
Σακχαρώδης διαβήτης και κεντρικό νευρικό σύστημα

Στρογγυλή Τράπεζα

Συντονιστής
Γ.Γ. Γιώβος

Συμμετέχουν
Τ. Μούσλεχ, Κ. Καζάκος, Β. Λιμενόπουλος

Εισαγωγή

Ο ρόλος του νευρικού συστήματος στην πρόσληψη και χρησιμοποίηση της ενέργειας αποτελεί αντικείμενο ιδιαίτερου ενδιαφέροντος τις τελευταίες δεκαετίες. Όπως ήταν αναμενόμενο, ο σακχαρώδης διαβήτης και η παχυσαρκία που αποτελούν παθογενετικά προβλήματα ενεργειακής απορρύθμισης βρέθηκαν νωρίς στο επίκεντρο επισταμένων μελετών.

Σημαντική συμβολή στην κατανόηση του μηχανισμού των διαταραχών αυτών προσέφερε η μελέτη των συνθηκών μεταφοράς των κυκλοφορούντων θρεπτικών ουσιών δια μέσου του αιμοεγκεφαλικού φραγμού και η επίδρασή τους στον εγκεφαλικό μεταβολισμό των μονοαμινών, της ακετυλχολίνης, της καρνοσίνης και των νουκλεοτιδίων.

Παράλληλα, έγινε αντιληπτό ότι πολλά πεπτίδια και πρωτεΐνες επιδρούν στον εγκέφαλο μέσω των περικοιλιακών περιοχών που στερούνται αιμοεγκεφαλικού φραγμού ή με δέσμευση στην ενδοθηλιακή πλευρά των τριχοειδών του φραγμού από όπου ασκούν δράση.

Με τους δρόμους αυτούς φθάνει στο ΚΝΣ

και η ινσουλίνη και ασκεί σημαντικές για τον μεταβολισμό δράσεις, μόνη ή σε συνεργασία με άλλους παράγοντες. Με την χρήση ραδιοαυτογραφικών μεθόδων βρέθηκε ότι τα περικοιλιακά όργανα του εγκεφάλου αποτελούν στόχο πολλών πεπτιδικών ορμονών και βέβαια και της ινσουλίνης. Στην περιοχή του τοξοειδή πυρήνα και του μέσου επάρματος του υποθαλάμου, η ινσουλίνη συνδέεται με υποδεκτικά νευρικά πέρατα μεταβάλλοντας την ηλεκτρική δραστηριότητα επιλεγμένων υποθαλαμικών νευρικών κυκλωμάτων σε επίπεδο συναπτικής μετάδοσης. Η ενεργοποίηση φυγοκέντρων κυκλωμάτων συμπληρώνει τους τοπικούς μηχανισμούς ρύθμισης της παγκρεατικής ινσουλίνης και απαρτίζει συνολική μονάδα μεταβολικού συντονισμού. Αυξημένη δέσμευση ινσουλίνης βρέθηκε και σε άλλα περικοιλιακά όργανα όπως το υποψαλιδικό όργανο, η εσχάτη πτέρυγα κ.α. Οι περιοχές αυτές παρουσιάζουν έκδηλη λειτουργική διαφοροποίηση ρυθμίζοντας διάφορες λειτουργίες.

Η ανακάλυψη του νευροπεπτιδίου Υ (NPY) ως ενός βασικού παράγοντα πρόληψης τροφής και ο καθορισμός του ρόλου του παρακοιλιακού

πυρήνα, ως βασικής περιοχής σύνδεσης των νευρώνων του ΝΡΥ με την κυκλοφορούσα ινσουλίνη διέγραψε την αρνητική παλλίνδρομη συσχέτιση μεταξύ των επιπέδων της ινσουλίνης στο ΚΝΣ και της έκλυσης του ΝΡΥ. Η αντίληψη της πληροφόρησης του ΚΝΣ με χημική ή ηλεκτρική μορφή για την κατάσταση της μάζας του λιπώδους ιστού είναι αρκετά παλιά (Gasnier-Mayer) και οδήγησε στην ανακάλυψη της λεπτίνης που φαίνεται ότι μερικά τουλάχιστον ευθύνεται για την αναστολή της πρόληψης τροφής όταν τα αποθέματα του λίπους είναι αυξημένα. Με τον τρόπο αυτό διαμορφώνεται σταδιακά ένα νέο μοντέλο ενεργειακής ομοιόστασης η διαταραχή του οποίου μπορεί να οδηγεί ή να επιδεινώνει καταστάσεις όπως ο Σ.Δ. και η παχυσαρκία. Πειραματικές μελέτες καταστροφής υποθαλαμικών πυρήνων έδειξαν την σχέση τους με υπερφαγικά και ανορεκτικά σύνδρομα και κατέδειξαν το γεγονός ότι παθολογικές διαταραχές των αξόνων αυτών μπορούν κάλλιστα να οδηγήσουν σε μεταβολικά σύνδρομα του τύπου του Σ.Δ. Από την άλλη πλευρά, έχει επίσης δείχθει ότι τα μεταβολικά νοσήματα προκαλούν σειρά παθολογικών, μεταβολών στην λειτουργία του ΚΝΣ οι οποίες εκδηλώνονται με πληθώρα κλινικών συνδρόμων ποικίλης βαρύτητας που κυμαίνονται από απλή νευροπάθεια έως βαρέα οργανικά σύνδρομα.

Στην παρούσα στρογγύλη τράπεζα θα προσπαθήσουμε να δώσουμε ένα περίγραμμα των σχέσεων του σακχαρώδη διαβήτη με το ΚΝΣ τόσο από πλευράς αιτιο-παθογενετικής συσχέτισης των δύο νόσων όσο και από πλευράς επιπτώσεων του μεταβολικού συνδρόμου στην λειτουργία του κεντρικού και περιφερικού ΝΣ.

Κεντρικοί μηχανισμοί ενεργειακής ρύθμισης στον σακχαρώδη διαβήτη

Γζάντ Μούσλεχ

Είναι γνωστό ότι, οι διαταραχές που χαρακτηρίζουν το διαβητικό σύνδρομο είναι η υπεργλυκαιμία, η διαταραχή έκκρισης ινσουλίνης, η ινσουλινοαντίσταση και η παχυσαρκία. Αρκετές μελέτες προσπάθησαν να συσχετίσουν αυτές τις διαταραχές με νευροενδοκρινικούς παράγοντες του ΚΝΣ. Εξ' άλλου η πιθανότητα συμμετοχής του ΚΝΣ στη ρύθμιση των επιπέδων της γλυκόζης στο αίμα είχε παρατηρηθεί από 1850 με το πείραμα του Claude Bernard όπου διαπίστωσε ότι η εισαγωγή μεταλλικού καθετήρα στον προμήκη μυελό ενός κουνελιού προκάλεσε υπεργλυ-

καιμία και γλυκοζουρία¹. Η υπόθεση αυτή εγκαταλήφθηκε μετά από την ανακάλυψη των νησιδίων του παγκρέατος.

Η ρύθμιση της λήψης τροφής

Έχει διαπιστωθεί ότι η λήψη τροφής ελέγχεται στην πλειονότητα της από τον υποθάλαμο, σε συνεργασία τόσο με εγκεφαλικές όσο και με εξωεγκεφαλικές περιοχές καθώς επίσης και από περιβαλλοντολογικούς παράγοντες. Ο έσω κοιλιακός υποθάλαμος θεωρείται το κέντρο του κορεσμού και η διέγερσή του προκαλεί την διακοπή λήψης τροφής, ενώ η καταστροφή του οδηγεί σε υπερφαγία και παχυσαρκία². Αντίθετα η πλάγια υποθαλαμική περιοχή θεωρείται το κέντρο της όρεξης και η διέγερσή της προκαλεί υπερφαγία, ενώ η καταστροφή της οδηγεί σε αφαγία και απώλεια βάρους³. Οι δύο περιοχές αυτές του υποθαλάμου δεν έχουν άμεση συνεργασία μεταξύ τους και έτσι δεν μπορούν να ελέγχουν πλήρως την λήψη τροφής⁴. Φαίνεται όμως ότι λαμβάνουν εντολές και από άλλες περιοχές του ΚΝΣ, όπως ο έσω ραχιαίος πυρήνας του υποθαλάμου⁵ ο υπερχιασματικός⁶ και ο παρακοιλιακός πυρήνας⁷ που φαίνεται ότι ελέγχουν την λήψη τροφής με κερκάδιο ρυθμό.

Οι μηχανισμοί που ελέγχουν την λήψη τροφής μπορεί να έχουν σχέση με το έντερο, την απορρόφηση της γλυκόζης αλλά και με άλλες ουσίες του ΚΝΣ όπως οι νευροδιαβιβαστές. Έχει διαπιστωθεί πειραματικά ότι αρκετοί νευροδιαβιβαστές επηρεάζουν τη λήψη τροφής όταν χορηγηθούν κεντρικά. Η αδρεαλίνη⁸, η σεροτονίνη⁹, η ντοπαμίνη¹⁰ και η ινσουλίνη¹¹ ελαττώνουν την λήψη τροφής. Αντίθετα η νοραδρεαλίνη^{8,9} η Β-ενδορφίνη¹², το νευροπεπτίδιο-Υ(NPY)¹³, και η αυξητική ορμόνη¹⁴ την διεγείρουν.

Ενεργειακή κατανάλωση και ΚΣΝ

Η κατανάλωση ενέργειας επιτυγχάνεται με τον βασικό μεταβολισμό και την σωματική άσκηση. Ο ρυθμός κατανάλωσης είναι ανάλογα με τις ανάγκες του σώματος όπως η διαίτα και η έκθεση στο ψύχος. Ο λιπώδης ιστός που παίζει σπουδαίο ρόλο στην θερμογένεση, διαγείρεται από το συμπαθητικό και τις κατεχολαμίνες μέσω Β₃ υποδοχέων. Η δραστηριότητα του λιπώδους ιστού ελέγχεται κεντρικά από τον εσωκοιλιακό πυρήνα του υποθαλάμου, την πλάγια υποθαλαμική περιοχή και τον παρακοιλιακό πυρήνα. Η διέγερση του εσωκοιλιακού πυρήνα προκαλεί αύξη-

ση της θερμογένεσης^{15,16}. Ενώ η διέγερση της πλάγιας υποθαλαμικής περιοχής ελαττώνει τη δραστηριότητα του λιπώδους ιστού με αποτέλεσμα τη μείωση της θερμογένεσης¹⁷.

Νευροενδοκρινική ρύθμιση της ομοιόστασης της γλυκόζης

Έχουν βρεθεί νευρώνες ευαίσθητοι στην γλυκόζη στον εσωκοιλιακό πυρήνα, στην πλάγια υποθαλαμική περιοχή και στον υπερχιασματικό πυρήνα και έτσι φαίνεται ότι ο υποθάλαμος εμπλέκεται στη ρύθμιση της γλυκόζης. Η διέγερση του εσωκοιλιακού πυρήνα του υποθαλάμου προκαλεί αύξηση των επιπέδων της γλυκόζης του γλουκαγόνου και της ινσουλίνης¹⁸ μέσω διέγερσης του συμπαθητικού. Ενώ η διέγερση της πλάγιας υποθαλαμικής περιοχής προκαλεί αύξηση της δραστηριότητας του παρασυμπαθητικού και οδηγεί σε ελάττωση των επιπέδων της γλυκόζης¹⁹. Φαίνεται λοιπόν ότι οι δύο περιοχές αυτές του υποθαλάμου έχουν ανταγωνιστική δράση στα επίπεδα της γλυκόζης και η δράση αυτή γίνεται μέσω του αυτόνομου νευρικού συστήματος.

Ο ρόλος των νευροδιαβιβαστών στην ομοιόσταση της γλυκόζης

Διάφορες ουσίες επηρεάζουν την έκκριση των νησίδων του παγκρέατος όταν χορηγούνται στον υποθάλαμο ή στην τρίτη κοιλία. Η κεντρική οδός που επηρεάζει την έκκριση αυτή είναι άγνωστη. Πιστεύεται ότι γίνεται μέσω του αυτόνομου νευρικού συστήματος²⁰⁻²³.

Διαταραχές των νευροδιαβιβαστών στην παχυσαρκία και στον Διαβήτη

Διάφορες διαταραχές των νευροδιαβιβαστών έχουν παρατηρηθεί σε ζωικά μοντέλα παχυσαρκίας και Διαβήτη²⁴⁻²⁷. Όμως η σημασία τους παραμένει άγνωστη διότι πρώτον οι μεταβολές αυτές συμβαίνουν σε ορισμένες περιοχές του εγκεφάλου και δεν έχουν προσδιοριστεί σε ολόκληρο τον εγκέφαλο, δεύτερον οι φυσιολογικές επιδράσεις των μεταβολών αυτών είναι άγνωστες και τρίτον δεν είναι γνωστό εάν οι μεταβολές αυτές οφείλονται σε πρωτοπαθή ανεπάρκεια ή δευτεροπαθή απάντηση στην υπερφαγία που χαρακτηρίζει αυτές τις καταστάσεις.

