

Il sistema nervoso autonomo nel diabete

Michele Emdin

Unità di Neuroendocrinologia Cardiovascolare, Istituto di Fisiologia Clinica del CNR, Pisa

Key words:

Autonomic nervous system; Diabetes; Heart rate variability; Hyperinsulinemia; Insulin.

Hyperglycemia and hyperinsulinemia have a primary role in determining the early functional and later anatomic changes at the level of the autonomic pathways controlling the circulation, and besides in directly influencing cardiac and vascular cellular targets and feed-back baroreceptor system sensitivity to neurohumoral modulation in patients with diabetes mellitus. The basic mechanisms of dysfunction and damage, and the clinical and prognostic value of diabetic cardiovascular dysautonomia are discussed together with the diagnostic apparatus and the possible therapeutic approaches.

(Ital Heart J Suppl 2001; 2 (8): 857-864)

© 2001 CEPI Srl

Ricevuto il 2 aprile 2001;
accettato il 19 aprile
2001.

Per la corrispondenza:

Dr. Michele Emdin

Unità di
Neuroendocrinologia
Cardiovascolare
Istituto di Fisiologia
Clinica del CNR
Via Moruzzi, 1
56126 Pisa
E-mail: emdin@
nsjfc.ifc.pi.cnr.it

Insulina ed iperinsulinemia

L'insulina è universalmente conosciuta come la molecola regolatrice dell'omeostasi glucidica. In effetti, oltre a garantire livelli euglicemici in relazione all'apporto alimentare o epatico di glucosio, riveste una serie di ruoli fisiologici disparati: tra gli altri inibisce la lipolisi, ha azione termogenica, antiaggregante piastrinica, ipocaliemizzante, risparmia il potassio, il sodio e l'acido urico dall'escrezione renale. Inoltre, recenti evidenze hanno identificato nel sistema cardiovascolare e nei sistemi nervoso centrale ed autonomo¹⁻³ bersagli fisiologici primari del suo effetto ormonale, dato suggerito inizialmente da numerosi studi epidemiologici che hanno evidenziato un'implicazione di iperinsulinemia ed insulino-resistenza nei meccanismi di malattia comuni al diabete mellito e ad altre condizioni cliniche associate ad un incremento del rischio cardiovascolare, come l'ipertensione arteriosa, l'obesità, l'iperlipemia^{4,5}.

L'insulina è un ormone cardiovascolare.

L'iperinsulinemia indotta in soggetti normali in condizioni euglicemiche, tramite il modello sperimentale del "clamp"⁶ induce uno stato emodinamico caratterizzato da un moderato incremento della frequenza e della portata cardiaca e una riduzione delle resistenze vascolari¹.

L'insulina ha un'azione vasodilatatrice diretta che è all'origine della riduzione delle resistenze vascolari sistemiche e di un aumento del flusso ematico nel muscolo scheletrico. All'effetto vasodilatatore contribuisce la stimolazione della Na-K-ATPasi

(inibita dall'ouabaina)⁷ e l'attivazione insulinica del trasporto di L-arginina e dell'attività delle nitrossido-sintetasi nelle cellule muscolari lisce vascolari con conseguente rilascio di nitrossido da parte delle cellule endoteliali⁸. Questo effetto è antagonizzato dalla L-N-monometilarginina (L-NMMA) che inibisce la nitrossido-sintetasi per competizione con la L-arginina^{9,10}. Inoltre, l'insulina modula il calcio intracellulare attivandone l'efflusso dalle cellule muscolari lisce vascolari per attivazione della Ca-ATPasi e attenuando l'azione di fattori agonisti stimolanti l'incremento del calcio libero intracellulare.

L'iperinsulinemia indotta in condizione euglicemica, inoltre, induce un prolungamento della ripolarizzazione ventricolare (testimoniato dall'allungamento dell'intervallo QT dell'elettrocardiogramma) attraverso l'iperpolarizzazione dei cardiomiociti (con un trasporto di potassio dallo spazio extracellulare allo spazio intracellulare) e l'induzione di una predominanza simpatica^{3,7}. L'ormone ha inoltre un effetto positivo sulla contrattilità ventricolare, ridotto nel diabete¹¹.

Gli effetti dell'insulina sul sistema nervoso centrale ed autonomo e sugli altri assi endocrini.

L'insulina ha un'azione sul sistema nervoso centrale¹²: attraversando la barriera ematoencefalica tramite un processo di transitosi attiva, ovvero in punti in cui essa sia parziale (come nelle aree periventricolari), diffonde verso i nuclei paraventricolari che modulano, inibendoli, i neuroni parasimpatici preganglionari, e i motoneuroni simpatici preganglionari, eccitandoli¹³.

L'insulina, inoltre, influenza numerose azioni endocrine, inducendo il rilascio del "corticotropin releasing factor" (CRF), che a sua volta stimola la liberazione di cortisolo e prolattina, e inibendo il rilascio di ormone tireotropo ed ormone della crescita. L'ipocaliemia insulinodotta si associa ad un aumento dell'attività plasmatica reninica e delle concentrazioni di angiotensina II, e a una riduzione dei livelli di aldosteronemia.

L'iperinsulinemia indotta in soggetti normali in condizioni euglicemiche⁶ causa una variazione della bilancia autonoma verso una predominanza simpatica¹, un incremento dose-dipendente delle catecolamine plasmatiche e dell'attività simpatica efferente registrata con tecniche microneurografiche¹⁴. Ciò si accompagna ad una desensibilizzazione dell'attività del nodo del seno all'influenza autonoma che si manifesta con una riduzione della variabilità della frequenza cardiaca, nella dinamica lineare e non^{1,3,15} verosimilmente legata all'iperpolarizzazione della membrana cellulare, principale determinante, oltre all'incremento dell'attività adrenergica, della desensibilizzazione barocettiva¹⁶ che si accompagna all'iperinsulinemia acuta¹ e cronica^{5,17}.

