

# Diabete e implicazioni neurometaboliche centrali e periferiche: un update

*Roberto Fogari*

IRCCS Fondazione Istituto Neurologico Nazionale C. Mondino e Università di Pavia. E-mail: r.fogari@unipv.it

**Riassunto.** Nei diabetici vi è un'incidenza di demenza maggiore che nei non diabetici ed essa comprende sia il morbo di Alzheimer che la demenza vascolare. Molti sono i fattori ritenuti responsabili, in particolare l'iperglicemia, l'insulino resistenza e un'alterazione nel metabolismo dell'amiloide ma non è ancora chiaro quali siano i meccanismi d'azione di questi fattori. Per quanto riguarda le neuropatie periferiche esse sono una frequente complicanza del diabete. Si presentano in varie modalità e la forma più importante di esse è la disautonomia diabetica ed in particolare la disautonomia cardiovascolare, responsabile delle più importanti complicazioni cliniche fatali del diabete. Quando la neuropatia diabetica diventa clinicamente evidente nessuna terapia si è dimostrata in grado né di guarirla e nemmeno di rallentarne la progressione e di ciò solo ora si sta forse trovando una possibile spiegazione in quanto le più recenti ricerche suggeriscono che nella neuropatia diabetica vi sia una contemporanea sofferenza nel sistema nervoso centrale a carico dei corpi cellulari da cui si dipartono i neuroni. Ciò sta portando ad una revisione critica del problema e sta aprendo nuove prospettive di ricerca.

**Parole chiave:** diabete, complicanze nervose centrali, morbo di Alzheimer, neuropatia diabetica

«DIABETES AND CENTRAL AND PERIPHERAL NEUROMETABOLIC IMPLICATIONS: AN UPDATE»

**Summary.** The incidence of any dementia is higher in diabetic patients than in controls, and any dementia includes both Alzheimer's disease and vascular dementia. Alterations in glucose levels, insulin levels and amyloid metabolism are among the many factors suggested to underlie the pathophysiology, but it is not clear which of these mechanisms are clinically relevant. Neuropathy is a common complication of diabetes, present in a wide variety of scenarios. One of the most important forms is autonomic neuropathy, in particular cardiovascular autonomic neuropathy, which is responsible for severe clinical complications. No therapy has yet been identified that can stop or reverse autonomic neuropathy once it has become clinically evident. The reason for this, according to the newest discoveries, could be linked to the fact that diabetic neuropathy also affects the central nervous system. All this is leading to a critical rethinking of this disorder and opening up new avenues for future research.

**Key words:** diabetes, central nervous system complications, Alzheimer's disease, diabetic neuropathy

«DIABETES E IMPLICANCIAS NEUROMETABÓLICAS CENTRALES Y PERIFÉRICAS ACTUALIZACIÓN»

**Resumen.** La incidencia de demencia es mayor en los diabéticos que en los no diabéticos, e incluye tanto la enfermedad de Alzheimer y como la demencia vascular. Hay muchos factores que son responsables, como la hiperglicemia, la resistencia a la insulina y una alteración en el metabolismo del amiloide, pero aún no está claro cuáles son los mecanismos de acción de estos factores. La neuropatía periférica es una de las complicaciones más frecuentes de la diabetes. Se presenta en diferentes modalidades la forma más importante es la

disautonomía diabética, especialmente la disautonomía cardiovascular, responsable de complicaciones clínicas fatales. Cuando la neuropatía diabética se vuelve clínicamente evidente ninguna terapia ha demostrado ser capaz de curar o incluso frenar su progresión, es más sólo ahora se están encontrando posibles explicaciones, las investigaciones más recientes sugieren que en la neuropatía diabética existe un contemporáneo sufrimiento del sistema nervioso central. Esto está dando lugar a una revisión crítica del problema y abriendo nuevas perspectivas de investigación.

**Palabras claves:** diabetes, complicaciones nerviosas centrales, enfermedad de Alzheimer, neuropatía diabética.

Le implicazioni neurologiche del diabete sia sul sistema nervoso centrale che sul periferico sono oggi argomenti di estrema attualità ed oggetto di importanti e numerosissime ricerche clinico-sperimentali.

L'inizio della storia di questa avventura scientifica risale in realtà a molti anni fa. E' infatti del 1853 la prima descrizione dei rapporti tra diabete e sistema nervoso da parte di Charles-Jacobs Marchal che in una comunicazione presentata all'Académie des Sciences affermò: "Quant aux symptomes qui peuvent traduire les accidents cérébrospinaux diabétiques, ils sont nombreux et divers: ce sont des douleurs de la tete, au rachis, aux jambers; des fourmillements, l'anesthésie; des aberrations de la tactilité; des sifflements, tournoiments, vertiges; la paralysie sous toutes les formes; la contracture; les convulsions; la perte de mémoire, l'affaiblissement général de l'intelligence, etc" (1).

Come si può da essa constatare l'autore non solo aveva individuato molte delle conseguenze del diabete sul sistema nervoso periferico, ma già aveva intravisto che esso ha anche degli effetti sul sistema nervoso centrale. Dopo questa prima segnalazione iniziarono alcuni studi sull'argomento che potremmo definire "pionieristici" e che si svolsero tra la fine dell'800 e gli anni 20 del 900; i più importanti di essi, da considerarsi come le

"pietre miliari" sono rappresentati nella tabella 1 (2-7). Essi portarono ad una classificazione molto precisa e completa dei segni dei sintomi a carico del sistema nervoso centrale e periferico conseguenti al diabete, senza però entrare, se non molto superficialmente (come peraltro permettevano le conoscenze del tempo) nelle problematiche fisiopatologiche che ne stanno alla base. Queste ricerche rappresentarono comunque la base di partenza di tutte le successive, tese a capire attraverso quali meccanismi il diabete interferisce col sistema nervoso. Esse non si possono neppure sinteticamente riassumere o classificare in quanto si sono sviluppate a centinaia e centinaia e ci hanno portato allo stato attuale delle nostre conoscenze.

Per quanto riguarda i rapporti tra diabete e sistema nervoso centrale la informazione più importante che ci hanno fornito gli studi epidemiologici è che i soggetti diabetici sono esposti ad un rischio di demenza molto più alto rispetto alla popolazione generale: una meta-analisi del 2006 dei 14 più importanti studi longitudinali di popolazione su questo problema mise in evidenza che l'incidenza di demenza nei diabetici era maggiore rispetto alla popolazione generale in una percentuale tra il 50 ed il 100% (8). Indagini più recenti che hanno affiancato alla diagnostica clinica l'utilizzo di metodi-

**Tabella 1.** Tappe fondamentali verso una classificazione moderna dei rapporti tra diabete e sistema nervoso

Sistema Nervoso Centrale	Sistema Nervoso Periferico
1866 - Brain disease from diabetes mellitus Ogle JW. St George's Hosp Rep; 1:178	1885 - Neuralgien und Neuritis bei diabetes mellitus Ziemssen V. Arzti Intelligenzbi; 32:618
1889 - Du diabete en elienation mentale Von Liebe.. Arch de neurol; 18:301	1890 - Des alterations des nerfs périphériques Auche M. Arch Med Exp Anat Pathol; 2:635
1921 - Significance of diabetes mellitus in mental disorders Pike HV. Jama; 76(23):1571-1572	1928 - Diabetic neuritis Wakefield EG. Proc Staff Meet Mayo Clinic; 3:256

che strumentali moderne quali la MRI e la SPECT non solo hanno confermato tali dati, ma hanno anche permesso di giungere ad una classificazione dei principali sottogruppi che caratterizzano la demenza nel diabete: al primo posto si trova il morbo di Alzheimer da solo con il 48% dei casi ed al secondo ancora il morbo di Alzheimer, ma il questo caso associato a patologia cerebrovascolare con il 14% dei casi. La demenza su base esclusivamente cerebrovascolare interessa solo il 10% dei casi mentre il restante 32% non risulta attribuibile ad alcuna alterazione morfostrutturale né del tessuto cerebrale né della sua vascolarizzazione; in altri termini vi è ancora un 32% di demenze diabetiche di origini ignote, verosimilmente su basi puramente funzionali che però non sono ancora state chiarite (9). Per quanto riguarda la forma di demenza più importante e più frequente, cioè il morbo di Alzheimer, che come si è visto rappresenta più del 60% delle demenze del diabete, una notevole quantità di ricerche sia cliniche che sperimentali sono tuttora in corso per cercare di capire quali siano i meccanismi con cui il diabete ne favorisce l'insorgenza. Ancora non si ha una risposta

definitiva e convincente, ma sono stati individuati numerosi elementi che probabilmente giocano un ruolo rilevante: i più importanti tra loro sembrano essere l'iperglicemia, l'insulino resistenza, la butilcolinesterasi, l'ApoE-ε4 e la microangiopatia (10). I più importanti tra essi sarebbero l'iperglicemia e l'insulino resistenza. La prima agirebbe interferendo col funzionamento dei canali  $K_{ATP}$  dei neuroni dell'ippocampo, il che accanto ad una alterazione della funzione neurale, favorirebbe un aumento dell'amiloide  $\beta$  nel liquido interstiziale (11). La seconda, interferendo con l'utilizzazione del glucosio, favorirebbe lo stress ossidativo e l'infiammazione con effetti su proteine ed enzimi legati ai ricettori dell'insulina cerebrali, con il risultato finale di favorire la formazione e l'accumulo di Amiloide  $\beta$  nonché della proteina tau fosforilata (figura 1) (12). E' opportuno ricordare che i ricettori insulinici cerebrali non solo presentano differenze di struttura rispetto a quelli periferici ma anche che hanno effetti fisiologici diversi, rappresentati fondamentalmente da effetti sulle funzioni cognitive, in particolare sull'apprendimento e sulla memoria.

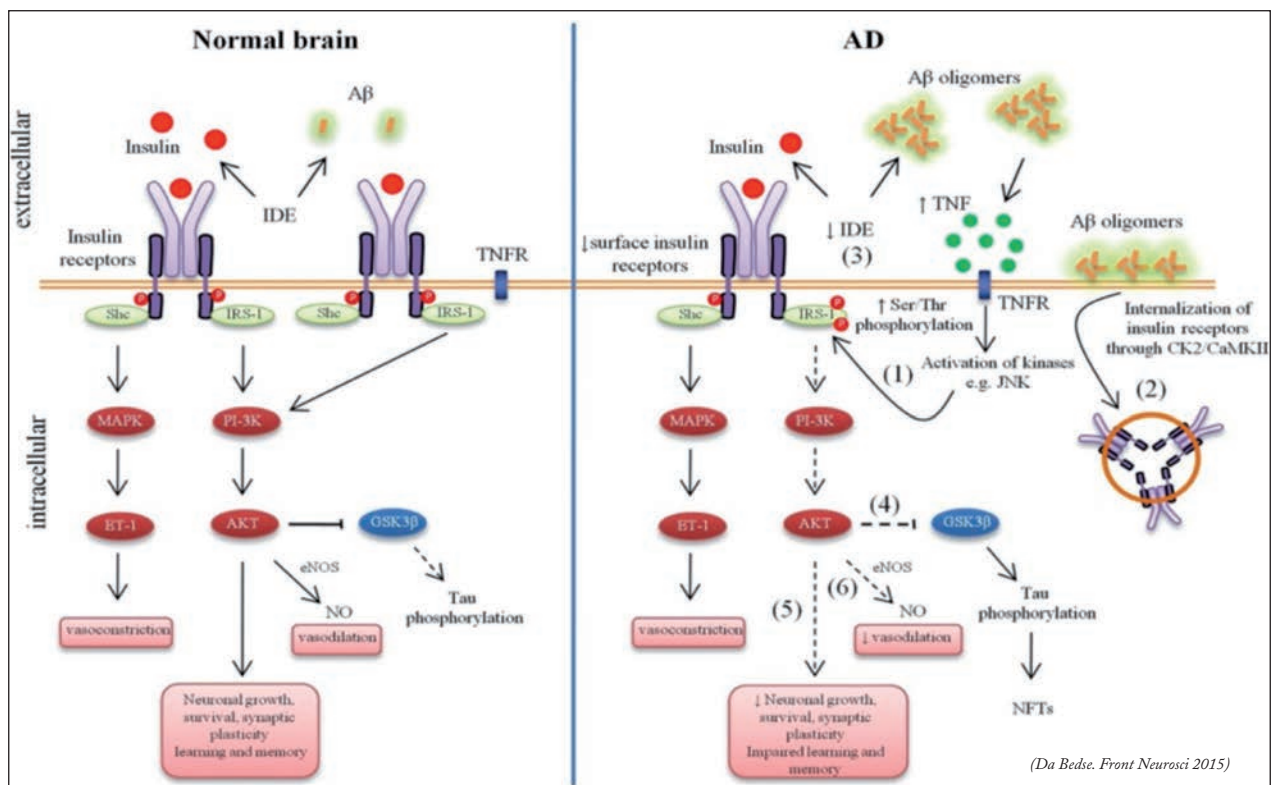


Figura 1. Segnalazione aberrante dell'insulina a livello cerebrale nell'Alzheimer

Per quanto riguarda i rapporti tra diabete e sistema nervoso periferico gli studi epidemiologici ci dicono che nei diabetici di nuova diagnosi già almeno l'8% di essi presenta segni o sintomi di una neuropatia periferica mentre nei diabetici di lunga durata ciò avviene in più del 60% dei casi.

Come è noto le neuropatie diabetiche periferiche si dividono nei due grandi gruppi delle neuropatie sensitivo motorie e di quelle a carico del sistema nervoso autonomo. Una loro classificazione sintetica e semplificata è rappresentata nella tabella 2 che ne riporta anche le relative prevalenze percentuali. Spesso entrambi i tipi di neuropatie possono essere presenti nello stesso paziente.

Di tutte le neuropatie periferiche il più importante fattore responsabile viene ritenuta l'iperglicemia. Essa tramite anche lo stress ossidativo che provoca interferirebbe con le correnti a scambio ionico neuronali, in particolare provocherebbe un'aumentata espressione dei canali del sodio con conseguente costante e persistente aumento delle correnti di  $\text{Na}^+$ . Ciò assieme alla riduzione dell'attività dell'enzima aldoso-reduttasi, riduce l'attività della pompa  $\text{Na}^+/\text{K}^+$  con risultato finale di accumulo di  $\text{Na}^+$  intrassonale. Questo, assieme alle alterazioni di altri canali ionici, porta al danno neuro-

nale con degenerazione delle fibre nervose.

Di tutte le neuropatie periferiche quella più importante per le gravi conseguenze che può comportare è la disfunzione autonoma cardiovascolare. Tutte le altre, percentualmente più frequenti, pur essendo responsabili di disturbi molto fastidiosi per il paziente e per la sua qualità di vita (come la disfunzione erettile, la vescica diabetica, la neuropatia gastrointestinale etc) hanno però un impatto meno drammatico dal punto di vista della *prognosis*.

La disfunzione autonoma cardiovascolare è caratterizzata da una lenta ma ineluttabile progressione naturale generalmente suddivisa in tre stadi (13). Nello stadio iniziale in cui essa è completamente asintomatica ha luogo la progressiva denervazione del sistema parasimpatico cardiaco, si può diagnosticare solo lo studio della variabilità della frequenza cardiaca (cioè della durata degli intervalli R-R) che viene ineluttabilmente e progressivamente ridotta fino quasi a scomparire man mano che procede la denervazione parasimpatica. Alla fase subclinica subentra progressivamente quella che è definita come fase clinica precoce caratterizzata dallo slantizzarsi dell'aumento relativo del tono simpatico che si traduce clinicamente nella presenza di tachicardia a riposo e ridotta tolleranza all'esercizio fisico. Suc-

**Tabella 2.** Forme di neuropatia diabetica

#### Neuropatia sensomotoria

*Polineuropatia diabetica sensoriale distale* 50% (10-20% doloroso)

Mononeuropatia acuta

Terzo nervo cranico, femorale, sciatico e peroneale

Mononeuropatia multipla e radiculite

Mononeuropatia degli arti e lombosacrale

Neuropatia motoria asimmetrica degli arti inferiori

#### Neuropatia autonoma

*Neuropatia autonoma cardiovascolare* 16.8% Type 1  
22.1% Type 2

Disfunzione autonoma periferica 10-20%

Neuropatia autonoma gastrointestinale 50%

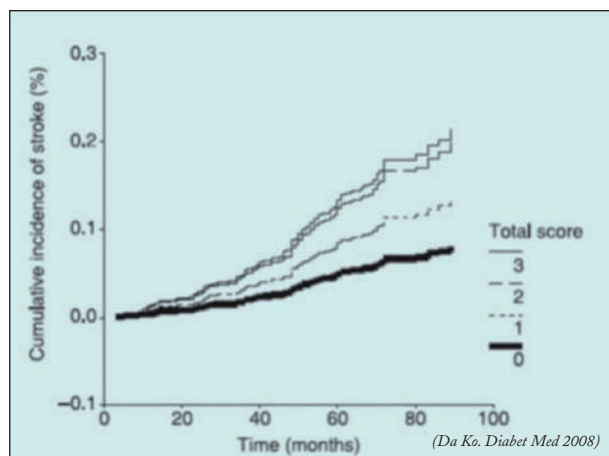
Disfunzione sessuale 35-70%

Disfunzione vescicale 43-80% Type 1

25% Type 2

cede a questa la fase finale, quella definita come fase clinica conclamata, in cui ha luogo anche la progressiva denervazione simpatica dei nervi cardiaci con riduzione della tachicardia, ma con l'aggiunta alla ridotta variabilità della frequenza e alla ridotta tolleranza allo sforzo la comparsa del segno clinico caratteristico di questa fase e cioè, l'ipertensione ortostatica, spesso, ma non sempre, accompagnata da disturbi soggettivi.

La disfunzione autonoma cardiovascolare comporta implicazioni cliniche molto gravi: infatti i diabetici da esse affetti sono colpiti in modo enormemente superiore da quelli non affetti da morte improvvisa, ischemia miocardica silente con potenzialità di infarto, disfunzione miocardica soprattutto diastolica con potenzialità di scompenso cardiaco, da complicanze cardiovascolari agli arti inferiori e infine da stroke ischemico. Quest'ultimo punto è stato a lungo dibattuto in quanto non tutti concordano su una sua correlazione con la presenza di disautonomia cardiovascolare, ma una decina di anni fa la pubblicazione dei risultati dello studio prospettico di Ko et al, che ha seguito per più di 8 anni il destino di pazienti diabetici con disautonomia cardiovascolare ha tolto ogni dubbio: come si può vedere dalla Figura 2 più aumenta lo score di disautonomia (ovvero la positività ad un numero sempre maggiore di tests di valutazione del sistema autonomo cardiovascolare) più aumenta con il passare del tempo l'incidenza cumulativa di stroke ischemico (14). Una cosa infine che lascia perplessi è la scarsa efficacia dell'intervento terapeutico nello sviluppo della disau-



**Figura 2.** Incidenza cumulativa di stroke e score delle disfunzioni autonome cardiovascolari

tonomia cardiovascolare diabetica: se infatti da un lato pare che un efficace controllo glicemico possa in qualche modo rallentare la sua progressione, nel diabete di tipo 1, dall'altro si è visto che nel diabete di tipo 2 è sostanzialmente inefficace sia perché ne rallenta di poco la progressione, ma sia soprattutto perché non riduce minimamente la elevata mortalità e morbilità cardiovascolare che la caratterizza.

Questa mancanza di efficacia della terapia antidiabetica sembra ora intravedere una possibile spiegazione a seguito delle più recenti scoperte relative alle interazioni tra sistema nervoso periferico e centrale nel diabete. Fino ad alcuni anni fa infatti esse sono sempre state considerate da questo punto di vista come entità completamente distinte e separate tra loro.

Da 5 o 6 anni a questa parte però questa visione sta cambiando in quanto numerose ricerche starebbero ad indicare che molto spesso alla neuropatia periferica del diabete si affiancano alterazioni di tipo centrale, sia nei luoghi dove si trova il corpo cellulare dei neuroni ma sia anche in altre sedi: ciò ha una notevole importanza fisiopatologica e rappresenta forse la spiegazione dei deludenti risultati della terapia antidiabetica sulla neuropatia. Nel 2011 fu per la prima volta messa in evidenza una significativa riduzione dell'area del midollo spinale in pazienti affetti da diabete e neuropatie periferiche (15). Successivamente nel 2014 fu dimostrato che i diabetici con neuropatia periferica hanno una riduzione della sostanza grigia, particolarmente evidente nel caso di neuropatia dolorosa (16).

Queste ricerche stanno aprendo nuove strade di ricerca tutte da esplorare che potrebbero da un lato completamente stravolgere le nostre interpretazioni fisiopatologiche sulle neuropatie diabetiche, dall'altro fornirci delle spiegazioni plausibili della loro irreversibilità nonché della inefficacia della terapia "etiologica" (ovvero antidiabetica) e del perché fino ad oggi si possa dare qualche sollievo al paziente solo con terapie sintomatologiche.

## Bibliografia

1. Marchal CJ. Note pour servir à l'histoire du diabète. C. R. Acad Sci séance du 4 juillet 1853, 1853;37:346-8
2. Ogle JW. Brain disease from diabetes mellitus. St George's Hosp Rep 1866;1:178
3. Ziemssen V. Neuralgien und Neuritis bei diabetes mellitus.

- Arzti Intelligenzbi 1885;32:618
4. Von Liebe. Du diabete en elienation mentale. Arch de Neurol 1889;18:301
  5. Aucho M. Des alterations des nerfs périphériques. Arch Med Exp Anat Pathol 1890;2:635
  6. Pike HV. Significance of diabetes mellitus in mental disorders. Jama 1921;76(23):1571-2
  7. Wakefield EG. Diabetic neuritis. Proc Staff Meet Mayo Clinic 1928;3:256
  8. Biessels GJ, Staekenborg S, Brunner E, Brayne C, Scheltens P. Risk of dementia in diabetes mellitus: a systematic review. Lancet Neurol 2006;5(1):64-74
  9. Fukazawa R, Hanyu H, Sato T et al. Subgroups of Alzheimer's disease associated with diabetes mellitus based on brain imaging. Dement Geriatr Cogn Disord 2013;35(5-6):280-90
  10. Sridhar GR, Lakshmi G, Nagamani G. Emerging links between type 2 diabetes and Alzheimer's disease. World J Diabetes 2015;6(5):744-51
  11. Macauley SL, Stanley M, Caesar EE et al. Hyperglycemia modulates extracellular amyloid- $\beta$  concentrations and neuronal activity in vivo. J Clin Invest 2015;125(6):2463-7
  12. Bedse G, Di Domenico F, Serviddio G, Cassano T. Aberrant insulin signaling in Alzheimer's disease: current knowledge. Front Neurosci 2015;9:204
  13. Dimitropoulos G, Tahrani AA, Stevens MJ. Cardiac autonomic neuropathy in patients with diabetes mellitus. World J Diabetes 2014;5(1):17-39
  14. Ko SH, Song KH, Park SA et al. Cardiovascular autonomic dysfunction predicts acute ischaemic stroke in patients with Type 2 diabetes mellitus: a 7-year follow-up study. Diabet Med 2008;25(10):1171-7
  15. Selvarajah D, Wilkinson ID, Davies J, Gandhi R, Tesfaye S. Central nervous system involvement in diabetic neuropathy. Curr Diab Rep 2011;11(4):310-22
  16. Selvarajah D, Wilkinson ID, Maxwell M et al. Magnetic resonance neuroimaging study of brain structural differences in diabetic peripheral neuropathy. Diabetes Care 2014;37(6):1681-8