Ο ρόλος του ΚΝΣ στην παθογένεια του Σακχαρώδη Διαβήτη

Όπως είναι γνωστό η παχυσαρκία είναι ο σημαντικότερος αιτιολογικός παράγοντας στην παθογένεια του μη ινσουλινοεξαρτώμενου Σακ-

χαρώδη Διαβήτη. Δεν είναι όμως εξακριβωμένο εάν η παχυσαρκία οφείλεται σε ελάττωση της ενεργειακής κατανάλωσης ή στην αύξηση λήψης τροφής (υπερφαγία). Αναμφίβολα η ενεργειακή κατανάλωση είναι λιγότερο σημαντική, παρ' όλο που υπάρχουν αρκετές ενδείξεις για τη συμμετοχή του ΚΝΣ μέσω του αυτόνομου νευρικού συστήματος στην ρύθμιση της ενεργειακής κατανάλωσης.

Η υπερφαγία είναι κυριότερη αιτία ενεργειακής συσσώρευσης στην ανθρώπινη παχυσαρκία. Έχει διαπιστωθεί ότι τα παχύσαρκα άτομα προσλαμβάνουν 20% περισσότερες θερμίδες από τα αδύνατα²⁸. Η υπερφαγία πιθανόν να οφείλεται στην ανεπάρκεια των μηχανισμών του κορεσμού, σε ανεπάρκεια της αντίληψης του βάρους (set point) σε κοινωνικούς και μορφωτικούς παράγοντες του δυτικού κόσμου και τέλος στις διατροφικές συνήθειες (γευστικό φαγητό). Υπάρχουν αρκετές ενδείξεις ότι οι τροφές αυτές περιέχουν ουσίες που η δράση τους είναι παρόμοια με τα οπιοειδή πεπτίδια (εξωφρίνες), που πιθανόν να επηρεάζουν το αίσθημα του κορεσμού^{29,30}.

Νέα δεδομένα

Τα τελευταία δύο χρόνια έχουν ανακοινωθεί σημαντικά νέα δεδομένα σχετικά με τους μηχανισμούς ενεργειακής ρύθμισης, τα σπουδαιότερα από αυτά είναι η ανακάλυψη της λεπτίνης, ο σχετικός ρόλος της ινσουλίνης και του νευροπεπτιδίου Y (NPY) στο ΚΝΣ.

Η λεπτίνη είναι μία ορμόνη που παράγεται αποκλειστικά στο λιπώδη ιστό και αποτελεί το πρωτεϊνικό προϊόν του γονιδίου της παχυσαρκίας (ob), τερματίζοντας έτσι τις προηγούμενες απόψεις σύμφωνα με τις οποίες ο λιπώδης ιστός εθεωρείτο παθητικός. Η λεπτίνη μετά την σύνθεσή της κυκλοφορεί στο αίμα και μέσω αυτού φτάνει στο τελικό της στόχο, τον υποδοχέα της, ο οποίος εντοπίστηκε στον τοξοειδή πυρήνα του υποθαλάμου. Ο κύριος ρόλος της λεπτίνης είναι η ρύθμιση της μάζας του λίπους και κατά συνέπεια του σωματικού βάρους. Ο ρόλος αυτός επιτυγχάνεται με πολύπλοκους μηχανισμούς που δεν έχουν εξακριβωθεί πλήρως επί του παρόντος.

Το νευροπεπτίδιο Y (NPY) απομονώθηκε το 1982 από τον Tatamoto από το έντερο χοίρων και από εκχυλίσματα εγκεφάλων³². Είναι πολυπεπτίδιο με 36 αμινοξέα, που εμφανίζει σημαντική ομοιότητα με εκείνη του παγκρεατικού πολυπεπτιδίου. Όπως όλοι οι «κλασικοί» νευροδιαβιβαστές, το NPY μπορεί να εμφανίζει μεγάλη ποικι-

λία δράσεων σε περιφερικούς και κεντρικούς στόχους που σε κάθε περίπτωση προφανώς δρα σε ειδικούς υποδοχείς. Έχουν αναγνωριστεί δύο διαφορετικοί τύποι υποδοχέων (Y_1 - Y_2)³³. Το NPY εντοπίστηκε σε διάφορες περιοχές, τόσο κεντρικά όσο και περιφερικά. Η περιοχή με τις υψηλότερες συγκεντρώσεις είναι ο υποθάλαμος και ειδικότερα ο παρακοιλιακός και ο τοξοειδής πυρήνας. Υψηλά επίπεδα NPY αναβρίσκονται επίσης στο μέσο ραχιαίο, πρόσθιο και υπερασιαματικό πυρήνα.

Αν και ο φυσιολογικός ρόλος του NPY στο κεντρικό και περιφερικό νευρικό σύστημα δεν έχει προσδιοριστεί ακόμα, φαίνεται ότι λόγω της ευρείας κατανομής του στον οργανισμό ρυθμίζει πολλές φυσιολογικές λειτουργίες. Αυτές περιλαμβάνουν τον καρδιαγγειακό³⁴, την νεφρική³⁵ και την νευροενδοκρινική λειτουργία. Θεωρείται το ισχυρότερο διεγερτικό της όρεξης που έχει ανακαλυφθεί μέχρι σήμερα, εμπλέκοντας έτσι στην ρύθμιση της λήψης τροφής και συνεπώς στους μηχανισμούς ενεργειακής ομοιόστασης. Το NPY διεγείρει επιλεκτικά την λήψη υδατανθράκων³⁶ και γίνεται ισχυρότερο όταν ελαττωθούν τα αποθέματα ενέργειας, όπως στην ασιτία. Αυξάνει τη χρησιμοποίηση υδατανθράκων και τη λιπογένεση, αυξάνοντας με αυτόν τον τρόπο την εναπόθεση του λίπους και κατά συνέπεια του βάρους του σώματος. Επίσης προάγει την αποθήκευση του λίπους, ενώ συγχρόνως ελαττώνει τη θερμογένεση. Τέλος μειώνει την κατανάλωση ενέργειας μέσω του συμπαθητικού.

Σακχαρώδης διαβήτης

Τα τελευταία χρόνια αρκετές μελέτες είχαν σαν στόχο τη διερεύνηση των αλληλοεπιδράσεων αυτών των παραγόντων σχετικά με την ενεργειακή ρύθμιση και στην πιθανή συμμετοχή τους στην παθογένεια του Σακχαρώδη Διαβήτη προτείνοντας διάφορα μοντέλα. Φαίνεται ότι η λεπτίνη και η ινσουλίνη, που εκκρίνονται από το λιπώδη ιστό και το πάγκρεας αντίστοιχα, επιδρούν αρνητικά στην έκκριση του NPY επηρεάζοντας έτσι την λήψη τροφής και την κατανάλωση ενέργειας. Η ενδοεγκεφαλική χορήγηση της λεπτίνης προκαλεί ελάττωση των επιπέδων του NPY στον παρακοιλιακό, τοξοειδή και μέσο ραχιαίο πυρήνα του υποθαλάμου. Από την άλλη πλευρά η χορήγηση NPY προκαλεί υπερφαγία και αύξηση του βάρους σώματος³⁷. Συμπερασματικά η λεπτίνη δρα κεντρικά ελαττώνοντας τη λήψη τροφής και αυξάνει τη δραστηριότητα του λι-

πώδους ιστού μέσω καταστολής του NPY στον τοξοειδή πυρήνα. Σε άλλη μελέτη³⁸, διαπιστώθηκε ότι στα ποντίκια που προκλήθηκε διαβήτης με στρεπτοζοτοκίνη, παρατηρήθηκε αύξηση των επιπέδων του NPY στον τοξοειδή και παρακοιλιακό πυρήνα, στην μεσαία περιοπτική περιοχή και στο μέσο έπαρμα τρεις εβδομάδες από την πρόκληση του διαβήτη. Επίσης διαπιστώθηκε ότι με την αύξηση του NPY υπήρξε αύξηση της λήψης τροφής και ελάττωση του βάρους σώματος. Συμπεραίνοντας ότι η παράδοξος υπερφαγία και η απώλεια βάρους που παρατηρείται στους διαβητικούς με ελαττωμένα επίπεδα ινσουλίνης, οφείλονται στην υπερέκκριση του NPY από τον υποθάλαμο και στην υποϊνσουλιναιμία αντίστοιχα.

Με αυτά τα δεδομένα φαίνεται ότι η υπερφαγία που παρατηρείται τόσο στους μη ρυθμιζόμενους υποϊνσουλιναιμικούς διαβητικούς, όσο και στους παχύσαρκους μη διαβητικούς, που έχουν γενετική έλλειψη ή δράση της λεπτίνης, αλλά φυσιολογικά επίπεδα ινσουλίνης, οφείλεται στην υπερέκκριση του NPY, που αναστέλλει επίσης τη δραστηριότητα του συμπαθητικού στον λιπώδη ιστό. Η σημαντική διαφορά μεταξύ ανεπάρκειας ινσουλίνης και λεπτίνης έγκειται στο γεγονός ότι οι προσλαμβανόμενες θερμίδες δεν μπορούν να αποθηκευτούν σαν λίπος χωρίς την παρουσία της ινσουλίνης. Έτσι στην παχυσαρκία παρατηρείται υπερφαγία και αύξηση του βάρους, αντίθετα στον Σακχαρώδη Διαβήτη με έλλειψη ινσουλίνης παρατηρείται υπερφαγία και απώλεια βάρους. Αυτό οφείλεται στο γεγονός ότι πρώτον: Η σύνθεση της λιποπρωτεϊνικής λιπάσης που είναι απαραίτητη για την πρόσληψη των τριγλυκεριδίων στον λιπώδη ιστό απαιτεί την παρουσία της ινσουλίνης και δεύτερον: Η ανεπάρκεια της ινσουλίνης διεγείρει την λιπόλυση από το αποθηκευμένο λίπος³⁹.

Μελλοντικές κατευθύνσεις

Χρειάζεται περαιτέρω έρευνα σε διάφορες ζωτικές περιοχές του ΚΝΣ με σκοπό να διαπιστωθεί⁴⁰.

1. Πώς το ΚΝΣ ρυθμίζει τον μεταβολισμό της γλυκόζης τόσο σε φυσιολογικές όσο και σε παθολογικές καταστάσεις;
2. Ποιός είναι ο κεντρικός ρόλος της ινσουλίνης στην ενεργειακή ρύθμιση;
3. Ο ρόλος της λεπτίνης στους περιφερικούς ιστούς.
4. Ποιοί παράγοντες συμμετέχουν στην παραγωγή και έκκριση της λεπτίνης από τον λιπώδη

ιστό (ινσουλίνη);

5. Η λειτουργία και η κατανομή των διαφόρων τύπων υποδοχέων της λεπτίνης, ιδιαίτερα στους περιφερικούς ιστούς.

6. Ο φυσιολογικός ρόλος του υποθαλάμου και των περιφερικών ιστών (σύστημα ελέγχου) επάνω στην λεπτίνη.

Η έρευνα και προσπάθεια συνεχίζεται για την συνολική κατανόηση των πολύπλοκων αυτών αλληλοεπιδράσεων, με την ελπίδα ότι θα δημιουργήσει ένα καλύτερο αύριο για τους διαβητικούς ασθενείς.