La somma degli effetti neuroendocrini ed emodinamici insulinici partecipa al modello di reazione di adattamento: è postulabile che queste variazioni, osservabili nella risposta acuta all'iperinsulinemia, si ripresentino in relazione all'iperinsulinemia cronica tipica dell'obesità o del diabete¹.

Iperglicemia, iperinsulinemia, insulin-resistenza e diabete. In soggetti non diabetici nella popolazione generale, la presenza di iperinsulinemia sia a digiuno che dopo carico orale di glucosio predice l'incidenza di malattia cardiovascolare^{18,19}. Iperinsulinemia ed insulin-resistenza (identificabile con tecniche più – clamp euglicemico iperinsulinemico – o meno – test da carico di glucosio – sofisticate), associate a difetti di entità variabile a carico della produzione e dell'azione dell'insulina si combinano con il diabete ed altre manifestazioni cliniche, come l'ipertensione, l'obesità, l'iperlipemia⁴, di cui condizionano la prognosi.

Il carico di glucosio orale postprandiale genera una risposta metabolica e ormonale complessa, che include la secrezione di insulina, al fine di sopprimere la produzione endogena di glucosio e l'aumento della captazione periferica di glucosio nei tessuti insulin-sensibili, per il 50% da parte del tessuto muscolare, che è il maggior responsabile, ancor più che il tessuto adiposo, della patogenesi dell'insulin-resistenza nel diabete di tipo 2, di cui è la caratteristica metabolica centrale, irreversibile anche con la normalizzazione dell'iperglicemia²⁰, al contrario del diabete di tipo 1 (malattia cronica autoimmune caratterizzata dalla distruzione delle isole pancreatiche).

L'iperinsulinemia è caratteristica sia dei diabetici di tipo 1, trattati con insulina esogena per lunghi periodi, che dei diabetici di tipo 2, comunemente iperinsulinemici.

Le conseguenti complicanze micro-macroangiopatiche, lo sviluppo di un danno nervoso funzionale ed anatomico (neuropatia) provocano un aumento della mortalità per cause cardiovascolari.

Disautonomia cardiovascolare diabetica

La somma delle manifestazioni cliniche associate ad una disfunzione autonoma del controllo del sistema cardiovascolare e di altri visceri ed apparati si identifica come neuropatia autonoma diabetica ed è associata alla neuropatia sensitivo-motoria²¹. Questa si manifesta nel 40% circa dei pazienti diabetici, in assenza di altre cause di neuropatia²²: al pari della retinopatia e della nefropatia con cui è frequentemente associata, è influenzata dalla durata del diabete, dall'età del paziente e dal grado di controllo metabolico, valutabile dai valori di glicemia a digiuno o di emoglobina glicosilata.

Neuropatia diabetica: eziopatogenesi e anatomia patologica. Sono colpiti dalla neuropatia autonoma sia pazienti con diabete primitivo (tipo 1 e 2) che con sindromi iperglicemiche di diversa eziologia, suggerendo un comune determinante patogenetico nell'iperglicemia cronica²³.

La neuropatia è associata ad una perdita progressiva di fibre nervose sia mieliniche che amieliniche²⁴ che è stata evidenziata anche a livello delle terminazioni nervose cardiache²⁵.

Il ruolo dell'iperglicemia appare centrale nell'eziopatogenesi della neuropatia diabetica. Studi epidemiologici, clinici e sperimentali mostrano un aumento della prevalenza della neuropatia con la durata del diabete, una correlazione inversa dello sviluppo e della progressione con il grado di controllo metabolico²³. Le ipotesi patogenetiche sono diverse e probabilmente complementari²²: a) la glicosilazione non enzimatica delle proteine, strettamente correlata ai livelli di glicemia, sarebbe responsabile di attivazione macrofagica e demielinizzazione segmentaria; prodotti terminali della glicosilazione proteica sono stati correlati con la formazione di specie reattive di ossigeno che sono in grado di alterare il trasporto assonale e la velocità di conduzione nervosa; b) l'iperglicemia induce una maggiore attività dell'aldoso-reduttasi in grado di trasformare glucosio in sorbitolo che tende ad accumularsi all'interno delle cellule nervose, tra cui le cellule di Schwann, determinando per effetto osmotico l'ossidazione dell'NADPH e una riduzione della produzione di ossido nitrico; c) la microangiopatia diabetica interessa anche i vasa nervorum creando condizioni di ipoafflusso ematico alle strutture nervose, ipossia, e danno ossidativo; d) infine, l'identificazione in pazienti diabetici di autoanticorpi diretti contro il fattore di crescita nervoso e fosfolipidi, la midollare surrenalica, i gangli simpatici e le fibre simpatiche e vagali e la loro corre-

lazione con l'ipotensione ortostatica hanno stimolato l'ipotesi autoimmune, supportata dalla presenza di infiltrati linfocitari, macrofagici e plasmacellule in prossimità di fibre nervose autonome.

Disautonomia cardiovascolare diabetica. Clinica. La prevalenza della neuropatia autonoma in ambito cardiovascolare è di circa il 10-20% della popolazione diabetica. Il coinvolgimento disautonomico è quasi invariabilmente associato a neuropatia delle fibre somatiche. La neuropatia rappresenta la complicanza più frequente del diabete oltre che quella più associata all'andamento della glicemia. La presenza di sintomi è associata ad una mortalità più elevata²⁶. Il decadimento della funzione autonoma proprio dell'età nel diabete si presenta accelerato: sia le fibre parasimpatiche che quelle simpatiche sono coinvolte da processi degenerativi che compromettono la funzione del cuore e dei vasi, oltre che dell'apparato digerente, del sistema genito-urinario, nonché provocano anomalie del processo di sudorazione e della motilità pupillare.

La neuropatia autonoma si manifesta con una precoce alterazione dell'attività barocettiva, verosimilmente dovuta a un danno funzionale (prima ancora che strutturale), a carico di entrambe le branche autonome²⁷. I diabetici presentano, in risposta allo sforzo fisico isometrico e isotonic, incompetenza cronotropa e ridotta risposta all'adrenalina, caratteristiche associate a maggiore incidenza di eventi cardiaci e cerebrovascolari²⁸. Hanno, inoltre, un'alterata risposta all'esposizione al freddo e ad altri stimoli ortosimpatici²⁹. In presenza di neuropatia sensitiva o autonoma gli indici di variabilità circadiana mostrano un danno simpato-vagale, con perdita della fisiologica predominanza parasimpatica notturna che si associa a uno stato protrombotico³⁰. Lo studio di Framingham indica che la variabilità della frequenza cardiaca è inversamente correlata coi livelli di glicemia, ridotta sia nei diabetici che negli individui con intolleranza al glucosio³¹.

Studi di popolazione³² hanno dimostrato che i diabetici hanno una ridotta attività vagale e che in individui non diagnosticati come diabetici i livelli di insulinenia e in misura minore di glicemia sono inversamente associati alla comparsa di neuropatia. L'alterazione è precoce anche nei bambini diabetici di tipo 1 indipendentemente dalla durata di malattia e dalla presenza di microalbuminuria³³.

Il controllo nervoso del microcircolo risulta alterato nel paziente diabetico con neuropatia autonoma. Il deficit ortosimpatico comporta una progressiva riduzione delle oscillazioni spontanee di flusso nel microcircolo, una progressiva perdita del tono microvascolare³⁴ e una riduzione del flusso nutrizionale per shunt artero-venoso soprattutto a carico delle estremità. Nella stazione eretta, la riduzione dell'efficienza del riflesso assonale simpatico veno-arteriolare, responsabile della vasocostrizione reattiva da aumento delle pressioni capillari, non è in grado di limitare gli incrementi di pres-

sioni capillari e di flusso ematico periferico. Queste anomalie del microcircolo periferico da una parte favoriscono lo sviluppo del quadro clinico del "piede diabetico", dall'altra contribuiscono alla riduzione dell'efficienza del controllo della pressione arteriosa e all'ipotensione ortostatica, definita come caduta di pressione arteriosa sistolica > 30 mmHg in relazione ai valori pressori in posizione clinostatica. Un incremento ridotto di frequenza cardiaca ed una riduzione del ritorno venoso al cuore non contrastata da un'adeguata vasocostrizione periferica con conseguente riduzione della gittata cardiaca contribuiscono alla patogenesi dell'ipotensione ortostatica.

La neuropatia diabetica è associata ad alterazione del flusso miocardico basale corrispondente alle regioni con residua innervazione simpatica³⁵. La denervazione simpatica, identificabile con studi scintigrafici, può predisporre i pazienti allo sviluppo di ischemia silente³⁶.

La disregolazione autonoma dell'attività cardiaca è frequente e precoce, interessando inizialmente la branca parasimpatica³⁷. Ciò comporta la possibilità di tachicardia relativa in condizione di riposo, una riduzione della variabilità circadiana della frequenza cardiaca espressa come deviazione standard dalla media degli intervalli RR (usualmente applicata sul periodo di osservazione circadiano), e nel dominio della frequenza (attraverso l'analisi spettrale della variabilità battito-battito dei segnali cardiovascolari), con una riduzione sia della componente a bassa frequenza (LF, intorno a 0.10 Hz, espressione della modulazione barocettiva delle oscillazioni simpatiche vasomotorie) della variabilità della frequenza cardiaca, sia, in misura ancor maggiore, della componente ad alta frequenza (HF, espressione dell'aritmia sinusale respiratoria, vago-mediata)³⁸ (Fig. 1), in particolare durante la notte e nelle prime ore dopo il risveglio, quando è riportata una maggior frequenza di eventi cardiovascolari. La relativa predominanza del simpatico durante la notte inoltre spiegherebbe la riduzione di entità della fisiologica caduta pressoria nelle ore notturne.

Indici diagnostici e prognostici. Nell'individuazione e quantificazione della compromissione del controllo autonomo dell'attività cardiaca sono impiegati due approcci complementari, il primo dei quali mira a riprodurre in laboratorio le risposte fisiologiche a variazioni di attività respiratoria, di pressione arteriosa e frequenza cardiaca in relazione alla somministrazione al soggetto di vari stressor, l'altro allo studio seguente all'elaborazione di segnali cardiovascolari ottenuti sia in laboratorio su un breve periodo di registrazione in condizioni controllate, che nel soggetto "free-living" su un periodo circadiano, tramite un'analisi della variabilità di parametri derivati (segnatamente la frequenza cardiaca e la pressione arteriosa).

È quindi comunemente utilizzata una batteria di manovre in grado di dimostrare disfunzione autono-

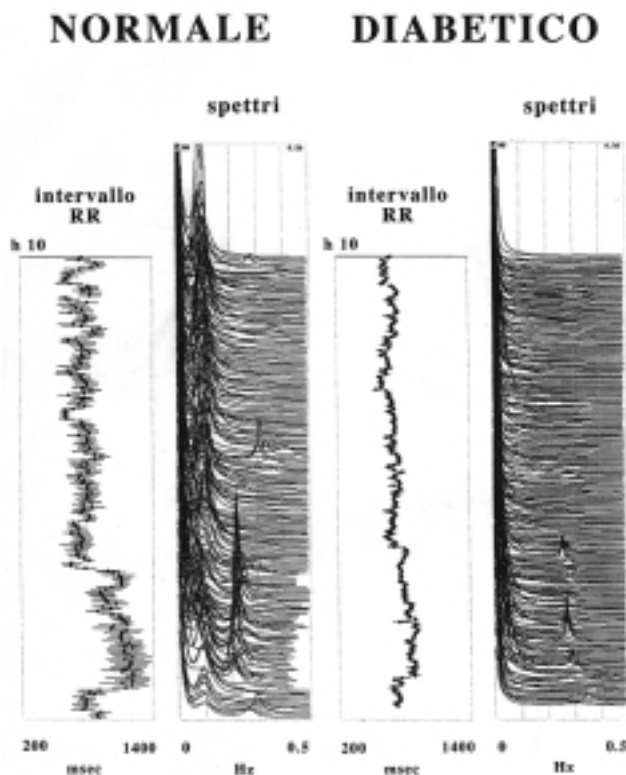


Figura 1. Sono messi a confronto (a sinistra) l'andamento dell'intervallo RR e dell'analisi spettrale autoregressiva della sua variabilità (intervalli di 256 battiti consecutivi) sul periodo circadiano in un soggetto normale e (a destra) in una paziente con diabete di tipo 1 disautonomica (36 anni). È evidente la marcata riduzione nel soggetto diabetico della variabilità RR, nelle due componenti a bassa ed alta frequenza.

ca precocemente rispetto alla comparsa di segni clinici (spesso tardiva e scarsamente correlata con il danno). La loro esecuzione è sottoposta ad un protocollo standard in relazione all'ora di esecuzione, alla distanza dal pasto e dalla somministrazione di insulina o dell'ipoglicemizzante, all'astensione da fumo, caffè e all'assunzione di farmaci. Di norma l'interpretazione dei risultati è rapportata inoltre all'età, sesso, ed eventuali comorbidità.

I test utilizzati, tramite l'attivazione di riflessi che coinvolgono le due branche del sistema nervoso autonomo, inducono modificazioni di frequenza cardiaca e pressione arteriosa, che possono, quando alterate, causare compromissione della funzione autonoma.

Ewing et al.³⁹ hanno standardizzato l'esecuzione dei test: il "deep breathing" (computo della media della differenza tra la massima e la minima frequenza cardiaca durante tre successivi atti respiratori durante respiro profondo a 6 atti/min: E/I, valore normale > 15 b/min), la manovra di Valsalva (Valsalva ratio: rapporto tra il valore massimo dell'intervallo RR dopo "release" e quello all'apice dello "strain", valore normale > 1.4), l'handgrip test (misura dell'incremento pressorio durante esercizio isometrico per 3 min al 30% della contrazione volontaria massima, valore normale > 20 mmHg di incremento di pressione arteriosa sistolica) ed il tilt test (calcolo del 30/15 ratio: rapporto tra il tren-

tesimo ed il quindicesimo battito dopo passaggio dalla posizione supina a quella ortostatica, valore normale > 1, e calcolo della misura della caduta pressoria dopo 1 min di ortostasi, valore normale < 30 mmHg di pressione arteriosa sistolica a confronto dei valori pressori in clinostatismo). Combinando i risultati dei test si calcola il cosiddetto "autonomic functional score" (un punto per ogni test anormale; funzione autonoma normale con punteggio < 2).

Relazione tra test convenzionali, sensibilità barocettiva e indici di variabilità della frequenza cardiaca.

Come ricordato, l'analisi della variabilità della frequenza cardiaca nel dominio del tempo e della frequenza (analisi spettrale) presenta notevoli vantaggi in termini di sensibilità e potenzialmente anche valenza prognostica rispetto ai test convenzionali³⁷, anche se mancano studi prospettici su larga scala nella popolazione diabetica che correlino indici di variabilità con morbilità e mortalità cardiovascolare.

In presenza di test autonomici normali è possibile identificare un'alterata sensibilità barocettiva, una riduzione della variabilità nelle due componenti spettrali, prevalente nella componente HF con una relativa predominanza simpatica in pazienti con diabete di tipo 1⁴⁰.

Nei diabetici, inoltre, esiste una relazione tra alterazioni riscontrate con i test convenzionali, con indici di variabilità relativi a dinamica lineare e non della frequenza cardiaca e sensibilità barocettiva attraverso il metodo delle sequenze ridotte⁴¹. In particolare la correlazione migliore tra gli indici di compromissione parasimpatica derivati dalla batteria di Ewing e quelli derivati dall'analisi della variabilità della frequenza cardiaca sul periodo di 24 ore è stata riscontrata tra "deep breathing" e HF notturna⁴².

Progressione della disautonomia. Il decremento precoce (a 1 anno) degli indici di variabilità della frequenza cardiaca rispetto ai marker convenzionali (in 16-28 mesi E/I, la risposta in pressione all'ortostatismo, il 30:15, ma non l'indice di Valsalva) testimonia della loro utilità nel follow-up della neuropatia autonoma⁴³. Una migliore funzione autonoma (in particolare parasimpatica), valutata sulla potenza HF, risposta al "deep breathing" e al tilt test su un arco di un decennio di osservazione in pazienti con diabete di tipo 1⁴⁴, è associata con valori di glicemia più bassi, legati ad un miglior controllo glicemico in virtù di un trattamento intensivo.

La ripolarizzazione ventricolare. Un intervallo QT lungo segnala un rischio di aritmogenesi e morte improvvisa, particolarmente nei pazienti con cardiopatia ischemica ma anche in persone apparentemente sane⁴⁵. In uno studio di popolazione il prolungamento della ripolarizzazione ventricolare è stato associato a livelli di glicemia a digiuno e dopo un carico di glucosio e a livelli di insulinemia⁴⁶.

Inoltre un allungamento del QT corretto per la frequenza cardiaca (QTc) è stato descritto in pazienti diabetici con neuropatia autonoma⁴⁷, ed è stato interpretato come indice di "imbalance" tra innervazione simpatica destra e sinistra e marker di instabilità elettrica, substrato per lo sviluppo di aritmie ventricolari e di morte improvvisa in pazienti diabetici.

Il prolungamento dell'intervallo QT nei pazienti diabetici può considerarsi un indice composito risultante da ischemia, dilatazione ventricolare sinistra, ipertrofia ventricolare sinistra, fibrosi cardiaca e neuropatia autonoma oltre che dall'effetto diretto dell'iperinsulinemia. Ognuno di questi fattori conferisce rischio cardiaco, risultando l'indice altamente predittivo, superiore a quello costituito dalla presenza di microalbuminuria: l'intervallo QTc, la dispersione dell'intervallo QT e dell'intervallo QTc sono eccellenti predittori di morte cardiaca in pazienti con diabete mellito non insulino-dipendente⁴⁸.

Il QTc è inversamente correlato nei pazienti diabetici⁴⁹ con LF e HF e con il risultato del test handgrip, oltre che con indici scintigrafici (metaiodobenzilguanetidina) di disinnervazione cardiaca⁵⁰.

Diagnostica nucleare della neuropatia autonoma diabetica. Recentemente metodiche di diagnostica nucleare come la scintigrafia miocardica con I¹²³-metaiodobenzilguanetidina, un analogo della noradrenalina, che utilizza la misura della captazione noradrenergica presinaptica postgangliare, hanno documentato anomalie di innervazione simpatica miocardica anche in pazienti con diabete di tipo 1 di recente diagnosi⁵¹ senza apparente neuropatia autonoma. Studi che utilizzano la tomografia ad emissione di positroni con C-11 idrossifedrina, un analogo della noradrenalina, hanno mostrato una captazione eterogenea con iperinnervazione simpatica prossimale del ventricolo sinistro che complica la disinnervazione distale³² in pazienti con neuropatia, in assenza di anomalie di flusso esplorate con N-13 ammoniaca, indicando la possibilità di una disinnervazione che potrebbe determinare un'instabilità elettrica potenzialmente letale⁵².

Implicazioni terapeutiche

Nei pazienti con diabete mellito di tipo 1 lo studio DCCT (Diabetes Control and Complication Trial)²³ e in quelli di tipo 2 lo studio UKPDS (UK Prospective Diabetes Study)⁵³ hanno confermato la correlazione inversa tra controllo della glicemia e incidenza di complicanze microvascolari (retinopatia, nefropatia, neuropatia), mentre meno influenzate sono le complicanze macrovascolari (ictus ed infarto miocardico).

La correzione del disordine metabolico tramite un attento controllo glicemico rimane la migliore modalità di prevenire la comparsa della neuropatia, rallentarne la progressione e alleviarne i sintomi²³.

La progressione ed eventuale regressione della disinnervazione simpatica cardiaca identificata tramite studio con tomografia ad emissione di positroni e C-11 idrossifedrina⁵⁴ ed il miglioramento di indici di disautonomia derivati dallo studio della variabilità della frequenza cardiaca⁵⁵ sono strettamente dipendenti dal controllo glicemico.

L'allenamento fisico protratto migliora la variabilità della frequenza cardiaca (effetto regredibile dopo sospensione di 6 settimane dell'attività) nei pazienti con disautonomia assente o in fase iniziale, ma non nei pazienti con disautonomia marcata⁵⁶.

Sono stati proposti trattamenti specifici per la neuropatia diabetica: recentemente due nuovi composti, un fattore di crescita ricombinante ed un nuovo inibitore dell'aldoso-reduttasi (zopolrestat) hanno raggiunto la fase III di trial clinici, aggiungendosi ad una lista di almeno trenta composti che hanno raggiunto la fase III di trial clinici fallendo una dimostrazione incontrovertibile di efficacia⁵⁷. Le classi di principi terapeutici sino a questo momento proposte agiscono appunto sull'inibizione dell'aldoso-reduttasi (l'enzima chiave della via dei polioli che risulta attivato negli stati iperglicemici), sulla prevenzione della glicazione proteica (aminoguanidina), sul miglioramento dell'ischemia nervosa (vasodilatatori, acido gamma linolenico, acido lipoico) e sulla somministrazione di fattori neurotrofici (in passato gangliosidi, attualmente fattori di crescita nervosi) volti a migliorare i sintomi e le funzioni neurologiche e a prevenire/fermare il danno nervoso o promuovere la rigenerazione di fibre⁵⁸.

Il trattamento dell'ipotensione ortostatica prevede l'espansione del volume plasmatico mediante incremento dell'apporto salino e/o somministrazione di cortisonici, ovvero l'utilizzo di agonisti adrenergici per via orale come la midodrina.

In ultimo, l'impiego cronico dell'ACE-inibizione è stato recentemente proposto come trattamento mirato nei pazienti con neuropatia autonoma diabetica migliorandone significativamente la clinica, aggiungendo questo effetto specifico a quello sulla prevenzione e regressione della nefropatia e della retinopatia e contribuendo al miglioramento della prognosi cardiovascolare nei pazienti diabetici⁵⁷. Il trattamento con betabloccanti infine esercita effetti protettivi¹⁴ specie in pazienti diabetici con cardiopatia ischemica. La diagnosi di diabete rimane una controindicazione relativa all'impiego dei betabloccanti che ne limita l'utilizzo in condizioni (come l'infarto miocardico acuto) in cui sarebbe mandatoria, nel timore che il trattamento mascheri la percezione dell'ipoglicemia, verosimilmente legato ad un miglioramento dall'"imbalance" autonomo. Una percentuale significativa dei pazienti diabetici, che (nel postinfarto o nello scompenso cardiaco) potrebbero beneficiare del valore prognostico del trattamento betabloccante, ne è al momento sottratta⁵⁹.

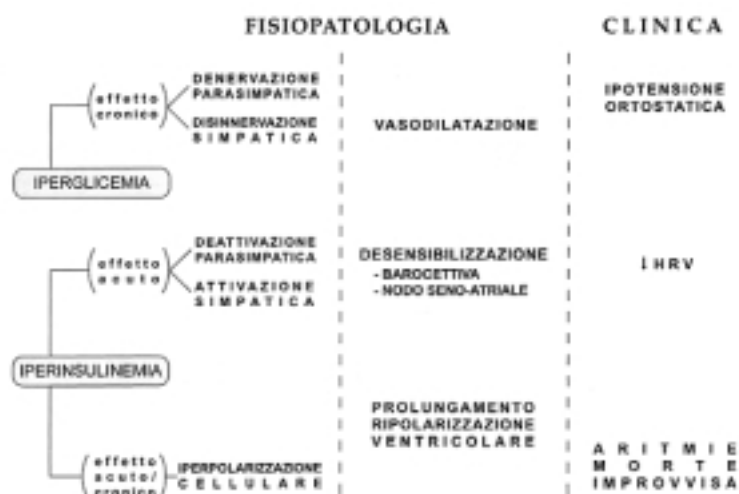


Figura 2. Sintesi dei meccanismi patogenetici della disautonomia cardiovascolare diabetica. L'iperglicemia e l'iperinsulinemia agiscono sul sistema nervoso autonomo, sui barocettori e direttamente sulle cellule bersaglio cardiache e vascolari. HRV = variabilità della frequenza cardiaca.

Conclusioni

L'iperinsulinemia, accanto all'iperglicemia, ha un ruolo centrale, in via di chiarificazione, nel determinare una compromissione prima funzionale poi organica nel sistema di controllo del cuore e del circolo nei pazienti diabetici. Questa alterazione tocca sia gli effettori (le cellule del nodo del seno e i cardiomiociti, oltre che le cellule muscolari lisce vascolari) che i centri di controllo (per un'azione diretta sul sistema nervoso centrale ed autonomo) che il sistema di "feedback" barocettivo (Fig. 2).

La neuropatia autonoma diabetica per il suo impatto epidemiologico sulla qualità e sulla speranza di vita del paziente implica la necessità di uno screening sistematico, una caratterizzazione precoce con metodiche sensibili e standardizzate, la necessità di sviluppo di nuove prospettive diagnostico-terapeutiche mirate a rallentarne e per quanto possibile contrastarne l'evoluzione.

Ringraziamenti

Ringrazio Claudio Passino per la collaborazione diurna di cui anche questo contributo si giova, Ele Ferrannini che ha indicato la strada per il comune lavoro sul ruolo dell'insulina nella disautonomia nelle insulino-resistenze, Silvia Lenzi per il contributo critico alla stesura del manoscritto, Marco Salvadori e Luca Serasini per la preparazione delle figure.

Riassunto

L'iperinsulinemia giuoca un ruolo fondamentale in associazione all'iperglicemia nel determinare la patogenesi del danno a carico del sistema nervoso autonomo nei pazienti con diabete mellito, contribuendo ad al-

terare anche la sensibilità alla modulazione neuromonale delle cellule cardiache e muscolari lisce vascolari, oltre che dei barocettori. Ciò è all'origine dei reperti clinici che caratterizzano la disautonomia cardiovascolare nei diabetici, i cui meccanismi e caratteristiche sono discussi insieme con gli indici diagnostici e prognostici e gli approcci terapeutici possibili.

Parole chiave: Diabete; Insulina; Iperinsulinemia; Sistema nervoso autonomo; Variabilità della frequenza cardiaca.

Bibliografia

1. Muscelli E, Emdin M, Natali A, et al. Autonomic and hemodynamic responses to insulin in lean and obese humans. *J Clin Endocrinol Metab* 1998; 83: 2084-90.
2. Ferrannini E, Galvan AQ, Gastaldelli A, et al. Insulin: new roles for an ancient hormone. *Eur J Clin Invest* 1999; 29: 842-52.
3. Gastaldelli A, Emdin M, Conforti F, Camastra S, Ferrannini E. Insulin prolongs the QTc interval in humans. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2000; 279: R2022-R2025.
4. Beck-Nielsen H. General characteristics of the insulin resistance syndrome. Prevalence and heritability. European Group of the Study of Insulin Resistance (EGIR). *Drugs* 1999; 58 (Suppl 1): 7-10.
5. Emdin M, Gastaldelli A, Muscelli E, et al. Hyperinsulinemia and autonomic nervous system dysfunction in obesity: effects of weight loss. *Circulation* 2001; 103: 513-9.
6. DeFronzo RA, Tobin JD, Andres R. Glucose clamp technique: a method for quantifying insulin secretion and resistance. *Am J Physiol* 1979; 237: E214-E233.
7. Zierler K. Effect of insulin on membrane potential and potassium content of rat muscle. *Am J Physiol* 1959; 197: 515-23.
8. Scherrer U, Sartori C. Insulin as a vascular and sympathoexcitatory hormone. Implications for blood pressure regulation, insulin sensitivity, and cardiovascular morbidity. *Circulation* 1997; 96: 4104-13.

9. Steinberg HO, Brechtel G, Johnson A, Fineberg N, Baron AD. Insulin-mediated skeletal muscle vasodilation is nitric oxide dependent. A novel action of insulin to increase nitric oxide release. *J Clin Invest* 1994; 94: 1172-9.
10. Scherrer U, Randin D, Vollenweider P, Vollenweider L, Nicod P. Nitric oxide release accounts for insulin's vascular effects in humans. *J Clin Invest* 1994; 94: 2511-5.
11. Sasso FC, Carbonara O, Cozzolino D, et al. Effects of insulin-glucose infusion on left ventricular function at rest and during dynamic exercise in healthy subjects and noninsulin-dependent diabetic patients: a radionuclide ventriculographic study. *J Am Coll Cardiol* 2000; 36: 219-26.
12. Schwartz MW, Figlewicz DP, Baskin DB, Woods SC, Porte D Jr. Insulin in the brain: a hormonal regulator of energy balance. *Endocr Rev* 1992; 13: 81-113.
13. Davis SN, Colburn C, Dobbins R, et al. Evidence that the brain of the conscious dog is insulin sensitive. *J Clin Invest* 1995; 95: 593-602.
14. Berne C, Fagius J, Pollare T, Hjemdahl P. The sympathetic response to euglycaemic hyperinsulinaemia. Evidence from microelectrode nerve recordings in healthy subjects. *Diabetologia* 1992; 3: 873-9.
15. Gastaldelli A, Mammoliti R, Muscelli E, et al. Linear and nonlinear properties of heart rate variability: influence of obesity. *Ann NY Acad Sci* 1999; 879: 249-54.
16. Heesch CM, Abboud FM, Thames MD. Acute resetting of carotid sinus baroreceptors. II. Possible involvement of electrogenic Na⁺ pump. *Am J Physiol* 1984; 247: H833-H839.
17. Grassi G, Seravalle G, Cattaneo BM, et al. Sympathetic activation in obese normotensive subjects. *Hypertension* 1995; 25: 560-3.
18. Pyorala M, Miettinen H, Laakso M, Pyorala K. Hyperinsulinemia predicts coronary heart disease risk in healthy middle-aged men: the 22-year follow-up results of the Helsinki Policemen Study. *Circulation* 1998; 98: 398-404.
19. Bao W, Srinivasan SR, Berenson GS. Persistent elevation of plasma insulin levels is associated with increased cardiovascular risk in children and young adults. The Bogalusa Heart Study. *Circulation* 1996; 93: 54-9.
20. DeFronzo RA. Pathogenesis of type 2 diabetes mellitus: a balanced overview. *Diabetologia* 1992; 35: 389-97.
21. Emdin M, Passino C. La neuropatia diabetica. In: Picano E, Ferrannini E, eds. *Cuore e diabete*. Quaderni del CNR. Pisa: Primula, 1999: 74-92.
22. Boulton AJ, Malik RA. Diabetic neuropathy. *Med Clin North Am* 1998; 82: 909-29.
23. The Diabetes Control and Complication Trial (DCCT) Research Group. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of neuropathy. *Ann Intern Med* 1995; 122: 561-8.
24. Malik R. The pathology of human diabetic neuropathy. *Diabetes* 1997; 46 (Suppl 2): S50-S59.
25. Schramm E, Wagner M, Nellessen U, Inselmann G. Ultrastructural changes of human cardiac atrial nerve endings in diabetes mellitus. *Eur J Clin Invest* 2000; 30: 311-6.
26. Ewing DJ, Campbell IW, Clarke BF. The natural history of diabetic autonomic neuropathy. *QJM* 1980; 75: 95-108.
27. Bernardi L. Clinical evaluation of arterial baroreflex activity in diabetes. *Diabetes Nutr Metab* 2000; 13: 331-40.
28. Endo A, Kinugawa T, Ogino K, et al. Cardiac and plasma catecholamine responses to exercise in patients with type 2 diabetes: prognostic implications for cardiac-cerebrovascular events. *Am J Med Sci* 2000; 320: 24-30.
29. Granados G, Garay-Sevilla ME, Malacara JM, Wrobel-Zasada K, Rivera-Cisneros A. Plasma epinephrine and norepinephrine response to stimuli in autonomic neuropathy of type 2 diabetes mellitus. *Acta Diabetol* 2000; 37: 55-60.
30. Aronson D. Impaired modulation of circadian rhythms in patients with diabetes mellitus: a risk factor for cardiac thrombotic events? *Chronobiol Int* 2000; 18: 109-21.
31. Singh JP, Larson MG, O'Donnell CJ, et al. Association of hyperglycemia with reduced heart rate variability (the Framingham Heart Study). *Am J Cardiol* 2000; 86: 309-12.
32. Liao D, Cai J, Brancati FL, et al. Association of vagal tone with serum insulin, glucose, and diabetes mellitus. The ARIC Study. *Diabetes Res Clin Pract* 1995; 30: 211-21.
33. Massin MM, Derkenne B, Tallsund M, et al. Cardiac autonomic dysfunction in diabetic children. *Diabetes Care* 1999; 22: 1845-50.
34. Bernardi L, Rossi M, Leuzzi S, et al. Reduction of 0.1 Hz microcirculatory fluctuations as evidence of sympathetic dysfunction in insulin-dependent diabetes. *Cardiovasc Res* 1997; 34: 185-91.
35. Stevens MJ, Dayanikli F, Raffel DM, et al. Scintigraphic assessment of regionalized defects in myocardial sympathetic innervation and blood flow regulation in diabetic patients with autonomic neuropathy. *J Am Coll Cardiol* 1998; 31: 1575-84.
36. Langer A, Freeman MR, Josse RG, Armstrong PW. Metaiodobenzylguanidine imaging in diabetes mellitus: assessment of cardiac sympathetic denervation and its relation to autonomic dysfunction and silent myocardial ischemia. *J Am Coll Cardiol* 1995; 25: 610-8.
37. Spallone V, Menzinger. Diagnosis of cardiovascular autonomic neuropathy in diabetes. *Diabetes* 1997; 46: S67-S76.
38. Bernardi L, Ricordi L, Lazzari P, et al. Impaired circadian modulation of sympathovagal activity in diabetes. A possible explanation for altered temporal onset of cardiovascular disease. *Circulation* 1992; 86: 1443-52.
39. Ewing DJ, Martyn CN, Young RJ, Clarke BF. The value of cardiovascular autonomic function tests: ten year experience in diabetes. *Diabetes Care* 1985; 8: 491-8.
40. Weston PJ, James MA, Panerai RB, McNally PG, Potter JF, Thurston H. Evidence of defective cardiovascular regulation in insulin-dependent diabetic patients without clinical autonomic dysfunction. *Diabetes Res Clin Pract* 1998; 42: 141-8.
41. Ducher M, Cerutti C, Gustin MP, et al. Noninvasive exploration of cardiac autonomic neuropathy. Four reliable methods for diabetes? *Diabetes Care* 1999; 22: 388-93.
42. May O, Arildsen H. Assessing cardiovascular autonomic neuropathy in diabetes mellitus: how many tests to use? *J Diabet Complications* 2000; 14: 7-12.
43. Karamitsos DT, Didangelos TP, Athyros VG, Kontopoulos AG. The natural history of recently diagnosed autonomic neuropathy over a period of 2 years. *Diabetes Res Clin Pract* 1998; 42: 55-63.
44. Reichard P, Jensen-Urstad K, Ericsson M, Jensen-Urstad M, Lindblad LE. Autonomic neuropathy: a complication less pronounced in patients with type 1 diabetes mellitus who have lower blood glucose levels. *Diabet Med* 2000; 17: 860-6.
45. Schouten EG, Dekker JM, Meppelink P, et al. QT interval prolongation predicts cardiovascular mortality in an apparent healthy population. *Circulation* 1991; 84: 1516-23.
46. Dekker JM, Feskens EJ, Schouten EG, et al. QTc duration is associated with levels of insulin and glucose intolerance. The Zutphen Elderly Study. *Diabetes* 1996; 45: 376-80.
47. Kahan JK, Sisson JC, Vinik AI. QT interval prolongation and sudden cardiac death in diabetic autonomic neuropathy. *J Clin Endocrinol Metab* 1987; 64: 751-4.
48. Naas AA, Davidson NC, Thompson C, et al. QT and QTc dispersion are accurate predictors of cardiac death in newly diagnosed non-insulin-dependent diabetes: cohort study. *BMJ* 1998; 316: 745-6.

49. Oka H, Mochio S, Sato K, Sato H, Katayama K. Prolongation of QTc interval and autonomic nervous dysfunction in diabetic patients. *Diabetes Res Clin Pract* 1996; 31: 63-70.
50. Murata K, Sumida Y, Murashima S, et al. A novel method for the assessment of autonomic neuropathy in type 2 diabetic patients: a comparative evaluation of ¹²³I-MIBG myocardial scintigraphy and power spectral analysis of heart rate variability. *Diabet Med* 1996; 13: 266-72.
51. Schnell O, Muhr D, Dresel S, Weiss M, Haslbeck M, Standl E. Reduced ¹²³I-metaiodobenzylguanidine uptake in newly diagnosed IDDM patients. *Diabetes* 1996; 45: 1-5.
52. Allmans KC, Stevens MJ, Wieland DM, et al. Noninvasive assessment of cardiac diabetic neuropathy by carbon-11 hydroxyephedrine and positron-emission tomography. *J Am Coll Cardiol* 1993; 22: 1425-32.
53. UK Prospective Diabetes Study Group. Effect of intensive blood glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes. *Lancet* 1999; 352: 854-65.
54. Stevens MJ, Raffel DM, Allman KC, Schwaiger M, Wieland DM. Regression and progression of cardiac sympathetic dysinnervation complicating diabetes: an assessment by C-11 hydroxyephedrine and positron emission tomography. *Metabolism* 1999; 48: 92-101.
55. Burger AJ, Weinrauch LA, D'Elia JA, Aronson D. Effect of glycemic control on heart rate variability in type I diabetic patients with cardiac autonomic neuropathy. *Am J Cardiol* 1999; 84: 687-91.
56. Howorka K, Pumprla J, Haber P, Koller-Strametz J, Mondrzyk J, Schabmann A. Effects of physical training on heart rate variability in diabetic patients with various degrees of cardiovascular autonomic neuropathy. *Cardiovasc Res* 1997; 34: 206-14.
57. Malik RA. Can diabetic neuropathy be prevented by angiotensin-converting enzyme inhibitors? *Ann Med* 2000; 32: 1-5.
58. Boulton AJM. New treatments for diabetic neuropathy. *Curr Opin Endocrinol Diabetes* 1996; 3: 330-4.
59. Younis N, Burnham P, Patwala A, Weston PJ, Vora JP. Beta-blocker prescribing differences in patients with and without diabetes following a first myocardial infarction. *Diabet Med* 2001; 18: 159-61.