

# Diabete e Decadimento Cognitivo

Marco Di Mauro, Carmelo D'Urso,  
Maurizio Di Mauro

*Dipartimento di Medicina Clinica e Sperimentale,  
Universit  di Catania*

## Introduzione

Il diabete mellito rappresenta, oggi, uno dei principali problemi per la sanit  a livello globale. I sistemi sanitari di tutto il mondo, infatti, si trovano ad affrontare un crescente problema di carattere sociale ed economico per la grande prevalenza di pazienti coinvolti e per l'alto costo che il trattamento della patologia e delle sue complicanze richiede. Oltre agli effetti dannosi su cuore, encefalo e organi periferici, come rene, occhi e fibre nervose, un'importante e crescente complicanza della patologia diabetica coinvolge il sistema cognitivo, responsabile di differenti quadri di demenza.

Vi sono forti evidenze che dimostrano come i pazienti diabetici abbiano un rischio di sviluppare quadri di demenza di Alzheimer e demenza vascolare molto pi  alti rispetto alla popolazione generale.

Gli attori principalmente coinvolti nella patogenesi del decadimento cognitivo legato al diabete sembrano essere le complicanze acute (iper- e ipoglicemia), l'insulino-resistenza e la vasculopatia.

## Sistema cognitivo e demenza

La demenza   un disturbo che coinvolge il sistema cognitivo, rendendosi responsabile di una progressiva riduzione delle funzioni intellettive precedentemente acquisite, come capacit  di memoria e di pensiero, e, altresil, alterazioni del comportamento del soggetto coinvolto (Tab. I).

Il deterioramento cognitivo ha ripercussioni negative sullo svolgimento delle normali attivit  quotidiane, con un notevole impatto non solo sulla vita di chi ne   affetto ma anche su quella dei suoi *caregivers*.

**Tabella I.** Alterazioni del sistema cognitivo pi  frequenti in pazienti diabetici tipo 1 e 2.

| Diabete tipo 1           | Diabete tipo 2                 |
|--------------------------|--------------------------------|
| Attenzione               | Memoria                        |
| Memoria                  | Velocit  psicomotoria          |
| Apprendimento            | Funzioni esecutive             |
| Efficienza psicomotoria  | Velocit  di processamento      |
| Problem solving          | Funzionalit  motrici complesse |
| Vocabolario              | Fluidit  verbale               |
| Intelligenza generale    | Attenzione                     |
| Abilit  visuocostruttive | Depressione                    |
| Percezione visuale       |                                |
| Flessibilit  mentale     |                                |
| Funzioni esecutive       |                                |

**Indirizzo per la corrispondenza**

MARCO DI MAURO  
marco.dimauro@unict.it

Il 60-70% delle forme di demenza è rappresentato dall'Alzheimer, che riconosce una patogenesi metabolica: l'alterato metabolismo della proteina progenitrice della amiloide (APP), associato allo stress ossidativo e ad alterazioni della proteina Tau, porterebbe a un'augmentata sintesi di  $\beta$ -amiloide che, accumulandosi nel sistema nervoso centrale sotto forma di placche, determinerebbe un effetto tossico sui neuroni e sulle loro sinapsi. Le demenze di origine vascolare rappresentano la seconda forma più comune, con un tasso che varia dal 10 al 20% delle restanti forme (Tab. II).

Nella patologia diabetica i frequenti sbalzi glicemici, con i con-

seguenti insulti cerebrali legati alla vasculopatia e alla sofferenza neuronale, concorrono a produrre un danno cronico e progressivo alle strutture encefaliche. Il cervello va incontro, così, a un progressivo deterioramento, documentato anche alle immagini radiologiche (Fig. 1), con una atrofia che si fa sempre più marcata via via che il danno si perpetua nel tempo.