Βιβλιογραφία

- Bernard C. *Lecons de Physiologie Experimentale Appliquee a la Medecine*, vol 1. Paris: Bailliere, 1855: 296-313.
- Hetherington AW, Ranson SW. The spontaneous activity and food intake of rats with hyperthalamic lesions. *Am J Physiol* 1942; 136: 609-617.
- Anand BK, Brobeck JR. Localisation of a feeding center in the hypothalamus of the rat. *Proc Soc Exp Biol Med* 1951; 77: 323-4.
- Grossman SP. Role of the hypothalamus in the regulation of food and water intake. *Psychol Rev* 1975; 82: 200-223.
- Bleier R, Byne W. In: Paxinos G, ed. *The rat nervous system*, vol 1. Forebrain and midbrain. Sydney: Academic Press, 1985: 87-118.
- Nagai K, Fujii T, Inoue S, Takamura Y, Nakagawa H. Electrical stimulation of the suprachiasmatic nucleus of the hypothalamus causes hyperglycaemia. *Horm Metab Res* 1988; 20: 37-39.
- Leibowitz SF, Hammer NJ, Chang K. Hypothalamic paraventricular nucleus lesions produce overeating and obesity in the rat. *Physiol Behav* 1981; 27: 1031-1040.
- Leibowitz SF. Brain monoamines and peptides: role in the control of eating. *Fed Proc* 1986; 45: 1396-1403.
- Surgue MF. Neuropharmacology of drugs affecting food intake. *Pharmac Ther* 1987; 32: 145-82.
- Morley JE. Neuropeptide regulation of appetite and weight. *Endocr Rev* 1987; 8: 256-287.
- Baskin DG, Figlewicz DP, Woods SC, Porte D, Dorsa DM. Insulin in the brain. *Ann Rev Physiol* 1987; 49: 335-347.
- McKay DL, Kenney NJ, Edens NK, Williams RH, Woods SC. Intracerebroventricular beta-endorphin increases food intake of rats. *Life Sci* 1981; 29: 1429-1434.
- Williams G, Steel JM, Polak JM, Bloom SR. Neuropeptide Y in the hypothalamus. In: Mutt V, Fuxe K, Hökfelt T, Lundberg JM, eds. *Neuropeptide Y* (Karolinska Institute Nobel Conference Series). New York: Raven Press, 1989: 243-251.
- Vaccarino FJ, Bloom FE, Rivier J, Vale W, Koob GF. Stimulation of food intake in rats by centrally-administered hypothalamic growth hormone-releasing hormone. *Nature* 1985; 314: 167-168.
- Perkins MN, Rothwell NJ, Stock MJ, Stone TW. Activation of brown adipose tissue thermogenesis by the ventromedial hypothalamus. *Nature* 1981; 289: 401-402.
- Niijima A, Rodner-Jeanrenaud F, Jeanrenaud AB. Electrophysiological studies on the role of the ventromedial hypothalamus on the sympathetic efferent nerve activity of brown adipose tissue in the rat. *Am J Physiol* 1984; 247: R650-654.
- Rothwell NJ. Central control of brown adipose tissue. *Proc Nutr* 1989; 48: 197-206.
- Shimazu R, Ishikawa K. Modulation by the hypothalamus of glucagon and insulin secretion in rabbits: studies with electrical and chemical stimulation. *Endocrinology* 1981; 108: 605-611.
- Shizamu T, Fukuda A, Ban T. Reciprocal influences of the ventromedial and lateral hypothalamic nuclei on blood glucose level and liver glucogen content. *Nature* 1960; 210: 1178-9.
- Brown M. Neuropeptides: central nervous system effects on nutrient metabolism. *Diabetologia* 1981; 20: 299-304.
- Frohman LA. CNF peptides and glucoregulation. *Ann Rev Physiol* 1983; 45: 95-107.
- Van Loon GR, Appel NM. B-endorphin-induced hyperglycaemia is mediated by increased central sympathetic outflow to adrenal medulla. *Brain Res* 1981; 204: 236-241.
- Iguchi A, Matsunaga H, Nomura T, Gotoh M, Sakamoto N. Glucoregulatory effects of intrahypothalamic injections of bombesin and other peptides. *Endocrinology* 1984; 114: 2242-2246.
- Ferguson-Segall M, Flynn JJ, Walker J, Margules DL. Increased immunoreactive dynorphin and leu-enkephalin in posterior pituitary of obese mice (ob/ob) and supersensitivity to drugs that act at Kappa-receptors. *Life Sci* 1982; 31: 2233-2236.
- Williams G, Ghatel MA, Diani AR, Gerritsen GC, Bloom SR. Reduced hypothalamic somatostatin and neuropeptide Y concentrations in the spontaneously diabetic Chinese hamster. *Horm Metab Res* 1988; 20: 668-670.
- Petersson B, Elde R, Efendic S. Somatostatin in the pancreas, stomach and hypothalamus of the diabetic Chinese hamster. *Diabetologia* 1977; 13: 436-466.
- Lorden JF, Olimans GA, Margules DL. Central catecholamine levels in genetically obese mice (ob/ob and db/db). *Brain Res* 1975; 96: 390-394.
- Porikos KP, Pi-Sunyer FX. Regulation of food intake in human obesity: studies with calorie dilution and exercise. In: James WPT, ed. *Obesity; Clin Endocrinol Metab*, vol. 13. London: WB Saunders, 1984: 547.
- Ionescu E, Rohner-Jeanrenaud F, Proietto J, Rivest R, Jeanrenaud B. Taste-induced changes in plasma insulin and glucose turnover in lean and genetically obese rats. *Diabetes* 1988; 37: 773-779.

30. Schusdziarra V, Hollad A, Schick R, De La Fuente A, Klier M, Maier V, Brantl V, Preifler EF. Modulation of post-prandial insulin release by ingested opiate-like substances in dogs. *Diabetologia* 1983; 24: 113.
31. Tatemoto K. Isolation and characterisation of peptide YY (PYY), a candidate gut hormone that inhibits pancreatic exocrine secretion. *Proc Natl Acad Sci USA* 1982; 79: 2514-2518.
32. Tatemoto K. Neuropeptide Y: complete amino acid sequence of the brain peptide. *Proc Natl Acad Sci USA* 1982; 79: 5485-5489.
33. Wahlestedt C, Grundemar L, Hakanson R, Heiling M, Shen G, Zukowska-Grojec Z, Reis D. Neuropeptide Y receptor subtypes Y1 and Y2. *Ann NY Acad Sci* 1990; 611: 7-26.
34. Allen JM, Gjorstrup P, Bjorkman JA, EK L, Abrahamson T, Bloom SR. Studies on cardiac distribution and function of neuropeptide Y. *Acta Physiol Scand* 1986; 126: 405-411.
35. Persson P, Gimpl G, Lang R. Importance of Neuropeptide Y in the regulation of kidney function. *Ann NY Acad Sci* 1990; 611: 157-165.
36. Stanley BG, Daniel DR, Chin AS, et al. Paraventricular nucleus injections of peptide YY and neuropeptide Y preferentially enhance carbohydrate ingestion. *Peptides* 1985a; 6: 12051-12011.
37. Quiong Wang, Chen Bing, Kamal Al-Barazanji, Danuta E, Mossokowaska, Xin-Min Wang. Interactions between leptin and hypothalamic neuropeptide Y neurons in the control of food intake and energy homeostasis in the rat. *Diabetes* 1997; 46: 335-341.
38. Abhiram Sahu, Sminsky CA, Phelps CP, Dube MG, Kalra PS, Kalra PK. Neuropeptide Y release from the paraventricular nucleus increases in association with hyperphagia in streptozotocin-induced diabetic rats. *Endocrinology* 1992; 13: 2979-95.
39. Schwartz MH, Secler RJ. Neuroendocrine responses to starvation and weight loss. *The New England Journal of Medicine* 1997; 336: 1802-1811.
40. Loftus TM, Maggs DG, Lane MD. The adipose tissue/central nervous system axis. *Diabetologia* 1997; 40: B16-B20.

Σακχαρώδης διαβήτης και ΚΝΣ (Μηχανισμοί)

Κ. Καζάκος

Το ερώτημα που θα μας απασχολήσει στην συνέχεια είναι το εξής: «Με ποιον τρόπο ο Σ.Δ. μπορεί να επηρεάσει το Κ.Ν.Σ.». Με πολλούς μηχανισμούς, όπως διαταραχή στον μεταβολισμό της γλυκόζης, μεταβολές στην αιματική εγκεφαλική ροή, στον αγγειακό τόνο και στον αιματοεγκεφαλικό φραγμό, ενώ σε μοριακό επίπεδο μεταβολές στη μεταφορά ιόντων και των νευροδιαβαστών.

Υπεργλυκαιμία και αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο

Η στενή σχέση Σ.Δ. και Α.Ε.Ε. είναι γνωστή¹. Επιπλέον η θνητότητα μετά από Α.Ε.Ε. είναι τριπλάσια στους διαβητικούς ασθενείς².

Τι υπάρχει όμως πίσω από αυτή τη σχέση; Αρχικά η υπεργλυκαιμία, που αποτελεί συχνό εύρημα σε ασθενείς, διαβητικούς και μη, που νοσηλεύονται για Α.Ε.Ε. Ακόμη και μετρίως αυξημένα επίπεδα γλυκόζης (120-160 mg/dl) κατά την εισαγωγή του ασθενούς με εγκεφαλικό επεισόδιο στο Νοσοκομείο, σχετίζονται με κακή πρόγνωση, ανεξάρτητα από το εάν ο ασθενής είναι διαβητικός ή όχι³. Εάν εξαιρέσουμε την ομάδα των ασθενών με γνωστό ιστορικό Σ.Δ., από τους υπόλοιπους το 50% σχεδόν έχει παθολογικά επίπεδα HbA_{1c}. Αυτό σημαίνει ότι πρόκειται για ασθενείς με Σ.Δ. στους οποίους όμως δεν έχει τεθεί ακόμη η διάγνωση. Για την παροδική υπεργλυκαιμία των υπολοίπων ασθενών ενοχοποιείται το στρες⁴, μέσω των ορμονών του στρες, καθώς επίσης και η ίδια εγκεφαλική βλάβη⁵.

Η τελευταία υπόθεση διατυπώθηκε αρχικά από τον Claude Bernard, που παρατήρησε ότι διέγερση στην περιοχή της 4ης κοιλίας σε σκύλους, είχε σαν αποτέλεσμα την υπεργλυκαιμία⁶.

Το ερώτημα που προκύπτει εδώ είναι: «Γιατί η υπεργλυκαιμία προδιαθέτει σε κακή πρόγνωση;». Μια απλή ερμηνεία είναι ότι οι ασθενείς με Σ.Δ. και διαταραχή στην ανοχή της γλυκόζης έχουν ήδη σοβαρού βαθμού αθηροσκλήρωση. Μια άλλη ερμηνεία είναι ότι η αύξηση των επιπέδων της γλυκόζης κατά τη διάρκεια του Α.Ε.Ε., είναι αποτέλεσμα της δράσης των ορμονών του στρες, η έκκριση των οποίων εξαρτάται από το μέγεθος της βλάβης. Η υπεργλυκαιμία δηλαδή από στρες, είναι μεγαλύτερη στα εκτεταμένα και σοβαρού βαθμού Α.Ε.Ε. Σύμφωνα με αυτή την άποψη τα επίπεδα της γλυκόζης αποτελούν απλώς έναν δείκτη της σοβαρότητας του Ε.Ε. Μια άλλη ενδιαφέρουσα υπόθεση είναι ότι η γλυκόζη η ίδια μπορεί να επιδεινώσει την εγκεφαλική βλάβη άμεσα ή έμμεσα σε συνθήκες ισχαιμίας³. Πράγματι παρατηρήθηκε σε πειραματόζωα ότι η χορήγηση γλυκόζης πριν και κατά τη διάρκεια εγκεφαλικής ισχαιμίας, επιδεινώνει την κατάσταση σε αντίθεση με την υπογλυκαιμία που φαίνεται ότι προστατεύει στην περίπτωση αυτή.

Οι παρατηρήσεις αυτές εύλογα γεννούν το ερώτημα: «Είναι χρήσιμη η χορήγηση σακχαρούχων ορών σε ασθενείς με Α.Ε.Ε. ή μήπως είναι

επιβλαβής». Οι αναερόβιες συνθήκες στην ισχαιμία οδηγούν τοπικά σε αυξημένη συσσώρευση γαλακτικού οξέος και σε εξωκυττάρια και ενδοκυττάρια οξέωση⁷. Δύο πιθανοί μηχανισμοί συνδέουν αιτιολογικά τη συσσώρευση του γαλακτικού οξέος με τη βλάβη των νευρικών κυττάρων. Αρχικά η ελαττωμένη παραγωγή ενέργειας, που είναι απαραίτητη για τη διατήρηση των εγκεφαλικών κυττάρων στη ζωή. Ενώ στην πλήρη οξείδωση ένα μόριο γλυκόζης αποδίδει 38 μόρια ATP, σε αναερόβιες συνθήκες αποδίδει μόνο 2 μόρια ATP.

Η περίσσεια γαλακτικού οξέος έχει σαν αποτέλεσμα τη διαταραχή της φυσιολογικής μετακίνησης Ca^{++} στα κύτταρα του εγκεφάλου, που μπορεί επίσης να οδηγήσει σε κυτταρικό θάνατο⁸.

Ένα άλλο ερώτημα είναι πως οι σχετικά μικρές αυξήσεις των επιπέδων της γλυκόζης, μπορούν να επηρεάσουν σημαντικά την εξέλιξη του Α.Ε.Ε.⁹. Φαίνεται πως εδώ εμπλέκονται και κάποιοι άλλοι μηχανισμοί που δρουν ενισχυτικά. Ένας τέτοιος μηχανισμός είναι η αύξηση της μεταφοράς της γλυκόζης σε επίπεδο αιματοεγκεφαλικού φραγμού κατά τη διάρκεια της ισχαιμίας. Οι μικρές δηλαδή αυξήσεις των επιπέδων της γλυκόζης στο αίμα είναι μεγάλες στο Κ.Ν.Σ.

Εγκεφαλική βλάβη από τοξική υπερδιέγερση

Ένας άλλος τύπος εγκεφαλικής βλάβης κατά τη διάρκεια καταστάσεων ενεργειακής στέρησης είναι η εγκεφαλική βλάβη από τοξική υπερδιέγερση. Συνθήκες ενεργειακής στέρησης στον εγκέφαλο μπορεί να οφείλονται σε ισχαιμία, σε υποξεία αλλά και σε υπογλυκαιμία. Ιστοπαθολογικά διαπιστώνεται εκλεκτική καταστροφή νευρικών κυττάρων, ενώ διατηρούνται ακέραια τα κύτταρα της γλοίας και τα αγγεία.

Η βλάβη οφείλεται στο γλουταμινικό οξύ που δρα τοξικά μέσω ειδικών υποδοχέων (NMDA)¹⁰. Αυτός ο τύπος υποδοχέα υπερδραστηριοποιείται από την αυξημένη προσφορά γλουταμινικού οξέος σε συνθήκες ενεργειακής στέρησης¹¹. Το αποτέλεσμα είναι διαταραχές εκπόλωσης της κυτταρικής μεμβράνης, μετακίνηση ιόντων και τελικά αύξηση του ενδοκυττάρου Ca^{++} .

Στο σημείο αυτό θα ήθελα να επισημάνω την πιθανή φαρμακευτική παρέμβαση με αναστολείς των διαύλων του Ca^{++} για τον περιορισμό της εγκεφαλικής ισχαιμικής βλάβης σε συνθήκες υπεργλυκαιμίας, που σε πειραματόζωα τουλάχιστον είχε καλά αποτελέσματα¹³.

Υπογλυκαιμία

Το έντονο ενδιαφέρον για αυστηρή μεταβολική ρύθμιση με τα εντατικοποιημένα σχήματα ινσουλινοθεραπείας, συνέβαλε στην αύξηση των περιπτώσεων σοβαρών υπογλυκαιμικών επεισοδίων και έδωσε αφορμή για νέες μελέτες στο χώρο αυτό.

Τα 55 mg/dl θεωρούνται οριακά επίπεδα γλυκόζης στο αίμα για την ομαλή λειτουργία των εγκεφαλικών κυττάρων. Η περαιτέρω ελάττωση των επιπέδων της γλυκόζης προκαλεί ενεργειακό έλλειμμα στο Κ.Ν.Σ. με καταστροφικές συνέπειες¹⁴.

Η εκλεκτική καταστροφή νευρώνων είναι χαρακτηριστική και εντοπίζεται συνήθως στον εγκεφαλικό φλοιό, στο ραβδωτό σώμα και στον ιππόκαμπο, περιοχές που διαθέτουν μεγάλο αριθμό NMDA υποδοχέων του γλουταμινικού οξέος.

Όπως και στην περίπτωση της ισχαιμίας, η οποία επίσης οδηγεί σε ενεργειακή στέρηση, σημαντικό παθογενετικός μηχανισμός της εγκεφαλικής βλάβης θεωρείται η τοξικότητα νευροδιαβιβαστικών ουσιών, όπως είναι το γλουταμινικό οξύ, που δράντας μέσω των NMDA υποδοχέων αυξάνει το ενδοκυττάριο Ca^{++} και οδηγεί στην κυτταρική καταστροφή.

Αγγειακή εγκεφαλική κυκλοφορία και Σ.Δ.

Ο Σ.Δ. μπορεί να οδηγήσει σε δομικές αλλαγές του τοιχώματος των αγγείων του εγκεφάλου. Το ενδοθήλιο των αρτηριολίων καταστρέφεται, ενώ η πάχυνση της βασικής μεμβράνης των τριχοειδών παρατηρήθηκε σε πειραματόζωα και σε ανθρώπους.

Εκτός όμως από τις δομικές αλλαγές, παρατηρούνται και σοβαρές λειτουργικές διαταραχές της εγκεφαλικής κυκλοφορίας στο Σ.Δ. Αρκετές μελέτες έχουν δείξει ελαττωμένη αγγειακή εγκεφαλική κυκλοφορία στο Σ.Δ. Φαίνεται ότι υπάρχει μια στενή, αντιστρόφως ανάλογη σχέση, ανάμεσα στα επίπεδα της γλυκόζης και της αιματικής ροής στον εγκέφαλο^{15,16}. Η σχέση αυτή έχει μεγάλη σημασία κυρίως σε περιπτώσεις εγκεφαλικής ισχαιμίας. Αν και υπάρχουν σημαντικές τοπογραφικές διαφορές, η μέση ελάττωση της εγκεφαλικής ροής είναι περίπου 11% σε σχέση με τους μάρτυρες¹⁶.

Τρεις μηχανισμοί θεωρούνται υπεύθυνοι για την ελάττωση της εγκεφαλικής ροής κατά τη διάρκεια της υπεργλυκαιμίας:

α) Αύξηση των αντιστάσεων στα αγγεία του εγκεφάλου

- β) Αύξηση της γλοιότητας του αίματος¹⁷ και
 γ) Ελάττωση του μεταβολικού ρυθμού στα εγκεφαλικά κύτταρα.

Αύξηση των αντιστάσεων

Η αύξηση της ωσμωτικότητας που συνοδεύει την υπεργλυκαιμία ευθύνεται για την αύξηση των αγγειακών αντιστάσεων.

Αύξηση της γλοιότητας του αίματος

Ο Σ.Δ. χαρακτηρίζεται από διαταραχές όπως ελαττωμένη ευκαμψία και αυξημένη συγκολλητική ικανότητα των ερυθροκυττάρων στα ενδοθηλιακά κύτταρα και αυξημένα επίπεδα ινωδογόνου.

Ελάττωση μεταβολικού ρυθμού

Η εγκεφαλική αιματική ροή ελαττώνεται όταν ελαττώνεται ο εγκεφαλικός μεταβολικός ρυθμός¹⁸. Εάν η σχέση αυτή διατηρείται και στην κατάσταση της υπεργλυκαιμίας, τότε η οποιαδήποτε ελάττωση του μεταβολικού ρυθμού, θα μπορούσε να συνδυαστεί με την ελαττωμένη εγκεφαλική ροή. Πράγματι υπάρχουν αρκετές ενδείξεις που υποστηρίζουν τη σχέση υπεργλυκαιμίας και ελάττωση του μεταβολικού ρυθμού. Σε πειραματόζωα διαπιστώθηκε ότι κατά τη διάρκεια υπεργλυκαιμίας η κατανάλωση του O₂ ελαττώθηκε στο 18% και η εγκεφαλική αιματική ροή στο 17% σε σχέση με τους υγιείς μάρτυρες¹⁹.

Αιματοεγκεφαλικός φραγμός

Είναι αυτός που επιτρέπει επιλεκτικά την επικοινωνία του εγκεφάλου με το εσωτερικό περιβάλλον δια μέσου της αιματικής κυκλοφορίας, όπως ακριβώς οι πέντε αισθήσεις επιτρέπουν την επικοινωνία του εγκεφάλου με το εξωτερικό περιβάλλον. Σε αρκετές μελέτες, διαπιστώθηκε αυξημένη διαπερατότητα μικρών και μεγαλομοριακών ουσιών, όπως η αλβουμίνη και η αμυλίνη σε επίπεδο Α.Ε.Φ. στο Σ.Δ.²⁰. Η αμυλίνη παράγεται στο πάγκρεας μαζί με την ινσουλίνη. Η παραγωγή της διεγείρεται από τη γλυκόζη, ενώ η χορήγησή της στην περιφέρεια ή κατ' ευθείαν στον εγκέφαλο μπορεί να προκαλέσει διαταραχές σε ανώτερες λειτουργίες όπως είναι η μνήμη, η συγκέντρωση και η όρεξη. Οι ασθενείς με NIDDM παρουσιάζουν συχνότερα διαταραχές της μνήμης και άλλων ανώτερων λειτουργιών. Οι περισσότερες από αυτές τις διαταραχές συνδυάζονται με την υπεργλυκαιμία, χωρίς όμως να θεωρείται αυτή καθ' εαυτή η υπεργλυκαιμία η αιτία.

Η παρουσία της αμυλίνης στο Κ.Ν.Σ. εξαιτίας μιας διαταραχής στον Α.Ε.Φ., καθώς και η

πρόκληση διανοητικών διαταραχών μετά τηνπειραματική χορήγησή της, οδηγεί στο συμπέρασμα, ότι η αμυλίνη θα μπορούσε να θεωρηθεί υπεύθυνη για κάποιες από τις εκδηλώσεις του Κ.Ν.Σ. στο Σ.Δ.

Σχετικά με την επίδραση της χρόνιας υπεργλυκαιμίας στη μεταφορά της γλυκόζης διαμέσου του αιματοεγκεφαλικού φραγμού, οι περισσότερες μελέτες υποστηρίζουν ότι μέσω μηχανισμού «προς τα κάτω ρύθμισης» των γλυκοζομεταφορέων GLUT-1, παρατηρείται ελαττωμένη μεταφορά γλυκόζης στο Κ.Ν.Σ.²¹. Πιθανώς αυτή η «προς τα κάτω ρύθμιση» να προστατεύει τον εγκέφαλο από τις δυσάρεστες συνέπειες ενός υπεροσμωτικού φορτίου²², από τη γλυκοζυλίωση βασικών ενζυμικών συστημάτων του εγκεφάλου²³ ή από παράγοντες που σχετίζονται με την αυξημένη δραστηριότητα της οδού της πολυόλης²⁴.

Στον ίδιο μηχανισμό βασίζεται η ερμηνεία που δόθηκε από τον De Fronzo και συν. για την εμφάνιση νευρογλυκοπενικών συμπτωμάτων μετά από την αιφνίδια πτώση των επιπέδων της γλυκόζης σε φυσιολογικά επίπεδα σε χρόνιους υπεργλυκαιμικούς ασθενείς²⁵. Τα φυσιολογικά δηλαδή επίπεδα του αίματος συνδυάζονται με την «προς τα κάτω ρύθμιση» στο επίπεδο του Α.Ε.Φ., οδηγούν σε νευρογλυκοπενία.

Το αντίθετο συμβαίνει κατά την υπογλυκαιμία, οπότε μέσω μηχανισμού «προς τα άνω ρύθμισης», ευνοείται η αυξημένη προσφορά γλυκόζης στον εγκέφαλο, για ευνόητους λόγους.

Ο ρόλος του Α.Ε.Φ. είναι σημαντικός στο Σ.Δ. και για άλλες ουσίες. Σε συνθήκες υπεργλυκαιμίας αυξάνει ο ρυθμός μεταφοράς του β-υδροξυβουτυρικού²⁶, ενώ διαταράσσεται και η μεταφορά βασικών αμινοξέων. Ο ρυθμός μεταφοράς της χολίνης ελαττώνεται²⁷. Η χολίνη όμως αποτελεί πρόδρομη ουσία της ακετυλοχολίνης, σημαντικού νευροδιαβιβαστού που εκτός των άλλων σχετίζεται με τη λειτουργία της μνήμης.

Ένα άλλο στοιχείο που αξίζει να τονισθεί είναι το πρόβλημα του ανταγωνισμού στη μεταφορά αμινοξέων, διότι για τα περισσότερα αμινοξέα διατίθενται κοινοί μεταφορείς. Η φαινυλαλανίνη για παράδειγμα χρησιμοποιεί κοινό μεταφορέα με την τρυπτοφάνη και την τυροσίνη, που είναι πρόδρομες ουσίες για τη σύνθεση της σεροτονίνης και των κατεχολαμινών αντίστοιχα²⁸. Η υπερκατανάλωση φαινυλαλανίνης που είναι σήμερα συχνή λόγω της διαδεδομένης χρήσης του γλυκαντικού διπεπτιδίου ασπαρτάμης-φαινυλαλανίνης, εμποδίζει τη μεταφορά της τρυπτοφάνης

και της τυροσίνης, με δυσάρεστες ενδεχομένως συνέπειες για το Κ.Ν.Σ.^{29,30}.

Αγγειακός τόνος - Αυτορρύθμιση

Φυσιολογικά τα αγγεία του εγκεφάλου διαθέτουν μηχανισμό αυτορρύθμισης που εξασφαλίζει τοπικά σταθερή εγκεφαλική ροή μέσω αγγειοσπαστικής και αγγειοδιαστολής των μικρών αρτηριών και αρτηριολίων, ανεξάρτητα από τα επίπεδα της αρτηριακής πίεσης στην περιφέρεια.

Στους διαβητικούς ασθενείς ο μηχανισμός της αυτορρύθμισης διαταράσσεται και η σχέση εγκεφαλικής ροής-αρτηριακής πίεσης παρουσιάζει σημαντική πτώση³¹.

Η βάση της διαταραχής στο Σ.Δ. φαίνεται ότι είναι οι δομικές αλλοιώσεις του ενδοθηλίου και η ελάττωση της έκκρισης αγγειοδιασταλτικών ουσιών από το ενδοθήλιο, όπως το νιτρικό οξύ. Αυτό ίσως εξηγεί το χαμηλό ποσοστό κεφαλαλγιών, τύπου ημικρανίας, που παρατηρείται στους διαβητικούς ασθενείς³².

Το μέγεθος της διαταραχής, όπως προκύπτει από διάφορες μελέτες σε διαβητικούς ασθενείς, δεν είναι ικανό να προκαλέσει σε φυσιολογικές συνθήκες σοβαρές διαταραχές στην εγκεφαλική κυκλοφορία. Αποκτά όμως τεράστια κλινική σημασία σε συνθήκες ισχαιμίας, όπως μετά από ένα Α.Ε.Ε., συμβάλλοντας έτσι στην κακή εξέλιξη αυτών των περιστατικών.

Νευροδιαβιβαστές

Το 1936 δύο μεγάλοι ερευνητές ο Loewi και ο Dale τιμήθηκαν με το βραβείο Νόμπελ. Ο πρώτος απέδειξε ότι η νευροδιαβίβαση γίνεται με χημικό μηχανισμό και ο δεύτερος απομόνωσε τον πρώτο νευροδιαβιβαστή, την ακετυλοχολίνη. Ο τρόπος αυτός της διαβίβασης, υπό μορφή κωδικοποιημένων χημικών ουσιών, που παράγονται και εκκρίνονται στις νευρικές συνάψεις, κυριαρχεί τόσο στο κεντρικό όσο και στο περιφερικό νευρικό σύστημα. Πρόκειται για μια εκπληκτική επιστροφή στις δοξασίες του παρελθόντος, όπου πίστευαν ότι ο εγκέφαλος είναι ένας μυστηριώδης εκκριτικός αδένας της σκέψης.

Μέχρι το 1960 ήταν γνωστοί 6-8 νευροδιαβιβαστές. Σήμερα είναι γνωστοί περισσότεροι από 30, που εντοπίζονται στα διάφορα νευρωνικά κυκλώματα και επηρεάζουν τη λειτουργία πολλών οργάνων και συστημάτων, όπως για παράδειγμα το γαστρεντερικό. Όπως φαίνεται στον πίνακα 1 οι νευροδιαβιβαστές ανήκουν σε τρεις μεγάλες ομάδες. Η υπεργλυκαιμία που συνοδεύει το Σ.Δ.,

Πίνακας 1. Νευροδιαβιβαστές

Αμίνες	Νευροπεπτίδια
Ακετυλοχολίνη	β-ενδορφίνη
Ντοπαμίνη	Μεθειονίνη-Εγκεφαλίνη
Νοραδρεναλίνη	Λευκίνη-Εγκεφαλίνη
Αδρεναλίνη	Αγγειοτενσίνη
Σεροτονίνη	Αντιδιουρητική ορμόνη
Ισταμίνη	Ωκυτοκίνη
Αμινοξέα	Σωματοστατίνη
γ-αμινοβουτυρικό οξύ-GABA	ACTH
Γλυκίνη	Προλακτίνη
Γλουταμινικό οξύ	Ουσία P
Ασπαραγινικό οξύ	Χολοκυστοκίνη
Χολίνη	Εντερικό αγγειοδραστικό πεπτίδιο (VIP)
Ταυρίνη	Νευροτενσίνη

αλλά και η υπογλυκαιμία, μπορούν να επηρεάσουν τη σύνθεση και το μεταβολισμό των νευροδιαβιβαστών και των μεταφορέων τους στο Κ.Ν.Σ.³³. Πειραματικές μελέτες έδειξαν ότι κυρίως επηρεάζονται οι αμινεργικοί, δηλαδή η νορεπινεφρίνη, η ντοπαμίνη και η σεροτονίνη.

Εκτός από την ανώμαλη γενετική έκφραση και τη μεταβολή των επιπέδων των νευροδιαβιβαστικών ουσιών, επικρατεί σήμερα η άποψη ότι οι μεταφορείς επαναπρόσληψης αμινών αποτελούν ειδικούς στόχους για τη δράση της ινσουλίνης στο Κ.Ν.Σ.³⁴⁻³⁶. Τα μόρια αυτά εντοπίζονται μέσα στη συναπτική σχισμή και είναι υπεύθυνα για την αναστολή της δράσης της νευροδιαβιβαστικής ουσίας και τον τερματισμό της μετάδοσης του ερεθίσματος. Η πειραματική χορήγηση ινσουλίνης κατευθείαν στο Κ.Ν.Σ., έχει σαν αποτέλεσμα την αναστολή της πρόσληψης της νορεπινεφρίνης καθώς και την ελάττωση του mRNA για τον μεταφορέα της νορεπινεφρίνης³⁵. Τα επίπεδα όμως του mRNA για το μεταφορέα της ντοπαμίνης αυξάνονται³⁴. Η υποϊνσουλιναίμια οδηγεί στα ακριβώς αντίθετα αποτελέσματα. Επιπροσθέτως η ινσουλίνη ρυθμίζει τη σύνθεση και τη δραστηριότητα της τυροσινικής υδροξυλάσης, ενζύμου απαραίτητου για τη σύνθεση της νορεπινεφρίνης και της ντοπαμίνης.

Από κλινική άποψη οι διαταραχές αυτές των νευροδιαβιβαστικών ουσιών, μπορεί να είναι υπεύθυνες για πολλά από τα μη ειδικά συμπτώματα του Κ.Ν.Σ. που είναι συχνά στο Σ.Δ., όπως για παράδειγμα η κατάθλιψη.

Πολλές φορές τα συμπτώματα αυτά είναι ήπια και αποκαλύπτονται μόνο κάτω από ειδικές συνθήκες. Ένα τέτοιο παράδειγμα αποτελεί η επίδραση της μετοκλοπραμίδης, αποκλεισμού του υποδοχέα της ντοπαμίνης που χορηγείται για τη θεραπεία της διαβητικής γαστροπάρεσης. Ενώ λοιπόν στους διαβητικούς ασθενείς δεν παρατηρείται σαφής και έκδηλη εγκεφαλική δυσλειτουργία σχετιζόμενη με τους ντοπαμινεργικούς νευρώνες του Κ.Ν.Σ., εν τούτοις οι διαβητικοί ασθενείς που λαμβάνουν μετοκλοπραμίδη, εμφανίζουν συχνότερα ως παρενέργεια την όψιμη δυσκινησία από τους μη διαβητικούς³⁷. Η χορήγηση λοιπόν αυτού του αποκλειστού του υποδοχέα της ντοπαμίνης, ενέχει τον κίνδυνο της εμφάνισης μιας λανθάνουσας δυσκινησίας.

Είναι πιθανόν κατά τον ίδιο τρόπο και άλλα φάρμακα που εμπλέκονται στο νораδρενεργικό ή το σεροτονεργικό σύστημα να ενέχουν παρόμοιους κινδύνους και η χρήση τους να απαιτεί προσεκτική επανεκτίμηση.

Εκτός από τους κλασικούς νευροδιαβιβαστές, η ινσουλίνη επηρεάζει και άλλα νευροπεπτιδία όπως το νευροπεπτιδίο Υ, τη λεπτίνη, την ουσία Ρ, τη β-ενδορφίνη, τη μετεγκεφαλίνη, τη σωματοστατίνη, το VIP, τη χολοκυστοκίνη και την CRH.

Αυτές οι νευροδιαβιβαστικές ουσίες ρυθμίζουν την όρεξη, τη διάθεση, την αντίληψη του πόνου και κατέχουν σημαντικό ρόλο στην παχυσαρκία³⁸⁻⁴¹.

Αυτοί είναι οι μηχανισμοί με τους οποίους ο ΣΔ μπορεί να επηρεάσει το ΚΝΣ. Γίνεται συνεχής προσπάθεια για την καλύτερη κατανόηση αυτών των μηχανισμών, που θα επιτρέψει την καλύτερη αντιμετώπιση των επιπλοκών του ΣΔ στο ΚΝΣ.

Βιβλιογραφία

1. *Abbot RD, Donahue RP, MacMahon SW, Reed DM, Yano K.* Diabetes and the risk of stroke. The Honolulu Heart Program. *J Am Med Assoc* 1987; 257: 949-952.
2. *Olsson T, Viitanen M, Asplund K, Eriksson S, Hägg E.* Prognosis after stroke in diabetic patients. A controlled prospective study. *Diabetologia* 1990; 33: 244-249.
3. *Pulsinelli WA, Levy DE, Sigsbee B, Scherer P, Plum F.* Increased damage after ischemic stroke in patients with hyperglycemia with or without established diabetes mellitus. *Am J Med* 1983; 74: 540-544.
4. *Helgason CM.* Blood glucose and stroke. *Stroke* 1988; 19: 1049-53.
5. *Kushner M, Nencini P, Reivich M, Rango M, Jamieson D, Fazekas F, Zimmerman R, Chawluk J, Alavi A, Alves W.* Relation of hyperglycemia early in ischemic brain infarction to cerebral anatomy, metabolism, and clinical outcome. *Ann Neurol* 1990; 28: 129-35.
6. *Bernard C.* Lecons de Physiologie Experimentale Appliquée à la Medicine, vol 1 Paris: Bailière 1855: 296-313.
7. *Browning RG, Olson DW, Stueven HA, Mateer JR.* 50% Dextrose: antidote or toxin? *Ann Emerg Med* 1990; 19: 683-687.
8. *Siesjo BK, Katsura K, Møllergård P, Ekholm A, Lundgren J, Smith ML.* Acidosis-related brain damage. *Prog Brain Res* 1993; 96: 23-24.
9. *Pulsinelli WA, Waldman S, Rawlinson D, Plum F.* Moderate hyperglycemia augments ischemic brain damage: a neuropathologic study in the rat. *Neurology*, 1982; 32: 1239-1246.
10. *Wagner KR, Myers RE.* Hyperglycemia preserves brain mitochondrial respiration during anoxia. *J Neurochem* 1986; 47: 162-126.
11. *Cox JA, Lysko PG, Henneberry RC.* Excitatory amino acid neurotoxicity at the N-methyl-D-aspartate receptor in cultured neurons: role of the voltage-dependent magnesium block. *Brain Res* 1989; 499: 267-272.
12. *Siesjo BK, Bengtsson F.* Calcium fluxes, calcium antagonists, and calcium-related pathology in brain ischemia, hypoglycemia, and spreading depression: a unifying hypothesis. *J Cereb Blood Flow Metab* 1989; 9: 127-140.
13. *Berger L, Hakim AM.* Nimodipine prevents hyperglycemia-induced cerebral acidosis in middle cerebral artery occluded rats. *J Cereb Blood Flow Metab* 1989; 9: 55-64.
14. *Brierley JB.* Brain damage due to hypoglycaemia. In: *Hypoglycaemia*. Marks V, Rose FC, Eds. Oxford, UK, Blackwell, 1981: 488-494.
15. *Ginsberg MD, Welsh FA, Budd WW.* Deleterious effect of glucose pretreatment on recovery from diffuse cerebral ischemia in the cat. *Stroke* 1980; 11: 347-354.
16. *Duckrow RB, Beard DC, Brennan RW.* Regional cerebral blood flow decreases during hyperglycemia. *Ann Neurol* 1985; 17: 267-272.
17. *Thomas DJ, Marshall J, Ross Russell RW, Wetherley-Mein G, DuBoulay GH, Pearson TC, Symon L, Zilkha E.* Effect of haematocrit on cerebral blood-flow in man. *Nature* 1977; 2: 941-943.
18. *Sokoloff L.* Local cerebral energy metabolism: Its relationships to local functional activity and blood flow, in: *Cerebral Vascular Smooth Muscle and its Control*. Ciba Foundation Symposium 56 (new series). New York, Elsevier/Excerpta Medica/North-Holland, 1977: 171-197.
19. *Kety SS, Polis BD, Nadler CS, Schmidt CF.* The blood flow and oxygen consumption of the human brain in diabetic acidosis and coma. *J Clin Invest* 1948; 27: 500-510.
20. *William A, Banks, Abba J, Kastin, Lawrence M, Maness, Weitao Huang, Jonathan B, Jaspán.* Permeability of

- the blood-brain barrier to amylin. *Life Sciences*. Vol 57, No 22, 1995: 1993-2001.
21. *Peligrino DA, LaManna JC, Duckrow RB, Bryan RM, Jr, Hark SI.* Hyperglycemia and Blood-Brain Barrier Glucose Transport. *J Cereb Blood Flow and Metab* 1992; 12: 887-899.
 22. *Rosen AS, Andrew RD.* Glucose concentration inversely alters neocortical slice excitability through an osmotic effect. *Brain Res* 1991; 555: 58-64
 23. *Brownlee M, Cerami A, Vlassara H.* Advanced glycosylation end products in tissue and the biochemical basis of diabetic complications. *N Engl J Med* 1988; 318: 1315-1321.
 24. *Greene DA, Chakrabarti S, Lattimer SA, Sima AA.* Role of sorbitol accumulation and myo-inositol depletion in paranodal swelling of large myelinated nerve fibers in the insulin-deficient spontaneously diabetic bio-breeding rat. Reversal by insulin replacement, an aldose reductase inhibitor, and myo-inositol. *J Clin Invest* 1987; 197: 1479-1485.
 25. *DeFronzo RA, Hendler R, Christensen N.* Stimulation of counterregulatory hormonal responses in diabetic man by a fall in glucose concentration. *Diabetes* 1980; 29: 125-131.
 26. *McCall AL, Millington WR, Wurtman RJ.* Metabolic fuel and amino acid transport into the brain in experimental diabetes mellitus. *Proc Natl Acad Sci USA*. 1982; 79: 5406-5410.
 27. *Mooradian AD.* Effect of ascorbate and dehydroascorbate on tissue uptake of glucose. *Diabetes*, 1987; 36: 1001-1004.
 28. *Wurtman RJ, Fernstrom JD.* Control of brain monoamine synthesis by diet and plasma amino acids. *Am J Clin Nutr* 1975; 28: 538-647.
 29. *Choi T, Pardridge WM.* Phenylalanine transport at the human blood-brain barrier. Studies in isolated human brain capillaries. *J Biol Chem* 1986; 261: 6536-6541.
 30. *Pardridge WM.* Potential effects in the dipeptide sweetener aspartame on the brain. In *Nutrition and the Brain*, ed. Wurtman RJ, Wurtman JJ. 1986; 7: 199-241. New York: Raven.
 31. *Kastrup J, Rsgaard S, Parving HH, Lassen NA.* Impaired autoregulation of cerebral blood flow in long-term type I (insulin-dependent) diabetic patients with nephropathy and retinopathy. *Clin Physiol* 1986; 6: 549-559.
 32. *Burn WK, Machin D, Waters WE.* Prevalence of migraine in patients with diabetes. *Br Med J* 1984; 289: 1579-1580.
 33. *Figlewicz DP, Szot P, Chavez M, Woods SC, Veith RC.* Intraventricular insulin increases dopamine transporter mRNA in the rat VTA/substantia nigra. *Brain Res* 1994; 644: 331-334.
 34. *Figlewicz DP, Szot P, Israel PA, Payne C, Dorsa DM.* Insulin reduces norepinephrine transporter mRNA in vivo in rat locus coeruleus. *Brain Res*. 1993; 644: 331-334.
 35. *Boyd FT, Clarke DW, Razada MK.* Insulin inhibits specific norepinephrine uptake in neuronal cultures from rat brain. *Brain Res* 1986; 398: 1-5.
 36. *Kono T, Takada M.* Dopamine depletion in nigrostriatal neurons in the genetically diabetic rat. *Brain Res* 1994; 634: 155-158.
 37. *Ganzini L, Casey DE, Hoffman WF, McCall AL.* The prevalence of metoclopramide-induced tardive dyskinesia and acute extrapyramidal movement disorders. *Arch Intern Med* 1993; 153: 1469-1475.
 38. *Abe M, Saito M, Ikeda H, Shimazu T.* Increased neuropeptide Y content in the arcuate-paraventricular hypothalamic neuronal system in both insulin-dependent and non-insulin-dependent diabetic rats. *Brain Res* 1991; 539: 223-227.
 39. *Timmers KI, Palkovits M, Coleman DL.* Unique alterations of neuropeptide content in median eminence, amygdala, and dorsal vagal complex of 3- and 6-week-old diabetes mutant mice. *Metabolism* 1990; 39: 1158-1166.
 40. *Fernstrom JD, Fernstrom MH, Kwok RP.* In vivo somatostatin, vasopressin, and oxytocin synthesis in diabetic rat hypothalamus. *Am J Physiol* 1990; 258: E661-666.
 41. *Schwartz MW, Figlewicz DP, Woods SC, Porte DJr, Baskin DG.* Insulin, neuropeptide Y, and food intake [Review]. *Ann New York Acad Sci* 1993; 692: 60-71.

Διαβητικές επιπλοκές στο κεντρικό νευρικό σύστημα

Β. Λιμενόπουλος

Κύριε Πρόεδρε, κυρίες και κύριοι συνάδελφοι

αν και οι βιβλιογραφικές αναφορές στο διαβήτη είναι υπερπλήρεις με πληροφορίες για τις μικροαγγειακές επιπλοκές της νευροπάθειας, νεφροπάθειας και αμφιβληστροειδοπάθειας καθώς και για τις μακροαγγειακές επιπλοκές της νόσου των στεφανιαίων αγγείων και της περιφερικής αγγειακής νόσου, δεν ισχύει το ίδιο για τη σχέση διαβήτη-αγγειακής εγκεφαλικής νόσου¹.

Στο σύντομο διάστημα της παρούσας εισήγησης, θα γίνει μια προσπάθεια αποτίμησης αυτής της ολέθριας σχέσης, θα επιχειρηθεί ακόμη, μια υπενθύμιση των επιδράσεων που ασκούν οι οξείες επιπλοκές του Σακχαρώδη Διαβήτη, στο Κ.Ν.Σ. Τέλος, θα γίνει αναφορά στην όχι σαφώς, ακόμη, οριζόμενη έννοια της διαβητικής εγκεφαλοπάθειας.

Ο εγκέφαλος, καλύπτει περισσότερο από το 90% των ενεργειακών του αναγκών, από την καύση της γλυκόζης. Σε εξαιρετικές μόνο περιστάσεις, όπως π.χ. μετά από μακρά περίοδο νηστείας, χρησιμοποιεί ως καύσιμο, κετονικά σώ-

ματα². Από τους 5, τουλάχιστον, γνωστούς γλυκοζομεταφορείς, ο εγκέφαλος χρησιμοποιεί τον GLU-1 και GLU-3 αλλά μόνο ο GLU-1 υπάρχει στα τριχοειδή. Ο αριθμός τους και συνεπώς ο ρυθμός μεταφοράς της γλυκόζης, δεν επηρεάζονται από την ινσουλίνη όπως σε άλλους ιστούς².

Κατά τη διάρκεια της χρόνιας υπεργλυκαιμίας ή υπογλυκαιμίας, επισυμβαίνει κάποιος βαθμός προσαρμογής του εγκεφάλου με μείωση ή αύξηση αντίστοιχα της διόδου της γλυκόζης από τον αιματοεγκεφαλικό φραγμό³. Η ανωτέρω προσαρμογή, ερμηνεύει ίσως την κακή ανοχή των απότομων πτωτικών μεταβολών της γλυκόζης στους αρρυθμιστούς διαβητικούς και την εξαιρετική ανοχή σε υπογλυκαιμίες, ατόμων με αυστηρό γλυκαιμικό έλεγχο⁴.

Επίπεδα γλυκόζης μικρότερα των 20 mg/dl, συνήθως προκαλούν ισοηλεκτρικό ΗΕΓφημα. Το ποσοστό των νευρώνων που οδηγούνται σε νέκρωση, αυξάνει συνήθως με την παράταση της κατάστασης ισοηλεκτρικού ΗΕΓφήματος⁵.

Η ανεπίπλεκη βαρεία υπογλυκαιμία, προκαλεί νέκρωση των νευρικών κυττάρων χωρίς δημιουργία εμφράκτου. Κατά τη διάρκεια, όμως, της μεθυπογλυκαιμικής μειωμένης αιματικής ροής, είναι δυνατόν να προκληθεί έμφρακτο από ιστική γαλακτική οξέωση, που προκαλείται από την ταχεία και υπέρμετρη χορήγηση γλυκόζης για την αντιμετώπιση της υπογλυκαιμίας⁵.

Σήμερα είναι γνωστό, ότι ο τύπος της βλάβης που προκαλείται στο Κ.Ν.Σ. από την παρατεταμένη υπογλυκαιμία διαφέρει από τον τύπο της βλάβης που οφείλεται σε ανοξαιμία/ισχαιμία.

Έτσι, η υπογλυκαιμία προκαλεί επιλεκτική απώλεια νευρώνων περισσότερων του ενός τύπου, ενώ η ισχαιμία προκαλεί επιλεκτική απώλεια ενός τύπου νευρώνος (ανάλογα με την περιοχή που προσβάλλει) αλλά και νέκρωση γλοιακών και ενδοθηλιακών κυττάρων. Το ιστικό pH είναι αυξημένο στην υπογλυκαιμία και μειωμένο στην ισχαιμία. Η δομική βλάβη στην υπογλυκαιμία είναι μέγιστη στον εγκέφαλο, ενώ στην ισχαιμία υπάρχει σημαντική προσβολή και των παρεγκεφαλιδικών κυττάρων του Purkinje⁵.

Η υπογλυκαιμία, τέλος, προκαλεί βλάβη των δενδριτών των νευρωνικών κυττάρων και φειδεταί, αντίθετα με την ισχαιμία, των νευραξόνων.

Οι κλινικές εκδηλώσεις που προκαλούνται από την οξεία επίδραση της υπογλυκαιμίας στο Κ.Ν.Σ., περιλαμβάνουν την εκδήλωση αδρενεργικών και νευρογλυκοπενικών ανταποκρίσεων. Οι τελευταίες, σε ακραίες περιπτώσεις, περιλαμ-

βάνουν το κώμα και τη μόνιμη εγκεφαλική βλάβη με κατάληξη το θάνατο.

Ακόμη, είναι δυνατόν να υπάρξουν κλινικές εκδηλώσεις εστιακής φλοιϊκής δυσλειτουργίας, όπως ημιπληγία (συνήθως δεξιά)⁶, απεγκεφαλισμός, αταξία, χορειοαθέτωση, φλοιϊκή τύφλωση, διαταραχή της αντίληψης των χρωμάτων, το σύνδρομο «εγκλισμού», αμνησία⁷, εστιακές και γενικευμένες επιληπτικές προσβολές, παράλυση του Todd (ημιπληγία μετά από επιληπτική προσβολή, διάρκειας 1-2 ημερών)⁸. Οι επιδράσεις των χρόνιων επαναλαμβανόμενων υπογλυκαιμιών στο Κ.Ν.Σ., περιλαμβάνουν την κατάργηση της ιεραρχίας των αντιροπιστικών μηχανισμών για την πρόληψη της υπογλυκαιμίας (ανεπίγνωτη υπογλυκαιμία)⁹, καθώς και μόνιμες διαταραχές στο επίπεδο των ανώτερων γνωστικών λειτουργιών (cognitive functions)^{10,11}.

Η διαβητική κετοξέωση είναι δυνατόν να προκαλέσει κώμα κατά την οξεία φάση της απορρύθμισης αλλά και εγκεφαλικό οίδημα κατά τη διάρκεια της αποκατάστασης των βαρειών μεταβολικών διαταραχών που την συνοδεύουν¹², άγνωστης παθογένειας¹³ αλλά και βαριάς πρόγνωσης¹⁴. Συχνή είναι και η δημιουργία υποκλινικού και ασυμπτωματικού εγκεφαλικού οιδήματος¹⁵. Σπάνιες επιπλοκές είναι η δημιουργία εγκεφαλικού¹⁶ και πολυεστιακής εγκεφαλικής αιμορραγίας βαριάς επίσης πρόγνωσης¹⁷.

Η υπερωσμωτική μη κετοτική απορρύθμιση του σακχάρου μπορεί να εκδηλωθεί σαν εξελισσόμενη υπνηλία πριν καταλήξει σε κώμα. Συχνές είναι οι εστιακές εκδηλώσεις που είναι δυνατόν να εκληφθούν σαν αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο. Στο 1/3 των περιπτώσεων περιλαμβάνουν ημιπάρεση και διαταραχές των οπτικών πεδίων και στο 1/4 ποικιλία εστιακών επιληψιών. Συνεχείς εστιακοί σπασμοί (epilepsia partialis continua) παρατηρούνται συνήθως σε ασθενείς με προϋπάρχουσα οργανική βλάβη².

Ασυνήθιστες εκδηλώσεις της υπερωσμωτικής μη κετοτικής απορρύθμισης του σακχάρου, περιλαμβάνουν διαταραχές ακουσίων κινήσεων (περυγοειδή τρόμο των άκρων, νυσταγμοειδείς κινήσεις των οφθαλμών, μυόκλωνο, ημιχοριοαθέτωση, ημιβαλισμό-ημιχορεία), ψευδαισθήσεις, ημιανοψία².

Τα αγγειακά εγκεφαλικά επεισόδια, που θα μπορούσαν να ορισθούν σαν εστιακές νευρολογικές διαταραχές αιφνίδιας έναρξης², εμφανίζονται με πολλαπλάσια συχνότητα στο διαβητικό πληθυσμό. Ο αυξημένος κίνδυνος αφορά τα ισχαιμι-

κά ΑΕΕ¹⁸. Επιδημιολογικές και νεκροτομικές μελέτες, δείχνουν 2-4πλάσια συχνότητα ισχαιμικών εμφράκτων στους διαβητικούς¹⁹⁻²¹.

Ο διαβήτης αυξάνει τον κίνδυνο για «ολοκληρωμένη» εγκατάσταση ΑΕΕ²¹ καθώς και τη βαρύτητα και τη θνητότητα από ΑΕΕ^{21,22}. Αυξάνει, ακόμη, τον κίνδυνο για υποτροπή του επεισοδίου στο άμεσο μέλλον²³. Αντίθετα, ο κίνδυνος για ενδοεγκεφαλική ή υπαραχνοειδή αιμορραγία, εμφανίζεται μειωμένος στους διαβητικούς¹⁸.

Αιτίες για την κακή πρόγνωση των διαβητικών θεωρούνται οι εκτεταμένες αγγειακές βλάβες, η αυξημένη συχνότητα καρδιακών θανάτων, οι χρόνιες διαταραχές της εγκεφαλικής ροής και αυτορύθμισης, η μειωμένη παραμορφωσιμότητα των ερυθροκυττάρων, η αυξημένη γλοιότητα του αίματος, η δυσλειτουργία του ενδοθηλίου, η υπερπηκτικότητα και η διαταραγμένη σύνθεση προστακυκλίνης, που αυξάνει τη συγκολλητικότητα των αιμοπεταλίων. Ακόμη, θεωρείται πιθανό ότι συμβάλλουν, η δυσλειτουργία των λείων μυϊκών ινών και του ενδοθηλίου των φλοιϊκών αρτηριολίων, που είναι σημαντικά για την παράπλευρη κυκλοφορία, καθώς και η υπεργλυκαιμία κατά την έναρξη του ισχαιμικού επεισοδίου²⁴.

Επιδημιολογικές κλινικές μελέτες, δείχνουν ότι η υπεργλυκαιμία κατά την έναρξη της εγκεφαλικής προσβολής, μπορεί να προδιαθέσει σε έμφρακτο και σε κακή αποκατάσταση από εγκεφαλικό³. Τα αυξημένα επίπεδα της γλυκόζης επιδρούν δυσμενώς, ανεξάρτητα από την παρουσία ή όχι, Σ Διαβήτη²⁵. Η υπεργλυκαιμία από «stress», που θεωρείται κατά κάποιο τρόπο συνέπεια και όχι αίτιο της ισχαιμικής προσβολής, επηρεάζει με τη σειρά της τη βαρύτητα του εμφράκτου. Έχουμε δηλαδή δημιουργία φαύλου κύκλου²¹.

Η υπεργλυκαιμία, θεωρείται επιβλαβής, όταν τα όρια του εμφράκτου, λαμβάνουν πολύ μειωμένη αιμάτωση²⁶. Σε πειραματική πρόκληση εμφράκτων με απόφραξη τελικών κλάδων αγγείων και κατάργηση της παράπλευρης κυκλοφορίας, δεν υπήρξε δυσμενής επίδραση από την υπεργλυκαιμία²⁴.

Όσον αφορά την προγνωστική αξία της υπεργλυκαιμίας κατά την έναρξη της προσβολής, αυτή θεωρείται δυσμενής σε περιπτώσεις ενδοεγκεφαλικής αιμορραγίας και εμφράκτων μεγάλων και μέσου μεγέθους αγγείων με ανεπαρκή παράπλευρο κυκλοφορία²⁴.

Ευμενής ή ουδέτερη, θεωρείται σε έμφρακτα από βλάβη μεγάλων και μέσου μεγέθους αγγείων

με καλή παράπλευρο κυκλοφορία καθώς και σε κενοχωριώδη έμφρακτα (έμφρακτα τύπου απόφραξης τελικών κλάδων, χωρίς παράπλευρο)²⁴.

Ως προς τα ιστολογικά χαρακτηριστικά της αγγειακής εγκεφαλικής νόσου των διαβητικών, αυτή χαρακτηρίζεται από αθηρωματικές και μικροαθηρωματικές αλλοιώσεις των εγκεφαλικών αγγείων, από υπερπλασία του ενδοθηλίου των μικρών αγγείων και πάχυνση της βασικής μεμβράνης των τριχοειδών^{24,27}.

Οι αλλοιώσεις μακροαγγειοπάθειας αφορούν κυρίως τα ενδοκρανιακά τμήματα των σπονδυλικών αρτηριών, το κεντρικό τμήμα της μέσης εγκεφαλικής αρτηρίας καθώς και ενδοκρανιακά τμήματα της καρωτίδας²⁴.

Η μικροαγγειοπάθεια που αναφέρεται σε αλλοιώσεις μικρών τελικών διατριαινόντων κλάδων (αναφέρεται ειδική βλάβη του τοιχώματος, η λιπούαλίνωση) εκδηλώνεται με τη μορφή των κενοχωριωδών (lacunar) εμφράκτων^{24,27,28} και σπανιότερα, σαν υποφλοιϊκή αρτηριοσκληρυντική εγκεφαλοπάθεια (νόσος του Binswanger)^{28,29}. Τα κλινικά χαρακτηριστικά των ισχαιμικών επεισοδίων των μεγάλων αγγείων, μπορούν να ταξινομηθούν σε 2 κατηγορίες. Σε επεισόδια που αφορούν απόφραξη της περιοχής της καρωτίδας και σε επεισόδια από απόφραξη της περιοχής των σπονδυλοβασικών²⁷.

Τα πρώτα, αφορούν απόφραξη της έσω καρωτίδας ή της μέσης εγκεφαλικής αρτηρίας. Εκδηλώνονται με συνδυασμό ημιπάρεσης, ομώνυμης ημιανοψίας και ανώτερης εγκεφαλικής δυσλειτουργίας σε πλήρη μορφή (ολικό έμφρακτο πρόσθιας κυκλοφορίας, TACI) ή σε περιορισμένο συνδυασμό (μερικό έμφρακτο πρόσθιας κυκλοφορίας, PACI).

Τα τελευταία, αφορούν έμφρακτα της οπίσθιας κυκλοφορίας (POCI). Εκδηλώνονται με σύστοιχη παράλυση κρανιακών νεύρων, αμφοτερόπλευρο κινητικό ή αισθητικό έλλειμμα, διαταραχές της κίνησης των οφθαλμών, μεμονωμένη παρεγκεφαλιδική δυσλειτουργία ή μεμονωμένη ομώνυμη απώλεια του οπτικού πεδίου.

Τα κενοχωριώδη έμφρακτα προκαλούνται από απόφραξη διατριαινόντων κλάδων (τελικό κλάδοι χωρίς παράπλευρο) μεγάλων εγκεφαλικών αρτηριών. Είναι μικρά έμφρακτα που εντοπίζονται συνήθως στην έσω κάψα, το θάλαμο, τη γέφυρα, τον κερκοφόρο πυρήνα, το κέλυφος και την παρακείμενη λευκή ουσία¹⁸.

Απεικονίζονται καλύτερα με μεθόδους μαγνητικού συντονισμού³⁰. Συχνά είναι ασυμπτω-

ματικά, όταν όμως είναι πολλαπλά, σχετίζονται με έκπτωση ανωτέρων διανοητικών λειτουργιών³¹.

Όταν είναι συμπτωματικά, εκδηλώνονται συνήθως με κάποιο τύπο κενοχωριωδών συνδρόμων που διακρίνονται σε αμιγώς κινητικά εγκεφαλικά σύνδρομα, σε αμιγώς αισθητικά εγκεφαλικά σύνδρομα, σε κινητικοαισθητικά και σε σύνδρομα αταξικής ημιπάρεσης^{18,27}.

Η υποφλοιϊκή αρτηριοσκληρυντική εγκεφαλοπάθεια (νόσος του Binswanger) αποτελεί επίσης κλινική εκδήλωση μικροαγγειοπάθειας. Πρόκειται για χρόνια αγγειακή άνοια με υδροκέφαλο³².

Χαρακτηρίζεται από εμμένουσα υπέρταση και συστηματική αγγειακή νόσο, οξεία επεισόδια, υποξεία συσσώρευση νευρολογικών συμπτωμάτων και σημείων κατά τη διάρκεια εβδομάδων ή μηνών, από μακρές περιόδους ηρεμίας, μακρά κλινική πορεία, άνοια, προέχοντα κινητικά σημεία, ψευδοπρομηκική παράλυση και υδροκέφαλο.

Το 1983, ο Pulsinelli, βασιζόμενος σε επιδημιολογικά κλινικά αλλά και σε πειραματικά δεδομένα που αποδεικνυαν τη δυσμενή σημασία της υπεργλυκαιμίας κατά την έναρξη του επεισοδίου για την πρόγνωση του, πρότεινε τα εξής για τη βελτίωση της πρόγνωσης αυτών των επεισοδίων²¹:

α) Προσπάθεια για διατήρηση της γλυκαιμίας σε φυσιολογικά σχεδόν επίπεδα σε διαβητικούς με αυξημένο κίνδυνο εγκεφαλικού ή με συμπτώματα που υποδηλώνουν επαπειλούμενη ή εξελισσόμενη εγκεφαλική ισχαιμία.

β) Γλυκοζούχα διαλύματα θα πρέπει να αποφεύγονται κατά την άμεση αντιμετώπιση ασθενών με οξύ ή εξελισσόμενο εγκεφαλικό, σε ασθενείς που υπόκεινται σε επέμβαση που θα μπορούσε να επηρεάσει την εγκεφαλική αιματική ροή ή σε όσους υπέστησαν καρδιακή ανακοπή.

γ) Σε επιρρεπείς σε εγκεφαλικό ασθενείς που πρόκειται να υποστούν οιαδήποτε χειρουργική επέμβαση, θα πρέπει να χρησιμοποιούνται αναισθητικά που δεν αυξάνουν τη συγκέντρωση γλυκόζης αίματος-εγκεφάλου.

Στα αγγειακά συμβάματα του Κ.Ν.Σ., θα πρέπει να συμπεριληφθούν η θρόμβωση του συραγγώδους και του σιγμοειδούς κόλπου¹⁸. Η πρώτη, σχετίζεται με ρινοεγκεφαλική μουκορμύκωση και προσβάλλει άτομα με IDDM. Εκδηλώνεται με νευρολογικά σημεία προσβολής II, III, IV, V και VI εγκεφαλικής συζυγίας και προσβολής της

καρωτίδας με ετερόπλευρη ημιπληγία. Παρεγγυματική προσβολή με λοίμωξη, οδηγεί σε σχηματισμό αποστήματος. Αν δεν αντιμετωπισθεί εγκαίρως έχει βαρεία πρόγνωση.

Η θρόμβωση του σιγμοειδούς κόλπου προσβάλλει συνήθως ηλικιωμένους διαβητικούς ασθενείς δευτεροπαθώς μετά από κακοήθη εξωτίτιδα από ψευδομονάδα.

Από το νωτιαίο μυελό η εκφύλιση των οπισθίων δεματιών του νωτιαίου μυελού (pseudotabes diabetica) αποτελεί σπάνια εκδήλωση διαβητικής επιπλοκής^{2,33}.

Ασυνήθιστη είναι και η εκφύλιση των φλοιονωτιαίων δεματιών³³. Αναφέρεται κατά τόπους απώλεια των νευρώνων των προσθίων κεράτων. Έμφρακτο των προσθίων 2/3 του νωτιαίου μυελού μετά από θρόμβωση της πρόσθιας νωτιαίας αρτηρίας, εκδηλώνεται σαν μυελοπαθητικό σύνδρομο, με σχετικά ανέπαφες τις αισθήσεις της αφής και της θέσης και διαταραγμένη αντίληψη της θερμοκρασίας και του πόνου και κινητικό έλλειμμα κάτω από το επίπεδο της βλάβης³³.

Αξιοσημείωτη είναι η αυξημένη επίπτωση του διαβήτη με διαταραχές ακουσίων κινήσεων όπως: με χορεία Huntington, όψιμη δυσκινησία, τρόμο, νόσο του Parkinson, από νευροληπτικά επαγόμενο παρκινσονισμό. Ακόμη, οι διαβητικοί εμφανίζουν αυξημένο κίνδυνο για πρόκληση της από νευροληπτικά επαγόμενης όψιμης δυσκινησίας².

Τέλος, διαβητικοί με νόσο του Parkinson που λαμβάνουν L-dopa, κινδυνεύουν περισσότερο από τις από την L-dopa επαγόμενες κινητικές δυσκινησίες².

Τα τελευταία χρόνια, πολλοί συγγραφείς χρησιμοποιούν τον όρο «διαβητική εγκεφαλοπάθεια»^{2,3,29,33,34} για να υποδηλώσουν ένα σύνολο διαταραχών που προκαλούνται από την επίδραση του διαβήτη στον εγκέφαλο. Ο όρος είναι μάλλον ασαφής και συμπεριλαμβάνει δομικές (παθολογοανατομικές), νευροχημικές, ηλεκτροφυσιολογικές καθώς και διαταραχές των γνωσιακών λειτουργιών που παρατηρούνται σε διαβητικούς.

Το 1963, η Edith-Reske-Nielsen³⁵⁻³⁷, πρότεινε τον όρο «διαβητική εγκεφαλοπάθεια» για να χαρακτηρίσει ένα σύνολο παθολογοανατομικών ευρημάτων από 16 άτομα με μακροχρόνιο IDDM, θεωρώντας ότι τα τελευταία, οφείλονταν, αποκλειστικά, στην επίδραση του διαβήτη.

Τα ευρήματα αυτά περιλάμβαναν διάχυτες εκφυλιστικές διαταραχές, συχνή ύπαρξη ψευδοσβέστωσης, ατροφία του οδοντωτού πυρήνα της

παρεγκεφαλίδας, απομυελίνωση κρνιακών νευρών, ίνωση των λεπτομηνίγγων, αγγειοπάθεια.

Οι ενδείξεις για νευροχημικές διαταραχές που προκαλούνται στον εγκέφαλο των διαβητικών προκύπτουν κυρίως από πειραματικά δεδομένα^{2,33}. Αφορούν διαταραχές του μεταβολισμού των μονοαμινικών νευροδιαβιβαστών (ντοπαμίνης, νορεπινεφρίνης, σεροτονίνης) και των νευροπεπτιδίων (ουσίας P, σωματοστατίνης, νευροπεπτιδίου Υ, μεθειονίνης-εγκεφαλίνης, αγγειοδραστικού εντερικού πεπτιδίου, β-ενδορφίνης, βασοπρεσίνης).

Η διαταραχή του μεταβολισμού αυτών των ουσιών, έχει επιδράσεις στη συμπεριφορά, τη διάθεση, την όρεξη και την αντίληψη του πόνου². Οι ηλεκτροφυσιολογικές διαταραχές περιλαμβάνουν τόσο ΗΕΓφικές διαταραχές³⁸, όσο και διαταραχές αγωγιμότητας που ανιχνεύονται από την εφαρμογή προκλητών δυναμικών, ακουστικών (BAEP)^{39,40,41}, οπτικών (UEP)^{42,43}, σωματοαισθητικών (SSEP)^{44,45}.

Οι διαταραχές των γνωσιακών λειτουργιών αναφέρονται στις χαμηλότερες επιδόσεις διαβητικών σε δοκιμασίες ελέγχου των αντίστοιχων λειτουργιών⁴⁶⁻⁵².

Ο βαθμός έκπτωσης των διανοητικών λειτουργιών θεωρείται μικρού βαθμού και δεν επηρεάζει γενικά τη δυνατότητα του διαβητικού να ανταποκριθεί στις καθημερινές του λειτουργίες⁵², είναι όμως μετρήσιμη.

Έχουν συσχετισθεί με το επίπεδο του γλυκαιμικού ελέγχου, τις διαβητικές επιπλοκές⁵², και η συχνότητα σοβαρών υπογλυκαιμικών επεισοδίων στους ηλικιωμένους με NIDDM⁵⁰ και με την ηλικία έναρξης του διαβήτη, το επίπεδο γλυκαιμικού ελέγχου και την συχνότητα των σοβαρών υπογλυκαιμικών στα άτομα με IDDM⁴⁸.

Κλινική σημασία έχει ασφαλώς και η γνώση της αυξημένης επίπτωσης ψυχιατρικών διαταραχών, στα άτομα με διαβήτη. Τα διαβητικά άτομα, είναι επιρρεπή σε μείζονες διαταραχές του συναισθήματος (κατάθλιψη)^{53,54} καθώς και σε αγχώδεις διαταραχές⁵³. Εκτός από ψυχοκοινωνικά και ψυχολογικά εκλυτικά αίτια, συζητούνται και βιολογικές σχέσεις, όπως δυσρύθμιση του ΥΥΕ άξονα, καθώς και διαταραχές του μεταβολισμού των κεντρικών διαβιβαστών⁵⁴.

Σε συνδυασμό με τις διαταραχές των γνωσιακών λειτουργιών, θα μπορούσαν να επηρεάσουν τη συμμόρφωση των ασθενών και να επιδεινώσουν τον γλυκαιμικό έλεγχο⁵⁴.

Θα ήθελα να κλείσω αυτή την εισήγηση με

μια παλαιά αλλά πάντα επίκαιρη αναφορά για τη σημασία του εγκέφαλου στη συμπεριφορά μας⁵⁵.

«...οι άνθρωποι πρέπει να γνωρίζουν, ότι η μοναδική πηγή από όπου προέρχονται οι ηδονές και οι χαρές μας, τα γέλια και τα αστεία είναι ο εγκέφαλος· το ίδιο και οι λύπες και οι στενοχώριες, οι βαρυθυμίες και τα κλάμματα. Χάρη σ' αυτόν κυρίως σκεπτόμαστε, βλέπουμε, ακούμε και ξεχωρίζουμε το άσχημο από το όμορφο, το κακό από το καλό, το ευχάριστο από το δυσάρεστο... Ο εγκέφαλος όμως είναι η αιτία που τρελαινόμαστε και παραφρονούμε. Από δική του επίδραση είναι και οι φόβοι και οι αγωνίες που μας κυριεύουν τη νύχτα ή τη μέρα, οι αϋπνίες, τα σφάλματά μας στην πιο ακατάλληλη στιγμή, οι έγνοιες που δεν έχουν λόγο, η ανικανότητα, τέλος, να γνωρίσουμε την πραγματικότητα όπου ζούμε και η αδιαφορία μας για τις καθιερωμένες συνήθειες των ανθρώπων. Όλα αυτά τα παθαίνουμε από τον εγκέφαλο όταν δεν είναι υγιής...»

Ιπποκράτης «Περί ιερής νούσου»

Βιβλιογραφία

1. David S. Bell II. Stroke in the diabetic patient. *Diabetes Care* 1994; Volume 17, Number 3: 213-219.
2. Harati Y. Diabetes and the Nervous System. *Endocrinology and Metabolism Clinics of North America* 1996; Volume 25, Number 2: 325-359.
3. Anthony L, McCall, Laura B, Fixman, Nigel Fleming, Keith Tornheim, William Chick and Neil B Ruderman. Chronic hypoglycemia increases brain glucose transport. *Am J Physiol* 1986. (*Endocrinol Metab* 214): E442-447.
4. McCall AL. Perspectives in diabetes. The impact of diabetes of the CNS. *Diabetes* 1992; 41: 557-570.
5. Ronald N. Auer. Progress Review. Hypoglycemic Brain Damage. *Stroke* 1986; 17, 4: 699-708.
6. Foster JW, Hart RG. Hypoglycemic Hemiplegia. Two cases and a clinical review *Stroke* 1987; 18: 944-946.
7. Gold AE, Marshall SM. Cortical Blindness and Cerebral Infarction associated with hypoglycemia. *Diabetes Care* 1996; 19, 9: 1001-1003.
8. Freier BM. Hypoglycaemia and Diabetes. *Diabetic Medicine* 1986; 3: 513-525.
9. Gerich JE, Mogan M, Veneman T, Korytkowsky M, Mitrakou A. Hypoglycemia Unawareness. *Endocrine Reviews* 1991; 12, 4: 356-371.
10. Langan SJ, Deary DA, Hepburn, Freier BM. Cumulative cognitive impairment following recurrent severe hypoglycaemia in adult patients with insulin treated diabetes mellitus. *Diabetologia* 1991; 34: 337-344.
11. Wregling R, Levander S, Adamson U, Lins PE. Permanent neuropsychological impairment after recurrent episodes of severe hypoglycaemia in man. *Diabetologia*

- gia 1990; 33: 152-157.
12. Arlan L. Rosenbloom. Intracerebral Crises During Treatment of Diabetic Ketoacidosis. *Diabetes Care* 1990; Vol 13; No 1: 22-33.
 13. Arieff AI, Kleeman CR. Studies on mechanisms of cerebral edema in diabetic comas. Effects of hyperglycemia and rapid lowering of plasma glucose in normal rabbits. *The Journal of Clinical Investigation* 1973; Volume 52: 571-583.
 14. Bello FA, Sotos JF. Cerebral oedema in diabetic ketoacidosis in children. *The Lancet* 1990; 2: 64.
 15. Krane EJ, Rockoff MA, Wallman JK, Woldort J. Subclinical brain swelling in children during treatment of diabetic ketoacidosis. *The New England Journal of Medicine* 1985; 312, 18: 1147-1151.
 16. Roe TF, Crawford TO, Huff KR, Costin G, Kaufman FR, Nelson MD. Brain infarction in children with diabetic ketoacidosis. *J Diab Compl* 1996; 10: 100-108.
 17. Atkin SL, Coady AM, Horton D, Sutaria N, Sellars L, Walton C. Multiple cerebral haematomata and peripheral nerve palsies associated with a case of juvenile diabetic ketoacidosis. *Diabetic Medicine* 1995; 12: 267-277.
 18. Biller J, Love BB. Diabetes and Stroke. *Medical Clinics of North America* 1993; 77, 1: 95-110.
 19. Kannel WB, McGee DL. Diabetes and cardiovascular disease. The framingham study. *JAMA* 1979; 241, 19: 2035-2038.
 20. Abbott RD, Donahue RP, MacMahon SW, et al. Diabetes and the risk of stroke. The Honolulu Heart Program. *JAMA* 1987; 257, 7: 949-952.
 21. Pulsinelli WA, Levy DE, Sigsbee B, et al. Increased Damage after ischemic stroke in patients with hyperglycemia with or without established diabetes mellitus. *The American Journal of Medicine* 1983; 74: 540-544.
 22. Stamler J, Vaccaro O, Neaton JD, Wentworth D. Diabetes, other risk factors, and 12-Yr cardiovascular mortality for men screened in the multiple risk factor intervention trial. *Diabetes Care* 1993; 16, 2: 434-444.
 23. Sacco RL, Foulkes MA, Mohr JP, et al. Determinants of early recurrence of cerebral infarction. The Stroke Data Bank. *Stroke* 1989; 20, 8: 983-989.
 24. Helgason CM. Blood Glucose and stroke. *Stroke* 1988; 19, 8: 1049-1053.
 25. Berger L, Hakim AM. The association of hyperglycemia with cerebral edema in stroke. *Stroke* 1986; 17, 5: 865-871.
 26. Pulsinelli WP, Waldman S, Rawlinson D, Plum F. Moderate hyperglycemia augments ischemic brain damage. A neuropathologic study in the rat. *Neurology (Ny)* 1982; 32: 1239-1246.
 27. Catto RJ, Gram PJ. Risk factors for cerebrovascular disease and the role of coagulation and fibrinolysis. *Blood Coagulation and Fibrinolysis* 1995; 6: 497-510.
 28. Schneider R, Klesewetter H. The significance of microcirculatory disturbances in the pathogenesis of vascular dementia. *Pharmacopsychiat* 1988; 21: 11-16.
 29. Dejgaard A, Gade A, Larsson H, Balle V, Parving A, Parving H. Evidence for diabetic encephalopathy. *Diabetic Medicine* 1991; 8: 162-167.
 30. Kameyama M, Fushimi H, Udaka F. Diabetes mellitus and cerebral vascular disease. *Diabetes Research and Clinical Practice* 1994; 24 Suppl: S205-S208.
 31. Tetsutani T, Yamaguchi T, Kadono K, et al. Detection of cerebrovascular disease in diabetic patients by means of the Kana Test. *Current Therapeutic Research* 1994; 55, 10: 1247-1254.
 32. Caplan LA, Schoene WC. Clinical features of subcortical arteriosclerotic encephalopathy (Cinswanger disease). *Neurology* 1978; 28: 1206-1215.
 33. Mooradian AD. Diabetic complications of the central nervous system. *Endocrine Reviews* 1988; 9, 3: 346-356.
 34. Biessels GJ, Kappelle AC, Brauenboer B, Erkelens DW, Gispen WH. Cerebral function in diabetes mellitus. *Diabetologia* 1994; 37: 643-650.
 35. Reske-Nielsen E, Lundbeak K. Diabetic encephalopathy. Diffuse and focal lesions of the brain in long-term diabetes. *Acta Neurologica Scandinavica* 1963; 39: Suppl 4: 273-290.
 36. Reske-Nielsen E, Lundbeak K, Rafaelsen OJ. Pathological changes in the central and peripheral nervous system of young long-term diabetics I. Diabetic encephalopathy. *Diabetologia* 1965; 1: 233-241.
 37. Reske-Nielsen E, Lundbeak K. Pathological changes in the central and peripheral nervous system of young long-term diabetics II. The spinal cord and peripheral nerves. *Diabetologia* 1968; 4: 34-43.
 38. Soltesz G, Ascadi G. Association between diabetes, severe hypoglycaemia, and electroencephalographic abnormalities. *Archives of Disease in Childhood* 1989; 64: 992-996.
 39. Donald MW, Erdahl W, Surrudge HC, et al. