latenza della componente P140 non si modifica, mentre la latenza della componente P300 e il TRS si allungano; tutto ciò significa secondo gli Autori che l'ipoglicemia non altera i processi sensoriali e motori mentre modifica quelli decisionali; altra importante osservazione di Blackmann et al. si riferisce al recupero delle funzioni corticali con il ritorno dell'euglicemia; nel soggetto normale la maggiore latenza di P300 e il rallentamento del TRS scompaiono soltanto dopo 45-75 minuti dal momento in cui il livello ematico di glucosio è tornato ad essere normale. Il fenomeno è stato osservato in tutti i soggetti; la diversità di tempo richiesto per il recupero di una normale funzione mentale nei diversi individui non può ancora essere chiaramente spiegata.

Nel soggetto diabetico di tipo I il deterioramento conoscitivo determinato dall'ipoglicemia avviene a valori diversi di glicemia a seconda che il paziente sia sottoposto ad una terapia insulinica accurata o meno. Recentemente Fanelli et al. (1993) hanno dimostrato con il metodo del blocco glicemico, che in 8 soggetti diabetici (età media di 26 ± 2 anni) con crisi ipoglicemiche ripetutesi per un periodo di almeno sei mesi, le disfunzioni conoscitive (analogamente alla controregolazione) comparivano ad un livello di 2,39 ± 0,6 (=43 ± 1 mg / dl) cioè inferiore a quello di 2,78 ± 0,6 mmol / l (=50 ± 1 mg / dl) osservato in 12 soggetti sani di età e sesso corrispondenti. Quando Fanelli et al. hanno aggiustato più accuratamente la terapia insulinica avendo cura di evitare crisi ipoglicemiche, i soggetti diabetici hanno nuovamente presentato disfunzioni conoscitive ai livelli osservati nei soggetti normali.

Danno encefalico permanente da ipoglicemia

L'ipoglicemia è una complicanza acuta comune del paziente diabetico trattato con insulina soprattutto oggi che si insiste sulla terapia intensa con l'ormone onde ottenere un miglior equilibrio glicometabolico atto a prevenire le complicanze croniche; il progetto nordamericano DCCT (1993) ha mostrato una frequenza 3 volte maggiore di episodi ipoglicemici in quei pazienti che seguivano un trattamento intensivo (4 iniezioni al dì di insulina). Si ritiene che dal 4 al 13% dei pazienti trattati con insulina soffrano almeno una volta all'anno di una grave ipoglicemia (Cryer, 1992). L'ipoglicemia può anche determinate la morte del paziente; si calcola che ciò avvenga nel 3-4% nei pazienti con DM di tipo I. Fenomeni ipoglicemici e anche grave neuroglicopenia possono verificarsi anche con dosi eccessive di ipoglicemizzanti orali soprattutto di biguanidi (metformina, fenformina).

Danno encefalico da ipoglicemia

Il fatto che in genere il paziente colpito da fenomeni ipoglicemici esca rapidamente da tale situazione ha favorito l'idea che gravi episodi ipoglicemici non lascino alcun reliquato a livello encefalico; ma ciò è in contrasto con quanto ci viene documentato nell'animale e nell'uomo. Gli studi sull'animale sottoposti a crisi ipoglicemiche acute hanno permesso di identificare le alterazioni istopatologiche indotte dall'ipoglicemia (Brierley et al., 1970; Auer et al., 1988). Mentre Brierley et al. sottolineano le somiglianze fra danno cerebrale da ipoglicemia e quello da ischemia e ipossia, Auer et al. accentuano le diversità del danno che i due processi determinano. La lesione più caratteristica dell'ipoglicemia è la necrosi selettiva dei neuroni (Mc Candleness et al., 1952). La sofferenza cellulare si manifesta inizialmente a livello dei dendriti; sono colpiti i neuroni della corteccia, dell'ippocampo e del nucleo caudato; l'assone è inizialmente risparmiato. La persistenza dell'ipoglicemia può provocare sofferenza più bassa del SNC. Sharma et al., (1985) mantenendo dei ratti per diversi giorni in uno stato di grave ipoglicemia hanno osservato alterazioni dei corpi cellulari dei motononeuroni delle corna anteriori del midollo spinale e la degenerazione degli assoni dei nervi periferici.

Nell'uomo l'ipoglicemia deprime il metabolismo cerebrale. Gli studi di Kety (1948) hanno messo in evidenza che il coma da insulina (utilizzato un tempo per la cura della schizofrenia) riduce in maniera marcata il consumo di ossigeno e quindi anche il metabolismo del glucosio a livello cerebrale. Anche nell'uomo l'ipoglicemia può determinare lesioni permanenti con necrosi neuronale che colpisce la corteccia, l'ippocampo e il nucleo caudato (Brierley et al., 1981).

Se si esamina l'encefalo di un soggetto deceduto per grave ipoglicemia l'organo può apparire senza grossolane alterazioni, oppure può mostrare una sofferenza marcata soprattutto se l'ipoglicemia si è accompagnata ad arresto cardiaco o ad ictus (Patrick et al., 1990). Se l'esame autoptico viene compiuto sull'encefalo di un soggetto che aveva sopravvisuto ad una grave ipoglicemia precedente alla morte si notano atrofia della

corteccia e dell'ippocampo ed aumento delle dimensioni dei ventricoli. Nella corteccia la necrosi colpisce in modo particolare i neuroni del terzo e del quinto strato. Altre volte si osserva una demielinizzazione diffusa. Il globo pallido e il cervelletto sono risparmiati; le cellule del Purkinje appaiono particolarmente resistenti (Mc Call, 1990).

Le alterazioni metaboliche intracellulari sono state ampiamente descritte (Bachelord, 1981; Benzi e Agnoli, 1984). L'ipoglicemia acuta determina la mancanza del substrato energetico, la perdita dell'omeostasi jonica; in particolar modo aumenta il Ca++ intracellulare (Siesjo et al., 1989) la membrana cellulare si depolarizza. La sintesi delle proteine è depressa (Kiesling et al., 1986); si osserva idrolisi dei fosfolipidi e un aumento degli acidi grassi liberi specialmente dell'acido arachidonico; si verifica anche un alterazione del metabolismo dei nucleotidi ciclici.

Un'importante conseguenza della carenza energetica è la liberazione eccessiva a livello delle sinapsi di neurotrasmettitori eccitatori (specialmente di glutammato e di aspartato), che non vengono più ricaptatisi (Siesjo et al., 1989); il fenomeno determinerebbe la necrosi dei neuroni (la cosiddetta morte eccitotossica). Tale supposizione deriva dall'esperienza nell'animale sottoposto ad una grave ipoglicemia della durata di 30 minuti (Auer, Wielach, Olsson e Siesjo, 1984). La dimostrazione del fenomeno nell'uomo è difficile, ma non si può escludere che la frequente ricorrenza di ipoglicemia moderata possa condurre ad un effetto cumulativo della sofferenza neuronale e quindi ad un danno permanente (Langan et al., 1991; Ryan, Williams et al., 1993).

Il danno cumulativo da ipoglicemia ripetuta sarebbe analogo al progressivo deterioramento intellettuale che può essere dimostrato dopo l'esposizione ripetuta e cronica a fattori lesivi quali l'alcool (Ryan e Butter, 1984), l'ipossia indotta dall'apnea nel sonno (Greenberg, Watson e Deptula, 1987), l'esposizione dell'individuo all'altitudine (Nelson, 1982) o il trauma cranioencefalico ripetuto (Gronwall e Wrightson, 1981).

Disfunzioni conoscitive e ipoglicemia

Da quanto abbiamo scritto qui sopra se ne deduce che il problema delle conseguenze transitorie e permanenti della condizione ipoglicemica è estremamente importante (vedi tabella 12). Le disfunzioni conoscitive che si accompagnano ad un singolo episodio ipoglicemico sono in genere considerate innocue e senza conseguenze perchè i test neuropsicometrici ritornano ad essere corretti dopo che la glicemia è risalita a valori normali. Talvolta sono i pazienti diabetici stessi a lamentarsi di una riduzione delle loro

1) riduzione del QI nel corso di molti anni
2) la comparsa precoce del DM in età infantile può alterare le capacità di elaborare nuove informazioni
3) l' accuratezza dell'esecuzione dei compiti viene mantenuta a scapito della velocità
4) la capacità di decidere, ma non quella dei processi di memorizzazione, si riduce a seguito di gravi ipoglicemie pregresse

Tabella 12. Disfunzioni conoscitive da ipoglicemie gravi ricorrenti (da Gold et al., 1993).

capacità intellettive dopo un grave e isolato episodio ipoglicemico, ma raramente tale decremento è stato quantificato (Wredling et al., 1990; Langan et al., 1991). In realità la sofferenza encefalica dovuta all'ipoglicemia può manifestarsi in vario modo: alterazioni EE grafiche, disfunzioni conoscitive, esiti neurologici permanenti e demenza (Wreddling et al., 1990).

L'ipoglicemia nell'infanzia

L'infanzia è particolarmente vulnerabile all'ipoglicemia. I bambini diabetici che hanno sofferto di episodi ripetuti di ipoglicemia prima dell'età di 5 anni mostrano alterazioni neuropsicologiche o modificazioni dell'EEG (Ryan, Vega, Drash, 1988; Rovet, Ehlrich, Hoppe, 1987; Ack, Miller, Weil, 1981). La ripetizione dell'ipoglicemia sembra quindi ripercuotersi negativamente sullo sviluppo mentale. L'interesse degli studiosi per la nutrizione intellettuale del bambino diabetico (vedi pag. 53) è nato originariamente dal rilievo clinico che l'efficienza mentale del paziente diabetico varia nell'arco della giornata in rapporto ai valori glicemici (Dashiell, 1930). Poichè tale cambiamento può influire sui processi di memorizzazione e di apprendimento, ci si è domandati se il bambino diabetico può presentare un alterato sviluppo mentale. Le prime indagini hanno valutato globalmente il quoziente di intelligenza (Q.I.) e non hanno mostrato nessuna diversità di punteggio dei bambini diabetici rispetto ai controlli (Teagarden, 1939). Successivamente gli studiosi hanno sospettato che gli episodi ipoglicemici (Eeg- Olofsson e Petersen, 1968) e il cattivo controllo metabolico (Reske-Nielsen, Lundback e Rafaelson, 1961) potessero costituire fattori di rischio per un danno funzionale e anatomico del SNC nei diabetici di età giovanile. In realtà Rovet, Erhlich e Hoppe (1987) in uno studio di diabetici in età infantile (età media 10 aa.) hanno osservato nei bambini con precedenti anamnestici di convulsioni ipoglicemiche un deterioramento del quoziente di intelligenza.

Pubblicazioni recenti indicano che anche nell'adulto la ripetizione di episodi ipoglicemici anche se non gravi può determinare un danno permanente encefalico rilevabile con i comuni test psicometrici.

Wrealing, Levander et al. (1990), in una casistica ambulatoriale hanno potuto identificare 17 pazienti con diabete di tipo I che avevano presentato episodi ipoglicemici ripetuti; contemporaneamente hanno scelto un altro gruppo di pazienti diabetici, analogo per età, durata di malattia - che non avevano mai sofferto di ipoglicemia. I due gruppi di pazienti sono stati sottoposti alle stesse prove neuropsicologiche. I pazienti diabetici che avevano sofferto di episodi ipoglicemici gravi hanno ottenuto punteggi inferiori nelle prove di abilità manuale, di memoria a breve termine, di associazione, di abilità videospaziale e di capacità di risoluzione di problemi. I pazienti con grave ipoglicemia hanno dimostrato sintomi che indicavano l'interessamento dei lobi frontali.

Esperienza opposta hanno avuto Reichard et al. (1991) in uno studio longitudinale durato 5 anni con lo scopo di paragonare l'efficiacia di una terapia insulinica intensiva con quella standard; tali AA. non hanno osservato nessun rapporto fra deterioramento mentale ed episodi ipoglicemici ripetuti.

Problemi e conseguenze cliniche

La disfunzione conoscitiva da ipoglicemia è molto importante sul piano clinico per ogni paziente diabetico, ma presenta ancora aspetti oscuri. Esistono infatti questioni irrisolte (Langan et al., 1991):

1) quando l'ipoglicemia determina un danno permanente encefalico?
2) può un singolo episodio ipoglicemico essere pericoloso in tal senso?
3) le disfunzioni e i danni mentali possono comparire in alcuni individui e non in altri?
4) il danno encefalico può essere di tipo cumulativo? Cioè la disfunzione psicologica non sarebbe evidente in un primo momento, ma comparirebbe tardivamente dopo ripetuti episodi ipoglicemici?

Clinicamente gli effetti della neuroglicopenia, come le disfunzioni conoscitive o la confusione mentale possono manifestarsi nel paziente diabetico in assenza di reazioni da stimolazione adrenergica specialmente quando l'individuo soffre di neuropatia del sistema neurovegetativo (Hoeldtke, Baden et al., 1982) od è sotto terapia di beta bloccanti (Celand, Maki et al., 1985).

Il gruppo dei pazienti diabetici di tipo I sotto terapia intensa di insulina presentano una ridotta risposta ormonale di controregolazione all'ipoglicemia (Simmonson, Tamborlane et al., 1985; Amiel, Tamborlane et al., 1987) e possono essere quindi a rischio di neuroglicopenia in assenza dei segnali di allarme della stimolazione simpatica adrenergica.

Encefalopatia diabetica primitiva

Dall'analisi dei dati sperimentali e clinici riportati nei precedenti capitoli risulta innanzitutto che il SNC è un organo particolarmente sensibile ai molteplici insulti della malattia diabetica. Questi insulti possono venire in maniera indiretta (vedi l'accelerazione dell'aterosclerosi cerebrale o la facilitata insorgenza di ipertensione arteriosa), ma anche in maniera diretta. Nasce allora la domanda: quale è la sofferenza primaria del SNC dovuta al DM? esiste un'encefalopatia diabetica primitiva?

Documentazioni autoptiche su pazienti diabetici

Il termine di encefalopatia diabetica è stato coniato nel 1950 da De Jong che descrisse il caso di un paziente di 28 anni con DM di tipo I osservato clinicamente e poi venuto a morte; le manifestazioni cliniche erano gravi e il SNC presentava alterazioni istologiche.

Successivamente Bodechtel e Erbsloh (1958) discutendo le alterazioni cerebrali del coma diabetico hanno negato l'esistenza di una encefalopatia diabetica specifica e di un quadro istologico caratteristico.

Nel 1965 Reske Nielsen et al. hanno pubblicato i dati clinici e reperti autoptici di 16 casi di DM di tipo I. L'età media d'insorgenza della malattia era di 7 anni; in 14 casi il DM era insorto prima della pubertà: in media la malattia era durata 24 anni (limiti estremi 16 e 34 anni). Tutti i pazienti avevano sofferto di retinopatia; segni di nefropatia erano presenti in 11 casi; ipertensione arteriosa era stata diagnosticata in 10 pazienti, ma nella gran parte di questi era stata osservata soltanto per un breve periodo di alcuni mesi immediatamente prima del decesso. Tutti i pazienti avevano avuto manifestazioni cliniche di neuropatia periferica e 8 anche disturbi mentali (non specificati dagli Autori); in 4 pazienti vi erano sintomi clinici importanti di interessamento del SNC.

L'autopsia dei 16 casi ha mostrato reperti di natura diversa. In tutti era presente una fibrosi della leptomeninge; in 11 atrofia del chiasma; in 11 atrofia corticale. Il circolo di Willis era normale in 8 e alterato negli altri 8; soltanto 5 casi rivelavano un rammollimento macroscopico; in un caso è stata osservata emorragia del tronco encefalico.

L'esame istologico ha confermato la fibrosi della leptomeninge e ha mostrato alterazioni diffuse dell'encefalo con sofferenza e perdita dei neuroni afferenti ed efferenti con reazione proliferativa della glia. Il chiasma dimostrava assonopatia e perdita della mielina; a livello della corteccia vi era un reperto di gliosi subpiale e di corpi amilacei. La sostanza bianca mostrava uno stato spongioso specialmente intorno ai vasi. Le guaine mieliniche erano alterate e i cilindrassi rimpiccioliti.

Era presente anche una grave angiopatia con interessamento delle arterie di grosso, medio e piccolo calibro: ispessimento dell'intima, deposizione di sostanze PAS+ e di lipidi. Soltanto in alcuni casi Reske Nielsen et al. hanno osservato l'ispessimento della membrana vasale di vasi. In 10 casi era presente un rammollimento di entità variabile. In 8 casi vi era anche una pseudocalcinosi primaria simmetrica che interessava non solo le grosse arterie, ma anche le vene e i capillari.

Complessivamente Reske Nielsen et al. hanno osservato in tutti i loro 16 casi una

degenerazione diffusa dell'encefalo, molto più grave di quella che si potesse presumere dalla sofferenza vascolare. Non vi era differenza fra pazienti con uremia e pazienti senza uremia e neppure correlazione fra encefalopatia anatomica e presenza clinica di ipertensione arteriosa o dati anamnestici di episodi ipoglicemici. Anche per quanto riguarda l'angiopatia gli Autori non hanno potuto accertare una chiara corrispondenza fra sofferenza vascolare all'autopsia e manifestazioni cliniche ad eccezione dei due casi in cui erano presenti rammollimenti cerebrali.

Reske Nielsen et al. ritengono che le lesioni encefaliche da loro osservate possano essere espressione dell'effetto combinato dell'ischemia e dall'alterato metabolismo.

In uno studio anatomopatologico di 16 pazienti con DM a precoce insorgenza e lunga durata Olsson et al. (1968) hanno descritto fibrosi delle meningi, pseudocalcinosi arteriosa e diffusa, grave degenerazione della sostanza bianca e grigia del SNC.

I dati sperimentali sull'animale

Le indagini sulla sofferenza encefalica dell'animale diabetico non sono molte ma complessivamente sembrano indicare che il DM può provocare in varie specie animali una sofferenza del SNC.

Luse et al. (1970) hanno osservato segni di degenerazione assonale, perdita dei processi e dei corpi cellulari nei criceti con DM della durata di 10-18 mesi; nello stesso animale sono state descritte alterazioni localizzate nell'ipotalamo ventromediale (Garris et al., 1982). Mukai et al. hanno osservato nel ratto una degenerazione neuronale lieve specie a livello del tronco encefalico e astrogliosi dopo 9-12 mesi di malattia.

Nel ratto con DM da streptozocina già dopo un mese di malattia si osserva una riduzione del volume dei neuroni motori e sensoriali e degli assoni dei nervi periferici (Jakobsen, 1979; Sidenius e Jakobsen, 1980). Probabilmente le alterazioni periferiche sono in rapporto alla riduzione della sintesi e del trasporto assonale delle proteine dei neurofilamenti (Vitadello et al., 1980).

Jakobsen et al. (1986) hanno studiato specificatamente la neocorteccia in un gruppo di ratti con DM da streptozotocina dapprima mantenuto senza terapia per 25 settimane e poi trattato con insulina per altre 24 settimane con dosi da permettere la sopravvivenza dell'animale ma non il controllo glicometabolico; il confronto è stato fatto con un secondo gruppo di ratti non diabetici. L'esame anatomico dei ratti diabetici ha mostrato una riduzione del volume dell'encefalo in toto e dell'11% della corteccia; mentre non sono state osservate grossolane alterazioni morfologiche dei neuroni il loro numero era inferiore del 16% nei ratti diabetici rispetto ai non diabetici; contemporaneamente la rete capillare neocorticale si era ridotta del 36%; ciò ha rappresentato un aumento del 20% dell'area irrorata da ciascun capillare.

Il contributo dei moderni mezzi diagnostici di neuroimmagine

L'impiego dei moderni mezzi diagnostici di neuroimmagine pemette di valutare la sofferenza del SNC; è questo il caso della TC e della RMN. I contributi in questo campo sono scarsi.

Dejgaard et al. (1991) hanno sottoposto due gruppi di pazienti diabetici di tipo I ad accurato esame neurologico e audiologico e ad un protocollo di indagini atte a rivelare la sofferenza del SNC: determinazione dei potenziali uditivi evocati (PEA), esame neuropsicologico con una batteria di test specifici e RMN del cranio.

Per ogni tipo di indagine gli Autori hanno preso a confronto i reperti in gruppi analoghi di individui sani; questi sono stati 484 per i PEA, 120 per le prove psicometriche e 40 per la RMN cranica.

Il primo gruppo di 20 diabetici aveva un'età media di 44 ± 9 anni (da 25 a 66 anni), durata di malattia di 26 ± 9 anni (da 13 a 46 anni) e sintomi di neuropatia periferica; in 10 soggetti era presente anche retinopatia e in 8 nefropatia di natura diabetica.

Il secondo gruppo era costituito da 19 individui con età media di 23 ± 8 anni e durata del DM di 2 ± 2 anni; i pazienti non presentavano segni clinici di neuropatia e di microangiopatia.

Tutti i pazienti dei gruppi I e II seguivano terapia insulinica e 3 anche un diuretico perchè affetti da ipertensione arteriosa. Nessun paziente aveva sofferto nel passato o presentava sintomi di malattie del SNC nè ingeriva alcool e nessun altro farmaco che potesse interferire sulle funzioni mentali e nervose. Nell'anamnesi di ogni paziente non vi erano stati nè gravi episodi di ipoglicemia nè gravi crisi ricorrenti di iperglicemia.

16 pazienti del gruppo I sono stati sottoposti a RMN del cranio (una sequenza d'immagini sul piano parassiale che comprendeva anche il tronco encefalico) in maniera da ottenere una visione dei due emisferi e del tronco encefalico. Segni di lesione a livello degli emisferi e del cervelletto sono state considerate le aree ad alta intensità di segnale e, per il tronco encefalico, i segnali a bassa intensità (con l'uso della sequenza di recupero invertito).

La RMN è risultata normale in 5 pazienti del gruppo I (31% dei casi sottoposti a tale indagine) mentre negli altri 11 (età media di 44 anni con minimo a 32 e massimo a 54 anni) ha rivelato una o più lesioni a segnale di alta intensità; esse avevano una grandezza di 5 mm (variabile da 2 a 10 mm) ed erano in media 5 (variabili da 1 a 10); le lesioni erano distribuite uniformemente negli emisferi, nel cervelletto e nel tronco encefalico.

Nel gruppo dei 40 individui clinicamente normali sottoposti a RMN cranica questa ha rivelato lesioni nel 12% dei casi: erano tutte persone al di sopra dei 40 anni. Vi era però una differenza con i reperti dei soggetti diabetici. Le lesioni infatti erano in minor numero (1 in media variabili da 1 a 8 per soggetto; differenza con i diabetici: $p<0,02$)e più piccole come grandezza (2mm di media variabili da 1 a 7mm; differenza con i diabetici: $p<0,05$). Nessun rapporto è stato osservato dagli Autori fra le lesioni della RMN ed eventuale presenza di ipertensione arteriosa o di nefropatia.

Secondo Dejgaard et al. le lesioni encefaliche a segnale di alta intensità possono essere dovute a fenomeni di demielinizzazione, aumento del contenuto idrico e gliosi analogamente a quanto viene osservato nella sclerosi multipla. Tale interpretazione può essere collegata anche a quanto Griffey et al. (1988) hanno osservato nel nervo periferico con la spettroscopia a RM; questi Autori hanno dimostrato nel nervo surale un aumento del contenuto di acqua che potrebbe essere attribuita alla cresciuta attività aldoso-reduttasica. Dejgaard et al. ritengono che le lesioni del SNC svelate con la RMN nei loro pazienti diabetici possano essere di origine ischemica con aumento del contenuto idrico e alterazioni mieliniche della sostanza bianca; il quadro ricorda quello della leucoaraiosi.

Ad ogni modo le lesioni osservate nei casi di Dejgaard et al. non potevano essere infarti sottocorticali dovuti ad ateriolosclerosi perchè la pressione arteriosa era normale. Si deve allora pensare che una microangiopatia possa essere la causa dell'encefalopatia sottocorticale descritta da Dejgaard et al. In conclusione secondo tali Autori nel paziente diabetico con malattia di lunga durata l'esistenza di PEA abnormi e di lesioni alla RMN indicano la sofferenza del SNC. Poichè le alterazioni sono state osservate anche in pazienti con recente insorgenza del DM si può ritenere che l'encefalopatia diabetica sia a precoce insorgenza.

Potenziali evocati

La registrazione a livello dello scalpo dei potenziali evocati da una molteplicità di stimoli periferici (visivi, uditivi, sensoriali) può offrire risultati anomali nei pazienti diabetici anche se questo non avviene in tutti i diabetici. Inoltre le alterazioni precoci dei PE possono essere diverse da paziente a paziente.

L'applicazione nello stesso individuo di una serie multimodale di PE specie se accompagnati da test neuropsicologici permette oggi (Pozzessere et al., 1994) di dimostrare anche nei diabetici senza segni di sofferenza neurologica un'alterata conduzione nervosa sia a livello centrale che periferico; tale metodo indica che le alterazioni anatomofunzionali del SNC sono irregolarmente sparse. Poichè l'alterazione può essere diversa da paziente a paziente, Pozzessere et al. (1994) ritengono che vi possa essere una diversa vulnerabilità delle strutture nervose alla noxa patogena.

L'uso della tomografia ad emissione di positroni (PET)

Recentemente alcuni ricercatori hanno utilizzato la PET, tecnica che permette di valutare il metabolismo del glucosio e il flusso arterioso a livello cerebrale. Le varie indagini (Gutniak et al., 1990; Grill et al., 1990; Ziegler et al., 1993) indicano che il metabolismo cerebrale del glucosio è normale nei pazienti diabetici di tipo I a recente insorgenza mentre esso si riduce progressivamente con la durata della malattia diabetica specie se complicata da neuropatia periferica e con l'invecchiamento. La riduzione del metabolismo glicidico con l'età è gia nota e deve essere messa in rapporto all'atrofia neuronale che l'invecchiamento determina in ogni individuo.

Ziegler et al (1993) ritengono che l'impiego della PET possa costituire un mezzo d'indagine più sensibile di altri metodi quali l'esecuzione di test neuropsicologici o la registrazione di PE legati ad evento. Infatti la PET può indicare un alterato metabolismo glicidico quando prove psicometriche e PE legati ad evento sono ancora normali. Secondo Ziegler et al. il ridotto metabolismo cerebrale del glucosio svelato dalla PET potrebbe essere un segno precoce della fase preclinica dell'encefalopatia diabetica.

Possibili meccanismi di encefalopatia diabetica primitiva

Se l'odierna documentazione sperimentale, clinica ed autoptica sta ad indicare che il DM forse già in fase precoce di malattia può determinare una sofferenza primaria del SNC, sorge la necessità di considerare quali possano essere gli eventuali meccanismi casuali. Essi risultano essere molteplici e di varia natura.

Il glucosio come sostanza tossica per l'encefalo

L'ipotesi che il glucosio possa rappresentare una potenziale sostanza tossica per l'encefalo deriva dalla sperimentazione sull'animale (Helgason, 1988). L'induzione iperglicemica acuta nell'ischemia provocata artificialmente nell'animale aumenta il danno istologico e la prognosi neurologica (Helgason, 1988; Kosuka, Smith e Siesjo, 1989). L'iperglicemia successiva all'ictus sembra meno importante (Mc Call, 1992). Nell'animale il danno encefalico da ischemia è peggiorato dalla presenza di DM (Helgason, 1988; Diverger e Mc Kenzie, 1988). Poichè il danno encefalico compare in assenza di aterosclerosi, questi studi potrebbero indicare che l'iperglicemia sia la causa delle più gravi lesioni cerebrali (Mc Call, 1992). I meccanismi implicati potrebbero essere due: 1) la tossicità dovuta all'accumulo dei metaboliti acidi; 2) l'eccessiva stimolazione neuronale da parte degli aminoacidi eccitatori (glutammato e aspartato). Queste sperimentazioni fanno sorgere il dubbio che la somministrazione di glucosio non debba essere fatta di routine nell'intervento di resuscitazione (Browning et al., 1990).

L'iperglicemia come causa di iperosmolarità intracellulare

L'iperglicemia dovuta al deficit d'insulina è frequente causa clinica di iperosmolarità (Kreisberg, 1978). L'encefalo risponde a tale perturbazione in modo analogo a quanto fa di fronte ad un'ipernatriemia. Infatti si osserva un coordinato accumulo di osmoliti organici ed inorganici che impediscono il raggrinzimento delle cellule cerebrali e la disfunzione neurologica che ne conseguirebbe (Pollack e Ariell, 1980). Tuttavia non è noto il meccanismo intracellulare dell'accumulo di molecole organiche osmoprotettive. Conoscere questi meccanismi potrebbere essere importante per il trattamento dell'iperosmolarità da iperglicemia. L'alterazione del volume dell'encefalo come accade in caso di edema cerebrale è causa di sofferenza encefalica e anche della morte nei pazienti con chetoacidosi diabetica (Rosenbloom, 1990).

La glicazione non enzimatica

La glicazione non enzimatica è stata ben studiata a livello del nervo periferico ed è ritenuta causa di degenerazione assonale con due possibili meccanisni: 1) la glicazione della mielina determina la perdita della guaina mielinica e la conseguente sofferenza

assonale; 2) la glicazione di alcune proteine strutturali intrassoniche, come la tubulina dei microtubuli, determina la degenerazione primaria dell'assone. Inoltre anche gli acidi nucleici a livello del nucleo possono andare incontro a glicazione non enzimatica con conseguente diminuzione della loro capacità di riparazione, replicazione e trascrizione.

Si può supporre che la glicazione non enzimatica possa colpire anche gli assoni a livello del SNC, ma non abbiamo dimostrazioni in tal senso.

L'insulina come sostanza tossica

Nel 1952 Fineberg et al. hanno descritto lesioni transitorie e permanenti del SNC a seguito di alte dosi di insulina (sempre seguite da ipoglicemia); esse consistevano in alterazioni e necrosi dei neuroni specialmente a livello della corteccia e dei nuclei della base, proliferazione gliale e petecchie. Gli Autori hanno indicato questo quadro anatomico come encefalopatia degenerativa o encefalopatia tossica perchè esso assomigliava a quanto si osserva nel SNC per alcune malattie primitive degenerative e per intossicazioni da sostanze esogene. Gli Autori ritengono che il mancato parallelismo fra manifestazioni cliniche da iperinsulinismo e livelli ipoglicemici sta ad indicare che l'insulina possa esercitare un effetto tossico diretto sull'encefalo per lo meno come fattore addizionale all'ipoglicemia.

Lo stress ossidativo

Recentemente Baynes (1991) ha indicato l'ipotesi che lo stress ossidativo possa essere la base comune che collega i diversi meccanismi patogenetici delle complicazioni diabetiche. Lo stress ossidativo in un sistema biologico è contrassegnato dalla presenza di un elevato livello di ossigeno reattivo e quindi di radicali superossidi; tale situazione si può verificare per la produzione eccessiva di radicali liberi o per la minore capacità del sistema di inibirne la loro produzione o di eliminarli. Lo stress ossidativo può essere amplificato e diffuso con un meccanismo autocatalitico di stress metabolico, lesioni tissutali e morte cellulare, fenomeni tutti che aumentano la produzione di radicali liberi e compromettono le capacità inibitrici ed eliminatrici del sistema.

Purtroppo nei sistemi biologici lo stress ossidativo non è facilmente misurabile con metodi diretti, per cui, in genere, si ricorre ad una misurazione indiretta del danno tissutale provocato dallo stress ossidativo.

Nel DM i meccanismi che possono determinare un aumento dello stress ossidativo sono molteplici (Baynes, 1991). Essi includono non solo l'aumento della glicosilazione autossidativa, ma anche gli stress metabolici dovuti all'iperglicemia: modificazioni metaboliche, aumentata attività della via del sorbitolo, alterati livelli di mediatori infiammatori, danno tissutale localizzato dovuto all'ipossia e alla lesione da riperfusione post ischemica.

Purtroppo le conoscenze sul danno ossidativo indotto dall'iperglicemia sulle varie molecole intracellulari sono scarse per alcuni gruppi di sostanze, quali gli acidi nucleici,

i glucoconiugati; di più sappiamo sulle proteine e sui lipidi. Su quanto avviene per questi due ultimi gruppi Baynes (1991) costruisce la sua teoria dello stress ossidativo.

E' stato dimostrato che almeno tre sostanze nel collageno possono essere attribuite ad un processo di autossidazione: la N-carbossimetilisina, la carbossimetilidrossilisina (Almed, Thorpe, Baynes, 1986) e la pentosidina (Sell, Monnier, 1990). Questi composti si accumulano con l'invecchiamento nel collageno ma il loro contenuto aumenta notevolmente con il DM. Le tre sostanze sono indicate da Baynes (1991) come prodotti di glico-ossidazione e possono essere considerate dei marcatori biologici del danno ossidativo a livello del collageno da parte del DM.

Analoghe modificazioni dei lipidi sono osservate nei pazienti con DM specialmente in quelli che presentano complicazioni aterosclerotiche (Sato, Holta et al., 1981).

Le modificazioni dei lipidi sono di natura ossidativa e l'ossidazione dei lipidi di membrana e delle lipoproteine plasmatiche si accompagnano alla macroangiopatia diabetica (Lyons, 1991).

La pseudoipossia iperglicemica

Williamson, Chang et al. (1993) hanno paragonato le alterazioni metaboliche intracellulari determinate dall'iperglicemia, in un diabete mal controllato, a quello determinato dalla carenza di ossigeno (ischemia e ipossiemia). La vasodilatazione e l'aumento del flusso ematico (Sandeman et al., 1992) sono fra le alterazioni vascolari precoci se non addirittura le prime osservate nel DM e nell'iperglicemia acuta della durata di 4-5 ore indotta con infusione di glucosio nell'animale (Tilton et al., 189) e in individui non diabetici (Sandeman et al., 1992; Houben e Schafer, 1993). Analogamente la vasodilatazione e l'aumento del flusso ematico rappresentano la risposta vascolare all'ipossia (Falton et al., 1985). Nel tessuto ipossico tali modificazioni vascolari sono legate all'aumento del rapporto NADH / NAD+ (perchè NADH non si ossida a NAD+). Analogamente nei tessuti esposti ad iperglicemia (in vitro ed in vivo) si osserva l'aumento del rapporto NADH / NAD+ pur essendo la pO2 normale (van der Eulen, Ostrow e Williamson, 1992). Quest'alterato equilibrio ossido-riduttivo è dovuto al fatto che il glucosio segue la via dei polioli; ciò è stato documentato in molti tessuti (Williamson et al., 1992): cornea, cristallino, retina, endonevrio, glomeruli renali, eritrociti.

L'aumento del rapporto NADH / NAD+ in corso ad iperglicemia è dovuto in gran parte all'aumento della glicolisi. Secondo Williamson et al. l'alterato equilibrio acido-base intracellulare caratterizza l'iperglicemia del DM mal controllato e, mimando gli effetti della vera ipossia sulle funzioni vascolare e nervosa, svolge un ruolo importante nella comparsa delle complicanze diabetiche. Inoltre esso spiega anche come nell'individuo diabetico vi sia una maggiore fragilità all'insulto ipossico ed ischemico (Crepaldi, Nasaldini et al., 1986); Tilton et al., 1989). Questo vuol dire che episodi ipossici o ischemici minimi che nei soggetti non diabetici non hanno conseguenze, al momento della comparsa della pseudoipossia iperglicemica possono determinare nei pazienti diabetici alterazioni funzionali e lesioni tissutali, perchè peggiorano ulteriormente il rapporto NADH / NAD+.

Glossario dei termini e delle abbreviazioni

ACTH: dall'inglese *adrenocorticotropic hormone*= ormone ipofisario che stimola a livello surrenale la produzione di cortisolo

ADP: adenosin difosfato

AGE: dall'inglese *advanced glycosilation endproducts*= prodotti tardivi della glicazione non enzimatica

AGEP: vedi AGE

AGP: vedi AGE

AMP, ADP, ATP: adenosina 5'mono-, di-, trifosfato

ASPARTATO: neurotrasmettitore centrale ad azione stimolante

BAEV: dall'inglese *brainstem auditory evoked potentials*= potenziali evocati del tronco encefalico da stimolo uditivo

BEE: barriera ematoencefalica

BLOCCO GLICEMICO: induzione di un costante livello di glicemia provocata con infusione endovenosa di glucosio e di insulina; in inglese *glycemic clamp*

CLAMP: blocco

CNTF: dall'inglese *ciliary neurotrophic factor*= fattore neurotrofico ciliare; fattore trofico del sistema nervoso

DAG: diacilglicerolo

DISFUNZIONE CONOSCITIVA: deterioramento psicologico

DM: diabete mellito; viene distinto in tipo I o IDDM (dall'inglese *insulin dependent diabetes mellitus*), diabete insulino dipendente e tipo II o NIDDM (dall'inglese *non insulin dependent diabetes mellitus*), diabete non insulino dipendente.

DNA: dall'inglese *desoxyribonucleic acid*= acido deossiribonucleico

EDCF:dall'inglese *endothelial derived contracting factor*= fattore ad azione vasocostrittrice di origine endoteliale

EDRF: dall'inglese *endothelial derived relaxing factor*= fattore ad azione vasodilatante (probabilmente NO) di origine endoteliale

ENCEFALOPATIA DIABETICA PRIMITIVA: sofferenza primitiva del SNC dovuta al diabete mellito

EEG: elettroencefalogramma

EGP: dall'inglese *early glycation products*= prodotti precoci della glicazione non enzimatica

EV: dall'inglese *evoked potentials*= potenziali evocati- vedi PE

FEA: flusso encefalico arterioso; uguale a FEC

FEC: flusso ematico cerebrale

GH: dall'inglese *growth hormone* detto anche STH- *somatotropic hormone*= ormone ipofisario ad azione anabolizzante

GLICAZIONE O GLICOSILAZIONE: processo biochimico non enzimatico di adesione del glucosio alle proteine dei tessuti dell'organismo

GLUT: dall'inglese *glucose transporter*= proteine che veicolano il glucosio a livello della membrana cellulare; ne esistono 6 tipi che vengono indicati con i numeri da 1 a 6 dopo la sigla

GSH: glutatione ridotto

GLUTAMMATO: neurotrasmettitore centrale ad azione stimolante

IGF: dall'inglese *insulin-like growth factor*= fattore di crescita simile all'insulina

IgG: immunoglobulina di tipo G

IgM: immunoglobulina di tipo M

IL-1: interleuchina di tipo 1

LDL: dall'ingelese *low density lipoprotein*= lipoproteina a bassa densità

Lp(a): lipoproteina a: fattore di rischio aterosclerotico

MIELINA: proteina costituente la guaina mielinica delle fibre nervose

mmol:millimole; unità di peso di una sostanza secondo il peso molecolare, da distinguersi dal peso in grammi

MORTE ECCITOTOSSICA: morte neuronale da eccesso di aspartato e glutammato

NAD+, NADH: nicotinamide adenin dinucleotide e forma ridotta

Na+/K+ATPasi: pompa sodio-potassio a livello della membrana cellulare

NEUROPATIA CENTRALE: sofferenza del sistema nervoso centrale

NEUROPATIA PERIFERICA: sofferenza dei nervi (somatici e vegetativi)

NGF: dall'inglese *neutrophic factor*= polipeptide ad azione trofica sul sistema nervoso

PE: potenziali evocati elettrici, in inglese *evoked potentials*

PE endogeni: potenziali evocati da un evento esterno

PEA: potenziali elettrici auditivi (provocati da uno stimolo sonoro)

PEATE: potenziali elettrici auditivi a livello del tronco encefalico

PERG: dall'inglese *pattern electroretinogram*= potenziali retinici ottenuti mediante l'uso della scacchiera alternante (vedi PEVA)

PEV: potenziali elettrici visivi ottenuto con stimolo luminoso

PEVA: potenziali elettrici visivi ottenuti con l'uso di una scacchiera di stimoli luminosi

PEM: potenziali evocati motori, cioè evocati da un movimento

PES: potenziali evocati sensoriali cioè evocati da uno stimolo somatosensoriale

PSEUDOIPOSSIA IPERGLICEMICA: situazione ipossica endocellulare determinata dall'iperglicemia

QI: quoziente di intelligenza

SNC: sistema nervoso centrale

SPECT: dall'inglese single *photon emission tomography*= tomografia che utilizza la tecnica del singolo fotone

STH: dall'inglese *somatotropic hormone* (vedi anche GH)= ormone ipofisario ad azione anabolizzante periferica

RM: risonanza magnetica (vedi RMN)

RMN: risonanza magnetica nucleare; tecnica che utilizza la emissione di onde magnetiche

TCMC: tempo di conduzione centrale dell'impulso motorio

TCMP: tempo di conduzione periferica dell'impulso motorio

TIA: dall'inglese *transient ischemic attack*= ischemia cerebrale intermittente

TNF: dall'inglese *tumor necrosis factor*= fattore di necrosi tumorale; leuchina che possiede anche un'azione necrotizzante sulle cellule tumorali

TRS: tempo di reazione semplice

TUBULINA: proteina costituente i microtubuli delle fibre nervose

VIP: dall'inglese *vasoactive intestinal polypeptide*= ormone tissutale ad azione vasoattiva

VLDL: dall'inglese *very low density lipoprotein*= lipoproteine plasmatiche a densità molto bassa

WAIS: dall'inglese *Wechsler adult intelligence scale*= metodo di valutazione psicometrica

Bibliografia

1) Aguggia M., Baruchello M., Dimanico U. et al.: Studio correlato dei potenziali evocati visivi-polineuropatia in pazienti diabetici non retinopatici. Minerva Med., 1993; 84: 227-31.

2) Auer R.N., Siesjo B.A.: Hypoglicemia: brain chemistry and neuropathology. Clin. Endocrin. & Metabolism, 1993; 7: 611.

3) Baynes J.W.: Role of oxidative stress in development of complications in diabetes. Diabetes, 1991; 40: 405-12.

4) Belfiore F., Iannello S., Campione R., Volpiucelli G: Le basi metaboliche delle complicanze diabetiche. Giorn. It. Diabetol., 1992; 12: 31-48.

5) Bell S.H.: Stroke in the diabetic patient. Diabetes Care, 1994; 17: 213.

6) Bendtson I., Gade J., Theilgaard A., Binder C.: Cognitive function in type 1 (insulin dependent) diabetic patients after nocturnal hypoglicemia. Diabetologia, 1992; 35: 898-903.

7) Biller J., Love B.B.: Diabetes and stroke. Med. Clin. North Amer., 1193; 77: 95-110.

8) Blackman J.D., Towle V.L., Lewis G.F. et al.: Hypoglycemic thresholds for cognitive dysfunction in humans. Diabetes, 1990; 39: 828-35.

9) Brunetti P., Santesaunio F., Bolli G.: Diabete mellito in Trattato di Medicina Interna (a cura di U. Teodori e P. Gentilini). Ed. UNIV., Roma, 1993; pagg. 2891-967.

10) Bruno A.: Iperinsulinemia e aterosclerosi. Giorn. It. Diabetol., 1991; 12: 75-8.

11) Butterfield D J.: The circulation in diabetes, from HL523 to the NO era. Lancet, 1993; 342: 533-36.

12) Caimi G., Lopresti R.: Patogenesi della microangiopatia diabetica. Minerva Endocrinol., 1993; 18: 49.

13) Cerizza M., Minciotti G., Meregallis. et al.: Central nervous system involvement in elderly patients with non-insulin dependent diabetes mellitus. Acta Diabetol. Lat., 1990; 27: 343-48.

14) Collins R.C.: Cerebral cortex in “Neurobiology of disease” (a cura di A.L. Pearlman e Collins R.C.). Oxford Univ. Press, New York & Oxford, 1990; pagg. 213-241.

15) Colwell J.A.: Vascular Thrombosis in type II diabetes mellitus. Diabetes, 1993; 42: 8-11.

16) Comi G., Martinelli V., Galardi G. et al.: Evidenze neurofisiologiche delle alterazioni del SNC nella malattia diabetica in “La neuropatia diabetica” (a cura di D. Fedele, A.J.M. Boulton.). C.I.C., Roma, 1992; pagg. 309-320.

17) Chukwuma C. Sr., Tuomilehto J. : Diabetes and risk of stroke. J. Diabetes Complic., 1993; 7: 250-62.

18) Cryer P.E.: Glucose homeostasis and hypoglicemia in "Textbook of Endocrinology" (a cura di J.D. Wilson & D,W. Foster). Saunders CO., Philadelphia 1992; pag. 1223.

19) Cucinotta D.: Alterazioni emostatiche e complicanze diabetiche: aspetti terapeutici e preventivi. Focus on diabetic Complications, 1993; 3: 3-5.

20) Daffertshofer M., Diehlr.R., Ziems G.U., Hennerici M.: Orthostatic changes of cerebral blood flow velocity in patients with autonomic dysfunction. J. Neurol. Sci, 1991; 104, 32-8.

21) Dandona P., James I.M., Newbury P.A. et al.: Cerebral Blood flow in diabetes mellitus: evidence of abnormal cerebrovascular reactivity. Brit. Med. J., 1978; II: 325.

22) Daniels B.S.: Regional versus systemic modulation of the microcirculation in diabetes mellitus. J. Lab. Clin. Med., 1193; 121: 375-76.

23) Deary I.J., Crawford J.R., Hepburn D.A. et al.: Severe hypoglycemia and intelligence in adult patients with insulin-treated diabetes. Diabetes, 1993; 42: 341-44.

24) Dejgaard A., Gadea., Larsson H. et al.: Evidence for diabetic encephalopathy. Diab. Med., 1991; 8: 162-67.

25) Ditzel J.: Oxygen transport impairment in diabetes. Diabetes, 1976; 25, suppl. 2, 828.

26) Donahue R.P., Orchard T.J.: Diabetes mellitus and macrovascular complication. Diabetes Care, 1992; 15: 1141-1155.

27) Donald M.W., Erdhal D.L.W., Surridge D.H.C. et al.: Functional correlates of reduced central conduction velocity in diabetic subjects. Diabetes, 1984; 33: 627-33.

28) Durrington P.N.: Is insulin atherogenic? Diab. Med., 1992; 9: 597.

29) Fanelli C., Di Vincenzo A., Modarelli F. et al.: Post-hypoglycemic hyperketonemia does not contribute to brain metabolism during insulin-induced hypoglycemia in humans. Diabetologia, 1993; 36: 1191-97.

30) Finberg F. K., Altschul A.: The encephalopathy of hyperinsulinism. Ann. Int. Med. 1952; 36: 536-50.

31) Foster D.W.:Diabete mellito. in "Principi di Medicina Interna" (a cura di K. J. Braunwald, K. J. Isselbacher et al.). Mc Graw Hill Libri Italia, Milano, 1992; pag. 2321.

32) Franceschi M., Cecchetto O.R: Cognitive processes in insulin-dependent diabetes. Diabetes Care, 1984; 7: 228.

33) Frier B.M., Fisher B.M.: Hypoglycemia and diabetes. Physiological and clinical aspects. Ed. Arnold, London, 1993.

34) Gold A. M., Deary I. T., Frier B.M.: Recurrent severe hypoglycemia and cognitive function in type I diabetes. Diabetic Med., 1993; 10: 503-08.

35) Greene D.A., Sima A.A.F., Stevens M.J. et al.: Complications: neuropathy, pathogenetic considerations. Diabetes Care, 1992; 15: 1902.

36) Hauser S. T., Pollets D.: Psychological aspects of diabetes mellitus: a clinical review. Diabetes Care, 1979; 2: 227-232.

37) Homes C.S., Hyford J.T. et al.: A survey of cognitive functioning at different glucose levels in diabetic persons. Diabetes Care, 1983; 6: 180-83.

38) Holmes C.S., Mann Koepke K., Thompson R.G. et al.: Verbal fluency and performance in type I diabetes at different blood glucose concentrations. Diabetes Care, 1984; 7: 454-59.

39) Jakobsen J., Sidenius P., Gundersen H.J.G. et al.: Quantitative changes of cerebral neocortical structure in insulin-treated long-term streptozocin-induced diabetes in rats. Diabetes, 1987; 36: 597-601.

40) Johnson P.C., Brendel K., Meezan E.: Thickened cerebral cortical capillary basement membranes in diabetics. Arch. Pathol. Lab. Med., 1982; 106: 106-214.

41) Johnstone M.T., Creager S.J., Scales K.M. et al.: Impaired endothelium-dependent vasodilation in patients with insulin-dependent diabetes mellitus. Circulation, 1993; 88: 2510-16.

42) Kastrup J., Rorsgaard S., Parving H.H., Lassen N.A.: Impaired autoregulation of cerebral blood flow in long term type I (insulin-dependent) diabetic patients with nephropathy and retinopathy. Clin. Physiol., 1986; 6: 549-54.

43) Langan S.J., Deary I.J., Hepburn D.A., Frier B.M.: Cumulative cognitive impairement following recurrent severe hypoglycemia in adults patients with insulin-treated diabetes mellitus. Diabetologia, 1991; 34: 337-44.

44) Lawson J.S., Williams Erdahl D.L., Monga T.N. et al.: Neuropsychological function in diabetic patients with neuropathy. Brit. J. Psychol., 1984; 145: 263-68.

45) Lloyd C.E., Matthews S K.A., Wing R.W., Orhcard T.J.: Psychosocial factors and complication of IDDM. Diabetes Care, 1992; 15: 166-72.

46) Lorenzi M.: Glucose toxicity in the vascular complications of diabetes: the cellular perspective". Diabetes Metabolism Review, 1992; 8: 85-103.

47) Mac Call A.L.: The impact of diabetes on the CNS. Diabetes, 1992; 41: 557-70.

48) Macleod K.M., Hepburn D.A., Deary I.J. et al.: Regional cerebral blood flow in IDDM patients: effects of diabetes and of recurrent severe hypoglycemia. Diabetologia, 1994; 37: 257-644.

49) Mangiagli F., Madonia L., Bravi M.C. et al.: Potenziali evocati motori e somatosensoriali nella neuropatia diabetica. Clin. Ter., 1993; 143-48.

50) Martini A., Comacchio F., Magnavita V.: Auditory brainstem and middle latency evoked responses in tha clinical evaluation of diabetes. Diabetic Med., 1991; 8, suppl. 74-77.

51) Maser R.E., Laudadio C., De Cherney G.S.: The effect of age and diabetes mellitus on nerve function. J. Am. Geriat. Soc., 1993; 41: 1202-04.

52) Matthei S., Horuk R., Olefsky J.M.: Blood brain glucose transfer on diabetes mellitus. Diabetes, 1988; 35: 1181-84.

53) Mellman M., Davis M.R., Brisman N., Shamoon H.: Effect of antecedent hypoglycemia on cognitive function and on glycemic thresholds for counterregulatory hormone secretion in healthy humans. Diabetes Care, 1994; 17: 183-88.

54) Montenero P., Chiaramonte F.: Complicanze vascolari nel diabete mellito. Focus on Diabetic Complications, 1993; 2: 61-65.

55) Mooradian A. D.: Diabetic complications of the central nervous system. Endocrine Reviews, 1988; 9: 346-56.

56) Mooradian A.D., Perryman., Fitten J. et al.: Cortical function in elderly non insulin-dependent diabetic patients. Arch. Int. Med., 1988; 148: 2369-72.

57) Morano S., De Rossi M.G., Cristina A. et al.: Alterazioni elettrofisiologiche del sistema nervoso nel diabete sperimentale. Diabete, 1994; 6, suppl. 1, 128.

58) Morley J.E., Mooradian A.D., Rosental M.J., Kaiser F.E.: Diabetes mellitus in elderly patients: is it different? Am. J. Med., 1987; 83: 533-44.

59) Mullarkey C.J., Brownlee M.: Biochemical basis of microvascular disease in "Diabetes" (a cura di J. C. Pickup e G. Williams). Blackwell Sci. Pubb., London, 1991; pag. 534.

60) Nukada H.: The susceptibility of rat diabetic nerve to ischemia: increased or decreased? J. Neurol. Sci., 1993; 119: 162-68.

61) Pardridge E W.M., Triguero D., Farrel C.R.: Down regulation of blood brain barrier glucose transporter in experimental diabetes. Diabetes, 1990; 38: 1010-44.

62) Perlmuter L., Hakami M.K., Hodgson-Harrington C. et al.: Decreased cognitive function in aging non insulin-dependent diabetic patients. Am. J. Med., 1984; 77: 1043-48.

63) Pietravalle P., Morano S., Cristina S. et al.: Early complications in type I diabetes: central nervous system alterations preceded kidney abnormalities. Diabetes Res. Clin. Pract., 1993; 21: 143-54.

64) Pipicelli G., Mosca A., Battaglia E.: Le funzioni cognitive nell'anziano diabetico: valutazione con il mini mental state. Diabete, 1994; 6, suppl. 1, 150.

65) Poduslo J.F., Curran G.L: Increased permeability across the blood nerve barrier of albumin glycated in vitro and in vivo from patients with diabetic polyneuropathy. Proc. Nat. Acad. Sci., 1992; 89: 2218-22.

66) Pozzessere G., Valle E., De Crignis S. et al.: Abnormalities of cognitive functions in IDDM revealed by P300 event-related potential analysis. Diabetes, 1991; 40: 952-58.

67) Pozzessere G., Valle E., Petrucco B. et al: Diabete e sistema nervoso centrale: un nuovo approccio diagnostico mediante analisi neurofisiologica. Nuova Rivista di Neurol., 1994; 4: 25.

68) Reaven G.M., Thompson C.W., Nahum D., Haski N.S.E.: Relationship between hyperglycemia and cognitive function in older NIDDM patients. Diabetes Care, 1989; 13: 16-21.

69) Reske-Nielsen E., Lund K., Rafaelsen O.J.: Pathological changes in the central and periferal nervous system of young long-term diabetics. Diabetologia, 1965; 1: 233-41.

70) Richardson J.T.: Cognitive function in diabetes mellitus. Neurosci. & Biobehavioural Reviews, 1990; 14: 385-88.

71) Robertson-Tchabo E., Arenberg D., Tobin J.D., Plotz J.B.: A longitudinal study of cognitive performance in non insulin dependent (type II) diabetic men. Experimental Gerontology, 1986; 21: 459-67.

72) Ruderman N.B., Williamson J.B., Brownlee M.: Glucose and diabetic vascular disease. Faseb J., 1992; 6: 2905-14.

73) Ryan C.M.: Neurobehavioural complications of type diabetes, 1988; 11: 86-93.

74) Ryan C.M., Williams T.M., Orchard T.J., Finegold D.N.: Psychomotor slowing is associated with distal symmetrical polyneuropathy in adults with diabetes mellitus. Diabetes, 1992; 41: 107-13.

75) Ryan C.M., Williams T.M., Finegold D.N., Orchard T.J.: Cognitive dysfunction in adults with type I (insulin dependent) diabetes mellitus of long duration: effects of recurrent hypoglycemia and other chronic complications. Diabetologia, 1993; 36: 329-34.

76) Said G., Goulon-Goeau C., Slama G., Tchobrousky G.: Severe early onset polyneuropathy in insulin dependent diabetes mellitus. New Engl. J. Med., 1992; 326: 1257-63.

77) Sandeman D.D., Shore A.C., Tooke J.E.: Relation of skin capillary pressure in patients with insulin-dependent diabetes mellitus to complications and metabolic control. New Engl. J. Med., 1992; 327: 760-64.

78) Schmidt R.E.: The role of nerve growth factor in the pathogenesis and therapy of diabetic neuropathy. Diabetic Medicine, 1993; 10, suppl. 2, 10-3.

79) Schwartz C.J., Valente A.J., Sprague E.A. et al.: Pathogenesis of atherosclerotic lesion. Diabetes Care, 1992; 15: 1156-67.

80) Stout R.W.: Diabetes, atherosclerosis and aging. Diabetes Care, 1990; 13, suppl. 2, 20-23.

81) Tallroth G., Ryding E., Agardh C.D.: The influence of hypoglycemia on regional blood flow and cerebral volume in type I (insulin dependent) diabetes mellitus. Diabetologia, 1993; 36: 530-35.

82) Towler D.A., Havlind C.E., Craft S. e Cryer P.: Mechanisms of awareness of hypoglycemia. Diabetes, 1993; 42: 1791-98.

83) Tun P.A., Nathan D.M., Perlmutter L.C.: Cognitive and affective disorders in elderly diabetics. Clinics in Geriat. Med., 1990; 6: 731-46.

84) Vannucci A., Capriati A., Falcini F. et al.: Il diabete mellito nell'anziano. Gerontologia, 1988; 25: 7-26.

85) Vinik A.T., Holland M.T., Le Beau J.M. et al. Diabetic neuropathyes. Diabetes Care, 1992; 15: 1926-65.

86) Virtaniemi J., Laasko M., Karja J. et al.: Auditory brainstem latencies in type I (insulin dependent) diabetic patients. Am. J. Otolaryngol., 1993; 14: 413-18.

87) Walker J.D., Viberti G.C.: Pathophysiology of microvascular disease in "Diabetes" (a cura di J.C. Pickup e G. Williams). Blackwell Sci. Pub., London, 1991; pag. 526.

88) Winocour P., Main C.J. et al.: A psychometric evaluation of adult patients with type I (insulin dependent) diabetes mellitus: prevalence of psychological dysfunction and relationship to demographic variables, metabolic control and complications. Diabetes Res., 1990; 14: 171.

89) Wredling R., Levander S., Adamson U., Lins P.E.: Permanent neuropsychological impairement after recurrent episodes of severe hypoglycemia i man. Diabetologia, 1990; 33: 152-57.

90) Williamson J.R., Change K., Frangos M. et al.: Hyperglycemic pseudohypoxia and diabetic complications. Diabetes, 1993; 42: 801-13.

91) Yagihashi S.: Axonal cytoskeleton and diabetic neuropathy. Diabetic Medicine, 1993; 10, suppl. 2, 1075-95.

92) Young J.L., Pendergast D.R., Steinbach J.: Oxygen transport and peripheral microcirculation in long-term diabetes. P.S.E.B.M., 1991; 196: 61-8.

93) Yue D.K., Mc Lennan S.V., Turtle J.R.: Pathogenesis of diabetic microangiopathy: the roles of endothelial and basement membrane abnormalities. Diabetic Medicine, 1992; 9: 218-20.

94) Zatz R., Brenner B.M.: Pathogenesis of diabetic microangiopathy. Am. J. Med., 1986; 80: 443-53.

95) Ziegler D., Huebinger A., Muehlen H., Gries F.A.: Effects of previous glycaemis control on the onset and magnitude of cognitive dysfunction during hypoglycaemia in Type I (insulin dependent) diabetic patients. Diabetologia, 1992; 35: 828-34.

96) Ziegler D., Gries F.A., Spueler M., Lessmann F. et The Diacan Multicenter Study Group: The epidemiology of diabetic neuropathy. Diabetic Medicine, 1993; 10, suppl. 2, 82-86.

97) Ziegler D., Langen K.J., Kuvert T. et al.: Cerebral glucose metabolism in type I diabetic patients. Diabetic Medicine, 1994; 11: 205-09.

98) Zilli A., Conte M., Montereggi A. et al.: Diabete mellito, ipertensione arteriosa, invecchiamento e disfunzioni conoscitive. Convegno su "Disturbi cognitivi, polipatologia e disabilità nell'anziano". Venezia, 26-28 novembre 1993.

99) Zilli A., Conte M., Ricca V. et al.: Disfunzioni conoscitive precoci nel diabete mellito. Diabete, 1994; 6, suppl. 1, 210.

Indice

Editoriale ..... pag. 3
Prefazione ..... » 5
Encefalo e diabete mellito ..... » 6
Diabete mellito e sistema nervoso ..... » 6
Basi metaboliche delle complicanze croniche nel diabete mellito ..... » 9
La via dei polioli ..... » 9
Vie del glucosio 6-fosfato ..... » 12
Metabolismo delle proteine e delle glicoproteine ..... » 12
La glicazione non enzimatica ..... » 13
La perfusione cerebrale nel diabete mellito ..... » 16
Macroangiopatia cerebrale e diabete mellito ..... » 18
Aterosclerosi e diabete mellito ..... » 18
La macroangiopatia cerebrale nel diabete mellito ..... » 20
L'iperglicemia nell'ictus acuto ..... » 21
Microangiopatia cerebrale e diabete mellito ..... » 22
Evidenze anatomiche di una sofferenza dei microvasi encefalici ..... » 22
Patogenesi della microangiopatia diabetica ..... » 23
Alterazioni funzionali e alterazioni anatomiche ..... » 23
Alterazioni emoreologiche ed ipossia tissutale ..... » 24
La barriera ematoencefalica nel diabete mellito ..... » 25
Il trasporto del glucosio a livello dell'endotelio dei microvasi e la BEE ..... » 25
Alterazioni della funzione di trasporto della BEE ..... » 26
Alterazione della funzione di filtro della BEE ..... » 28
Recettori insulinici ..... » 28
Neuropatia diabetica periferica e disfunzioni conoscitive ..... » 30
Alterazioni anatomiche nella neuropatia periferica ..... » 31
Alterazioni funzionali nella neuropatia periferica ..... » 31
Disfunzioni conoscitive dovute alla neuropatia periferica diabetica ..... » 32
Elettroencefalogramma, potenziali evocati, epilessia ..... » 35
Elettroencefalografia ..... » 35
I potenziali evocati ..... » 35
Potenziali evocati acustici ..... » 35
Potenziali evocati visivi ..... » 37
Potenziali evocati somatosensoriali ..... » 38
Potenziali evocati motori ..... » 38
Potenziali evocati legati ad evento ..... » 39
Attacchi epilettici e diabete mellito ..... » 39
Alterazioni biochimiche a livello del sistema nervoso centrale nel diabete mellito » 40
Alterazioni neuroendocrine nel diabete mellito ..... » 41
Fattori psicosociali, disfunzioni conoscitive e diabete mellito ..... » 43
La depressione come causa di disfunzione conoscitiva ..... » 43

Valutazione cognitiva dei pazienti diabetici ..... » 43
Progresso scolastico nell'età dello sviluppo ..... » 44
Variazioni acute della glicemia ed efficienza conoscitiva ..... » 45
Modesta ipoglicemia e disfunzioni conoscitive nel bambino ..... » 45
Variazioni glicemiche nel soggetto anziano ..... » 46
Variazioni glicemiche ed efficienza conoscitiva nel soggetto diabetico ..... » 46
Disfunzioni conoscitive nel diabete mellito ..... » 48
Funzioni mentali semplici e funzioni complesse ..... » 49
Controllo metabolico e disfunzioni conoscitive ..... » 51
Sviluppo mentale del bambino diabetico ..... » 53
Fattori di rischio per una sofferenza encefalica dovuta al DM ..... » 54
Invecchiamento, diabete mellito e disfunzioni conoscitive ..... » 55
L'ipoglicemia ..... » 58
Ipoglicemia e neuroglicopenia ..... » 58
I sistemi di controregolazione ..... » 59
Ipoglicemia e trasporto del glucosio attraverso la BEE ..... » 60
Ipoglicemia e flusso arterioso encefalico ..... » 61
Forme cliniche di ipoglicemia ..... » 62
La diagnosi di ipoglicemia ..... » 62
Disfunzioni conoscitive da ipoglicemia nell'adulto diabetico ..... » 65
Danno encefalico permanente da ipoglicemia ..... » 66
Danno encefalico da ipoglicemia ..... » 66
Disfunzioni conoscitive e ipoglicemia ..... » 67
L'ipoglicemia nell'infanzia ..... » 68
Problemi e conseguenze cliniche ..... » 69
Encefalopatia diabetica primitiva ..... » 70
Documentazioni autoptiche su pazienti diabetici ..... » 70
I dati sperimentali sull'animale ..... » 71
Il contributo dei moderni mezzi diagnostici di neuroimmagine ..... » 71
Potenziali evocati ..... » 73
L'uso della tomografia ad emissione di positroni (PET) ..... » 73
Possibili meccanismi di encefalopatia diabetica primitiva ..... » 74
Il glucosio come sostanza tossica per l'encefalo ..... » 74
L'iperglicemia come causa di iperosmolarità intracellulare ..... » 74
La glicazione non enzimatica ..... » 74
L'insulina come sostanza tossica ..... » 75
Lo stress ossidativo ..... » 75
La pseudoipossia iperglicemica ..... » 76
Glossario dei termini e delle abbreviazioni ..... » 77
Bibliografia ..... » 80
Indice ..... » 86

Collana Caleidoscopio - Ed. Italiana

MEDICAL SYSTEMS S.P.A.

....IL FUTURO HA IL CUORE ANTICO

1. **Rassu S.:** ***Principi generali di endocrinologia.*** **Gennaio '83**
2. **Rassu S.:** ***L'ipotalamo endocrino.*** **Giugno '83**
3. **Rassu S.:** ***L'ipofisi.*** **Dicembre '83**
4. **Alagna., Masala A.:** ***La prolattina.*** **Aprile '84**
5. **Rassu S.:** ***Il pancreas endocrino.*** **Giugno '84**
6. **Fiorini I., Nardini A.:** ***Citomegalovirus, Herpes virus, Rubella virus (in gravidanza).*** **Luglio '84.**
7. **Rassu S.:** ***L'obesita'.*** **Settembre '84**
8. **Franceschetti F., Ferraretti A.P, Bolelli G.F., Bulletti C.:*****Aspetti morfofunzionali dell'ovaio.*** **Novembre '84.**
9. **Kubasik N.P.:** ***Il dosaggio radioimmunologico (1).*** **Dicembre '84.**
10. **Kubasik N.P.:** ***Il dosaggio radioimmunologico (2) parte prima.*** **Gennaio'85.**
11. **Kubasik N.P.:** ***Il dosaggio radioimmunologico (2) parte seconda.*** **Febbraio '85.**
12. **Kubasik N.P.:** ***Il dosaggio radioimmunologico (3) parte prima.*** **Aprile '85.**
13. **Nacamulli D, Girelli M.E, Zanatta G.P, Busnardo B.:** ***Il TSH.*** **Giugno '85.**
14. **Facchinetti F. e Petraglia F.:** ***La β-endorfina plasmatica e liquorale.*** **Agosto '85.**
15. **Baccini C.:** ***Le droghe d'abuso (1).*** **Ottobre '85.**
16. **Kubasik N.P.:** ***Il dosaggio radioimmunologico (3) parte seconda.*** **Dicembre '85.**
17. **Nuti R.:** ***Fisiologia della vitamina D: Trattamento dell'osteoporosi post-menopausale.*** **Febbraio '86**
18. **Cavallaro E.:** ***Ipnosi: una introduzione psicofisiologica.*** **Marzo '86.**
19. **Fanetti G.:** ***AIDS: trasfusione di sangue emoderivati ed emocomponenti.*** **Maggio '86.**
20. **Fiorini I., Nardini A.:** ***Toxoplasmosi, immunologia e clinica.*** **Luglio '86.**
21. **Limone P.:** ***Il feocromocitoma.*** **Settembre '86.**
22. **Bulletti C., Filicori M., Bolelli G.F., Flamigni C.:** ***Il Testicolo. Aspetti morfo-funzionali e clinici.*** **Novembre '86.**
23. **Bolcato A.:** ***Allergia.*** **Gennaio '87.**
24. **Kubasik N.P.:** ***Il dosaggio enzimoimmunologico ed fluoroimmunologico.*** **Febbraio '87.**
25. **Carani C.:** ***Patologie sessuali endocrino-metaboliche.*** **Marzo '87.**
26. **Sanna M., Carcassi R., Rassu S.:** ***Le banche dati in medicina.*** **Maggio '87.**
27. **Bulletti C., Filicori M., Bolelli G.F., Jasonni V.M., Flamigni C.:** ***L'amenorrea.*** **Giugno '87.**
28. **Zilli A., Pagni E., Piazza M.:** ***Il paziente terminale.*** **Luglio '87.**
29. **Pisani E., Montanari E., Patelli E., Trinchieri A., Mandressi A.:** ***Patologie prostatiche.*** **Settembre '87.**
30. **Cingolani M.:** ***Manuale di ematologia e citologia ematologica.*** **Novembre '87.**
31. **Kubasik N.P.:** ***Ibridomi ed anticorpi monoclonali.*** **Gennaio '88.**
32. **Andreoli C., Costa A., Di Maggio C.:** ***Diagnostica del carcinoma mammario.*** **Febbraio '88.**
33. **Jannini E.A., Moretti C., Fabbri A., Gnessi L., Isidori A.:*****Neuroendocrinologia dello stress.*** **Marzo '88.**
34. **Guastella G., Cefalù E., Carmina M.:** ***La fecondazione in vitro.*** **Maggio '88.**
35. **Runello F., Garofalo M.R., Sicurella C., Filetti S., Vigneri R.:** ***Il gozzo nodulare.*** **Giugno '88.**

36. Baccini C.: ***Le droghe d'abuso (2).*** **Luglio '88.**
37. Piantino P., Pecchio F.: ***Markers tumorali in gastroenterologia.*** **Novembre '88.**
38. Biddau P.F., Fiori G.M., Murgia G.: ***Le leucemie acute infantili.*** **Gennaio '89.**
39. Sommariva D., Branchi A.: ***Le dislipidemie.*** **Febbraio '89.**
40. Butturini U., Butturini A.: ***Aspetti medici delle radiazioni.*** **Marzo '89.**
41. Cafiero F., Gipponi M., Paganuzzi M.: ***Diagnostica delle neoplasie colo-rettali.*** **Aprile '89.**
42. Palleschi G.: ***Biosensori in Medicina.*** **Maggio '89.**
43. Franciotta D.M., Melzi D'Eril G.V. e Martino G.V.: ***HTLV-I.*** **Giugno '89.**
44. Fanetti G.: ***Emostasi: fisiopatologia e diagnostica.*** **Luglio '89.**
45. Contu L., Arras M..: ***Le popolazioni e le sottopopolazioni linfocitarie.*** **Settembre '89.**
46. Santini G.F., De Paoli P., Basaglia G.: ***Immunologia dell'occhio.*** **Ottobre '89.**
47. Gargani G., Signorini L.F., Mandler F., Genchi C., Rigoli E., Faggi E. : ***Infezioni opportunistiche in corso di AIDS.*** **Gennaio '90.**
48. Banfi G., Casari E., Murone M., Bonini P. : ***La coriogonadotropina umana.*** **Febbraio '90.**
49. Pozzilli P., Buzzetti R., Procaccini E., Signore E.: ***L'immunologia del diabete mellito*****. Marzo '90.**
50. Cappi F.: ***La trasfusione di sangue: terapia a rischio*****. Aprile '90.**
51. Tortoli E., Simonetti M.T.: ***I micobatteri*****. Maggio '90.**
52. Montecucco C.M., Caporali R., De Gennaro F.: ***Anticorpi antinucleo*****. Giugno '90.**
53. Manni C., Magalini S.I. e Proietti R.: ***Le macchine in terapia intensiva.*** **Luglio '90.**
54. Goracci E., Goracci G.: ***Gli allergo-acari.*** **Agosto '90.**
55. Rizzetto M.: ***L'epatite non A non B (tipo C).*** **Settembre '90.**
56. Filice G., Orsolini P., Soldini L., Razzini E. e Gulminetti R.: ***Infezione da HIV-1: patogenesi ed allestimento di modelli animali*****. Ottobre '90.**
57. La Vecchia C. ***Epidemiologia e prevenzione del cancro (I).*** **Gennaio '91.**
58. La Vecchia C. ***Epidemiologia e prevenzione del cancro (II).*** **Febbraio '91.**
59. Santini G.F., De Paoli P., Mucignat G., e Basaglia G., Gennari D.: ***Le molecole dell'adesività nelle cellule immunocompetenti.*** **Marzo '91.**
60. Bedarida G., Lizioli A.: ***La neopterina nella pratica clinica.*** **Aprile '91.**
61. Romano L.: ***Valutazione dei kit immunochimici.*** **Maggio '91.**
62. Dondero F. e Lenzi A.: ***L'infertilità immunologica*****. Giugno '91.**
63. Bologna M. Biordi L. Martinotti S.: ***Gli Oncogèni*****. Luglio '91.**
64. Filice G., Orsolini P., Soldini L., Gulminetti R., Razzini E., Zambelli A. e Scevola D.: ***Infezione-malattia da HIV in Africa*****. Agosto '91.**
65. Signore A., Chianelli M., Fiore V., Pozzilli P., Andreani D.: ***L'immunoscintigrafia nella diagnosi delle endocrinopatie autoimmuni.*** **Settembre '91.**
66. Gentilomi G.A.: ***Sonde genetiche in microbiologia*****. Ottobre '91.**
67. Santini G.F. , Fornasiero S., Mucignat G., Besaglia G., Tarabini-Castellani G. L., Pascoli L.: ***Le sonde di DNA e la virulenza batterica.*** **Gennaio '92.**
68. Zilli A., Biondi T.: ***Il piede diabetico.*** **Febbraio '92.**
69. Rizzetto M.: ***L'epatite Delta.*** **Marzo '92.**
70. Bracco G., Dotti G., Pagliardini S., Fiorucci G.C.: ***Gli screening neonatali.*** **Aprile '92.**
71. Tavani A., La Vecchia C.: ***Epidemiologia delle patologie cardio e cerebrovascolari.*** **Luglio '92.**
72. Cordido F. , Peñalva A. , De la Cruz L. F. , Casanueva F. F., Dieguez C.: ***L'ormone della crescita.*** **Agosto '92.**
73. Contu L.., Arras M.: ***Molecole di membrana e funzione immunologica (I)*****. Settembre '92.**
74. Ferrara S.:***Manuale di laboratorio I*****. Ottobre '92.**
75. Gori S.: ***Diagnosi di laboratorio dei patogeni opportunisti*****. Novembre '92.**
76. Ferrara S.: ***Manuale di laboratorio II*****. Gennaio '93.**
77. Pinna G., Veglio F., Melchio R.: ***Ipertensione Arteriosa.*** **Febbraio '93.**
78. Alberti M., Fiori G.M., Biddau P.: ***I linfomi non Hodgkin.*** **Marzo '93.**
79. Arras M., Contu L.: ***Molecole di membrana e funzione immunologica (II)*****. Aprile '93.**

80. Amin R.M., Wells K.H., Poiesz B.J.: ***Terapia antiretrovirale*****. Maggio '93.**
81. Rizzetto M.: ***L'epatite C*****. Settembre '93.**
82. Andreoni S.: ***Diagnostica di laboratorio delle infezioni da lieviti*****. Ottobre '93.**
83. Tarolo G.L., Bestetti A., Maioli C., Giovanella L.C., Castellani M.: ***Diagnostica con radionuclidi del Morbo di Graves-Basedow.*** **Novembre '93.**
84. Pinzani P., Messeri G., Pazzagli M.: ***Chemiluminescenza.*** **Dicembre '93.**
85. Hernandez L.R., Osorio A.V.: ***Applicazioni degli esami immunologici*****. Gennaio 94.**
86. Arras M., Contu L.: ***Molecole di Membrana e funzione immunologica. Parte terza: I lnfociti B*****. Febbraio '94.**
87. Rossetti R.: ***Gli streptoccocchi beta emolitici di gruppo (SGB)*****. Marzo '94.**
88. Rosa F., Lanfranco E., Balleari E., Massa G., Ghio R.: ***Marcatori biochimici del rimodellamento osseo*****. Aprile '94.**
89. Fanetti G.: ***Il sistema ABO: dalla sierologia alla genetica molecolare*****. Settembre '94.**
90. Buzzetti R., Cavallo M.G., Giovannini C.: ***Citochine ed ormoni: Interazioni tra sistema endocrino e sistema immunitario*****. Ottobre '94.**
91. Negrini R., Ghielmi S., Savio A., Vaira D., Miglioli M.: ***Helicobacter pylori*****. Novembre '94.**
92. Parazzini F.: ***L'epidemiologia della patologia ostetrica*****. Febbraio '95.**
93. Proietti A., Lanzafame P.: ***Il virus di Epstein-Barr*****. Marzo '95.**
94. Mazzarella G., Calabrese C., Mezzogiorno A., Peluso G.F., Micheli P.: Immunoflogosi nell'asma bronchiale. Maggio '95.
95. Manduchi I.: ***Steroidi*****. Giugno '95.**
96. Magalini S.I., Macaluso S., Sandroni C., Addario C.: ***Sindromi tossiche sostenute da principi di origine vegetale*****. Luglio '95.**
97. Marin M.G., Bresciani S., Mazza C., Albertini A., Cariani E.: ***Le biotecnologie nella diagnosi delle infezioni da retrovirus umani*****. Ottobre '95.**
98. La Vecchia C., D'Avanzo B., Parazzini F., Valsecchi M.G.: ***Metodologia epidemiologica e sperimentazione clinica*****. Dicembre '95.**
99. Zilli A., Biondi T., Conte M.: ***Diabete mellito e disfunzioni conoscitive*****. Gennaio'96.**

Caleidoscopio

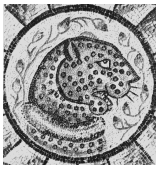
Rivista mensile di Medicina

anno 14, numero 99

user KNIGHT-RIDDER INFORMATION

Direttore Responsabile
Sergio Rassu
Via Pietro Nenni, 6
07100 Sassari
Tel.-Fax 079 270464
Tel. mobile 0360 509973
E-mail:rassu@mbox.vol.it

Responsabile Commerciale
Alessandra Pater



Consulenti di Redazione
Giancarlo Mazzocchi ed
Angelo Maggio

Segretaria di Direzione
Giovanna Nieddu

Servizio Abbonamenti
Fina Grandeppieno
Flavio Damarciasi

Editore

Medical Systems S.p.A.

....IL FUTURO HA IL CUORE ANTICO

Via Rio Torbido, 40
16165 Genova (Italy)
Tel. (010) 83401 Numero Verde 167 801005 (senza prefisso);
Telex 270310 Ideal I.
Telefax (010) 803498- 809070.
La Medical Systems pubblica anche le seguenti riviste: Caleidoscopio Español, Kaleidoscope, Caleidoscopio letterario, Caleidoscopio literario, Pandora, The Medical Systems Voice, Journal of Preventive Medicine and Hygiene.

Stampa
ALGRAPHY S.n.c.
Passo Ponte Carrega, 62 R. - GENOVA
tel. 010/8366272 - Fax 010/8358069

Registrazione Tribunale di Sassari n. 189 del 6/11/84
Iscrizione al Registro Nazionale della Stampa n° 2661 del 2 Settembre 1989

Finito di stampare: Gennaio 1996
Sped. in Abb. Post. 50%

Pubblicazione protetta a norma di legge dall'Ufficio proprietà letteraria, artistica e scientifica della Presidenza del Consiglio dei Ministri, dedicata all'aggiornamento professionale continuo e riservata ai medici.

Caleidoscopio viene anche letto e rilanciato da:
"L'ECO DELLA STAMPA"
Via Compagnoni, 28 - Milano

SAGGIO FUORI COMMERCIO ESENTE IVA E BOLLA DI ACCOMPAGNAMENTO (Art. 4 - 3/8/6 DPR 627/78)