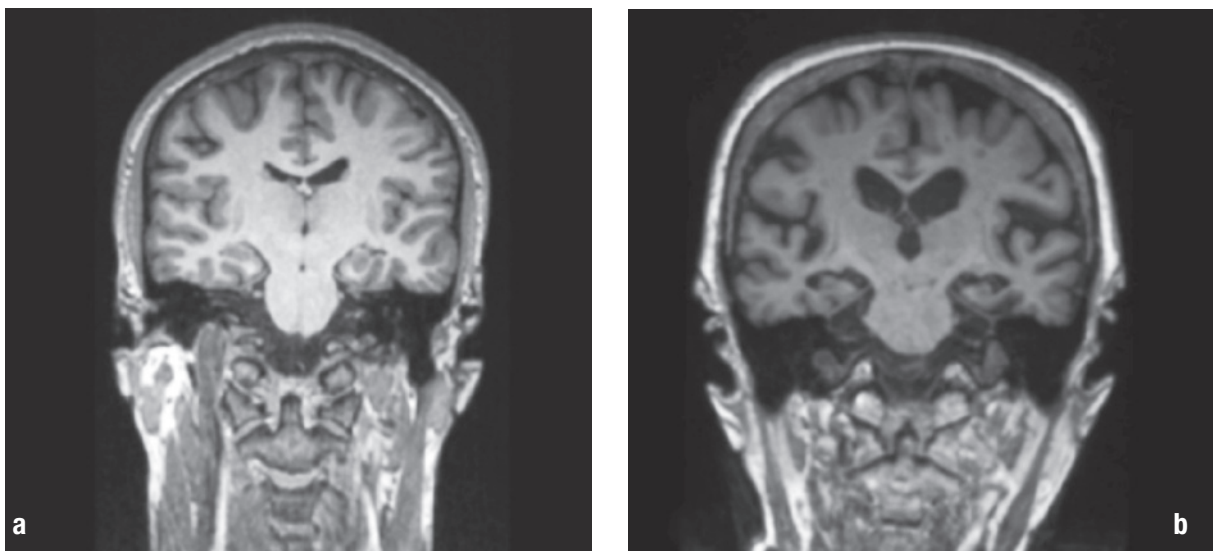
Il risultato è una perdita delle funzioni cognitive che si manifesta tipicamente in tre fasi: una prima, precoce, in cui il soggetto dimentica le parole, perde la cognizione temporale e talvolta non riconosce ambienti a esso familiari; una fase intermedia, in cui oltre all'incapacità di riconoscere persone e ambienti prima familiari, manifesta alterazioni del comportamento e progressiva perdita delle capacità di prendersi cura di sé; una terza, infine, in cui vi è necessità di una totale assistenza domiciliare: ai disturbi comportamentali gravi si associa anche un'incapacità di svolgere funzioni motorie semplici come la deambulazione.

**Tabella II.** Classificazione delle demenze (da Alz.org).

| Classificazione delle demenze             |        |
|---|--------|
| Demenza di Alzheimer                      | 60-80% |
| Demenza vascolare                         | 10-20% |
| Altre demenze                             | < 10%  |
| Demenza a corpi di Lewy                   |        |
| Demenza combinata                         |        |
| Demenza da Parkinson                      |        |
| Demenza frontotemporale                   |        |
| Demenza di Creutzfeldt-Jakob              |        |
| Demenza da Corea di Huntington            |        |
| Demenza da idrocefalo normoteso           |        |
| Demenza da sindrome di Wernicke-Korsakoff |        |

## Il ruolo della vasculopatia

La vasculopatia rappresenta la principale causa di complicanza cronica a medio e lungo termine nel soggetto diabetico. La macro- e la microangiopatia, che coinvolgono rispettivamente i grossi e i piccoli vasi sanguigni, sono alla base delle patologie più comuni come l'infarto miocardico acuto e l'ictus, nonché retinopatia, nefropatia e neuropatia diabetica.



**Figura 1.**

L'immagine mostra la differenza alla risonanza magnetica (RM) tra due encefali, in sezione coronale T1, di: a) soggetto sano e b) soggetto con demenza di Alzheimer. Nella figura b) sono evidenti la riduzione della massa cerebrale e degli spazi liquorali rispetto al soggetto sano (da radiopaedia.org).

Iperglicemia, resistenza all'insulina e aumento degli acidi grassi liberi circolanti sono i principali attori coinvolti.

La complessa interazione tra questi tre fattori determina non solo un aumento dello stress ossidativo a livello dei grossi e piccoli vasi, ma anche un'alterazione dei meccanismi di compenso tra fattori endotelio-protettivi e fattori pro-infiammatori, pro-trombotici e vasocostrittori, responsabili del danno diretto sull'endotelio.

Da un lato l'iperglicemia favorisce la glicazione non enzimatica delle *Low Density Lipoprotein* (LDL), promuovendo di fatto l'aterosclerosi; dall'altro le stesse LDL, insieme ad altri fattori come ipertensione, fumo, familiarità ecc., sono capaci di causare un danno endoteliale concorrendo a determinare uno stato di stress ossidativo e infiammatorio cronico, col risultato di una progressiva disfunzione dell'endotelio a livello di tutti i tessuti. La diretta conseguenza di ciò è la formazione della placca aterosclerotica, con le tipiche alterazioni endoteliali associate: a) riduzione della produzione di monossido d'azoto (NO), potente vasodilatatore endogeno, la cui riduzione favorisce i fenomeni di vasocostrizione; b) aumento dell'inibitore dell'attivatore del plasminogeno (PAI), con potere favorente l'aggregazione; c) aumento dell'espressione dei fattori di adesione, come ICAM e VCAM, che determinano una maggiore adesività all'endotelio soprattutto da parte delle cellule monocitarie.

La riduzione del diametro interno e della riserva funzionale dei vasi di grosso e piccolo calibro ne sono il risultato finale, la cui conseguenza diretta è un'inadeguata perfusione tissutale e una conseguente riduzione della quota di ossigeno disponibile per le principali funzioni d'organo. A soffrirne maggiormente sono i distretti più irrorati, come l'encefalo, oltre a rene, occhio e cuore. I soggetti diabetici più esposti a questo genere di alterazioni presentano pertanto, rispetto alla popolazione generale, un rischio fino a sei volte più alto di andare incontro a eventi cerebrovascolari acuti e cronici. Si assiste non solo a fenomeni come lo stroke, causato tipicamente da fenomeni ateroembolici, ma, come dimostrato in alcuni studi, anche a una riduzione della perfusione cerebrale in grado di influire sulla degenerazione della sostanza bianca encefalica.

Studi autoptici hanno rilevato in pazienti diabetici tipo 1 di lunga data numerose alterazioni cerebrovascolari tra cui degenerazione cerebrale, pseudocalcinosi e demielinizzazione dei nervi cranici e spinali.

Danni marcati di questo tipo non possono che ripercuotersi sui processi fisiologici del cervello, che risponderà con sempre maggiore difficoltà agli stimoli provenienti dall'esterno, contribuendo di fatto alla perdita delle principali funzioni cognitive.

## Il ruolo dell'ipoglicemia

Il glucosio rappresenta per l'organismo il principale substrato energetico da cui ricavare energia di pronto utilizzo per lo svolgimento delle principali funzioni d'organo. Sebbene la maggior

parte dei tessuti, in assenza di glucosio, sia in grado di ottenere energia da substrati differenti, come acidi grassi e corpi chetonici, gli organi glucosio-dipendenti come cervello, midollare del surrene, midollo, retina necessitano costantemente di glucosio per portare avanti i propri metabolismi energetici.

Diversi studi hanno dimostrato come il cervello, in stato di digiuno prolungato, sia in effetti capace di ricavare energia anche dai chetoni e da altre sostanze. Tuttavia, riduzioni repentine delle concentrazioni di glucosio nel sangue, come accade negli stati di ipoglicemia, non darebbero il tempo necessario alle strutture nervose di adattarsi alla condizione di stress.

Il controllo dell'omeostasi glicidica e delle funzioni cerebrali è garantito da due strutture: a) recettori neuronali dei neuroni glucosio-sensibili, capaci di misurare la concentrazione plasmatica di glucosio cerebrale; b) astrociti, cellule di sostegno in grado di ricavare e fornire al cervello glucosio e lattato.

I neuroni glucosio-sensibili traducono il valore di concentrazione di glucosio sanguigno in un segnale elettrico capace di informare le strutture cerebrali circa la quota di substrato energetico, al fine di modulare l'attività cerebrale sulla base delle riserve disponibili. Come avviene nelle cellule alfa e beta del pancreas, anche in questi particolari neuroni cerebrali l'alternarsi dell'attività eccitatoria e inibitoria garantisce l'omeostasi glicidica cerebrale.

Quando la riduzione della concentrazione ematica di glucosio è brusca, come avviene nell'ipoglicemia severa, questi neuroni andrebbero incontro a una sofferenza metabolica tale da far perdere le normali funzioni di controllo. Alcuni studi su modelli animali hanno altresì dimostrato che, nelle stesse condizioni, si assiste a un aumento delle aree di necrosi a livello ipotalamico e corticale, dove risiedono le strutture garanti dell'omeostasi glicidica.

Venendo a mancare un adeguato meccanismo di controllo e di modulazione, tutto il sistema entra in sofferenza. Già uno stato di ipoglicemia moderata ricorrente potrebbe condurre a una disfunzione sinaptica irreversibile, anche in assenza di necrosi. La conseguenza più importante è il progressivo declino del quoziente intellettivo, con riduzione persistente dei livelli cognitivi e, più in generale, un decadimento progressivo delle funzioni cerebrali superiori.

## Il ruolo dell'insulino-resistenza

Per lungo tempo il cervello è stato considerato un organo del tutto insulino-indipendente, capace cioè di utilizzare il glucosio senza l'aiuto dell'insulina. Per quanto ciò sia ancora vero, vi sono numerose evidenze che dimostrano la presenza di recettori insulinici in diverse regioni cerebrali, il cui ruolo, tuttavia, rimane ancora sconosciuto.

Diversi studi hanno evidenziato, infatti, la presenza di recettori insulinici a livello del bulbo olfattorio, dell'ipotalamo, dell'ippocampo, del cervelletto, della corteccia cerebrale e dell'amigdala in cervelli di topo.

**Tabella III.** Rischio di demenza in pazienti con diabete mellito (da Lu et al., mod. 2009, mod.).

| Studio            | Nazione<br>Popolazione<br>Età media<br>Anni di follow-up                                | Criteri demenza  | Demenza RR (95% IC) |                     |                     |
|-------------------|---|--|---------------------|---------------------|---------------------|
|                   |   |  | Tutte               | Alzheimer           | Demenza vascolare   |
| Ott et al.        | Olanda<br>6370 anziani<br>11% con DM<br>Età media: 68,9<br>FU: 2,1 anni                 | DSM-III (demenza)<br>NINCDS-ADRD (DA)<br>NINDS-AIREN (DVa)                             | 1,9<br>(1,3-2,8)    | 1,9<br>(1,2-3,1)    | 2,0<br>(0,7-5,6)    |
| Luchsinger et al. | USA<br>1262 soggetti sani<br>20% con DM<br>Età media: 75,6<br>FU: 4,3                   | DSM-IV (demenza)<br>NINCDS-ADRD (DA)<br>CJSAD (DVa)                                    | -                   | 1,3<br>(0,84-1,88)  | 3,4<br>(1,20-6,91)  |
| Pella et al.      | USA<br>2574 anziani di etnia<br>Giapponese<br>35% con DM<br>Età media: 77<br>FU: 3 anni | DSM-III-R (demenza)<br>NINCDS-ARDA (DA)<br>CADDTC (DVa)                                | 1,5<br>(1,01-2,2)   | 1,8<br>(1,1-2,9)    | 2,3<br>(1,1-5,0)    |
| Hassing et al.    | Svezia<br>702 anziani<br>15% con DM<br>Età media: 83<br>FU: 6-8 anni                    | DSM-III-R (demenza)<br>NINCDS-ADRD (DA)<br>NINDS-AIREN (DVa)                           | -                   | 0,85<br>(0,36-2,02) | 3,63<br>(1,35-9,76) |
| MacKnight et al.  | Canada<br>5574 anziani<br>9% con DM<br>Età media: 74<br>FU: 5 anni                      | DSM-III-R (demenza)<br>NINCDS-ADRD (DA)<br>ICD-10 (DVa)                                | 1,26<br>(0,90-1,76) | 1,30<br>(0,83-2,03) | 2,03<br>(1,15-3,57) |
| Xu et al.         | Canada<br>1301 anziani<br>8,8% con DM<br>Età media: 81<br>FU: 4,7 anni                  | DSM-III-R (demenza)<br>NINCDS-ADRD (DA)<br>NINDS-AIREN (DVa)                           | 1,5<br>(1,0-2,1)    | 1,3<br>(0,9-2,1)    | 2,6<br>(1,2-6,1)    |
| Akomolafe et al.  | USA<br>2210 anziani<br>9,1% con DM<br>Età media: 70<br>FU: 12,7 anni                    | DSM-IV (demenza)<br>NINCDS-ADRD (DA)<br>CADDTC (DVa)                                   | 1,20<br>(0,74-1,96) | 1,15<br>(0,65-2,05) | 0,81<br>(0,18-3,70) |
| Hayden et al.     | USA<br>3264 over 65<br>10,5% con DM<br>Età media: 70<br>FU: 12,7 anni                   | DSM-III-R (demenza)<br>NINCDS-ADRD (DA)<br>NINDS-AIREN (DVa)                           | 1,56<br>(0,90-2,56) | 1,33<br>(0,66-2,05) | 2,33<br>(0,88-5,17) |
| Iris et al.       | USA<br>2574 anziani<br>12,6% con DM<br>Età media: 74,7<br>FU: 5,4 anni                  | Test neurofisiologici ed esame<br>neurologico<br>NINCDS-ADRD (DA)<br>NINDS-AIREN (DVa) | 1,44<br>(1,03-2,01) | 1,62<br>(0,98-2,67) | 0,80<br>(0,30-2,09) |

CADDTC: California Alzheimer's Disease Diagnostic and Treatment Center; CJSAD: Clinical Judgment for Stroke Associated Dementia; DA: demenza di Alzheimer; DM: diabete mellito; DVa: demenza vascolare; FU: follow-up; IC: indice di confidenza; NINCDS-ADRD: National Institute of Neurological and Communicative Disease and Stroke/Alzheimer's Disease and Related Disorders Associations; NINDS-AIREN: National Institute of Neurological and Stroke-Association Internationale pour la Recherche et l'Enseignement en Neurosciences; RR: rischio relativo.

Sono state avanzate diverse supposizioni e sono numerosi gli studi in corso che stanno cercando di spiegare quale influenza l'insulina possa avere sul sistema nervoso centrale. Per quanto ancora le risposte siano poche, vi è una quantità crescente di studi che ha messo in relazione l'insulino-resistenza alla patogenesi della demenza di Alzheimer.

Questa patologia sembra infatti essere quasi due volte più frequente nei soggetti diabetici tipo 2 che nella popolazione non diabetica. Nei pazienti con Alzheimer è stato messo in luce un aumento della risposta insulinica a seguito di un carico di glucosio e una elevata concentrazione di insulina nel liquido cefalorachidiano, riconoscendo di fatto un ruolo importante alla resistenza insulinica nella sua patogenesi.

Il meccanismo attraverso cui l'insulina comporta alterazioni delle funzioni cognitive è tuttavia ancora sconosciuto.

Sono interessanti i risultati ottenuti da alcuni studi in cui soggetti con Alzheimer sono stati sottoposti a trattamento insulinico intra-nasale. Questa formulazione, capace di agire solo a livello centrale e non periferico, ha determinato un miglioramento della memoria verbale.

A riprova del possibile effetto dell'insulina sul sistema cognitivo, lo stesso trattamento è stato effettuato su soggetti di controllo per otto settimane e i risultati hanno riportato anche in essi un miglioramento dell'umore, della fiducia in se stessi, dell'attenzione nonché una riduzione del senso di fame.

La connessione tra resistenza insulinica e decadimento cognitivo potrebbe essere spiegata con tre possibili teorie: la prima è la condivisione di un medesimo pathway patogenetico, di origine infiammatoria, tra il diabete tipo 2 e la demenza di Alzheimer; una seconda potenziale potrebbe essere ricercata nella disfunzione dell'asse ipotalamo-ipofisi-surrene, causata dalla resistenza insulinica, responsabile del decadimento cognitivo; una terza, infine, potrebbe essere spiegata dalla promozione della formazione di placche senili che si manifesta nei soggetti insulino-resistenti.

## Associazione tra diabete e declino cognitivo

L'associazione tra diabete mellito, sia tipo 1 sia tipo 2, e demenza è ormai ampiamente dimostrata da numerosi studi presenti in letteratura (Tab. III).

I dati finora pubblicati, relativi a pazienti diabetici confrontati con soggetti sani, hanno permesso di stabilire che il rischio a lungo termine di sviluppare declino cognitivo è maggiore del doppio nei soggetti con patologia diabetica rispetto ai soggetti non diabetici.

Anche lo stato di pre-diabete si configurerebbe come un fattore di rischio, con una maggiore predisposizione a sviluppare una forma di demenza anche se il diabete non dovesse manifestarsi mai in forma franca.

Fra i vari studi effettuati su diabete e decadimento cognitivo spiccano quelli di Wessels et al. e l'*Edinburgh Type 2 Diabetes Study*, che hanno chiarito ancor di più il rapporto tra alterazioni cardiovascolari, eventi cerebrovascolari acuti, markers di danno miocardico, aterosclerosi e declino cognitivo in pazienti diabetici. Se a questi si aggiungono, come detto, fattori di rischio come gli sbalzi glicemici e la resistenza insulinica, il problema della demenza associata a diabete si inserisce in un quadro molto più ampio che impone una profonda analisi al fine di intervenire precocemente. Nel giro di pochi anni la popolazione diabetica sarà raddoppiata rispetto all'inizio di questo millennio e un intervento immediato si rende quindi necessario.

Il controllo glicemico si configura, dunque, come un importante approccio soprattutto nei pazienti con diabete tipo 1 che dovranno convivere con la patologia per lungo tempo.

La modifica degli stili di vita, mirata alla promozione dell'attività fisica e di una dieta equilibrata, associata alla prevenzione delle complicanze, rappresenta a oggi la migliore terapia possibile anche nei pazienti diabetici tipo 2.

In futuro la ricerca potrebbe concentrarsi su farmaci che, agendo sul diabete, possano aprire nuovi orizzonti terapeutici anche per la prevenzione e il controllo delle principali forme di demenza.

Approfondire i meccanismi in comune tra diabete mellito e demenza di Alzheimer potrebbe aprire così nuovi scenari anche sulla terapia di una delle forme di demenza più diffuse e gravi dei nostri giorni.

## Bibliografia di riferimento

- Feinkohl I, Keller M, Robertson CM, et al. *Clinical and subclinical macrovascular disease as predictors of cognitive decline in older patients with type 2 diabetes: the Edinburgh Type 2 Diabetes Study*. *Diabetes Care* 2013;36:2779-86.
- IDF Diabetes Atlas 8th Edition. International Diabetes Federation. 2017.
- Kodl CT, Seaquist ER. *Seaquist cognitive dysfunction and diabetes mellitus*. *Endocr Rev* 2008;29:494-511.
- Lu FP, et al.: *Diabetes and the risk of multi-system aging phenotypes: a systematic review and meta-analysis*. *PLoS One* 2009, 3(1):e4144
- Lunetta M, Damanti AR, Fabbri G, et al. *Evidence by magnetic resonance imaging of cerebral alterations of atrophy type in young insulin-dependent diabetic patients*. *J Endocrinol Invest* 1994;17:241-5.
- Pozzati A, Abrignani MG. *Patogenesi dell'aterosclerosi nel diabete mellito*. *Ital Heart J* 2004;5:7S-11S.
- Saedi E, Gheini MR, Faiz F, et al. *Diabetes mellitus and cognitive impairments*. *World J Diabetes* 2016;7:412-22.
- Sheen YJ, Sheu WH. *Association between hypoglycemia and dementia in patients with type 2 diabetes*. *Diabetes Res Clin Pract* 2016;116:279-87.
- Wessels AM, Lane KA, Gao S, et al. *Diabetes and cognitive decline in elderly African Americans: a 15 year followup study*. *Alzheimers Dement* 2011;7:418-24.
- World Health Organization. *Diabetes fact sheet*. 2017.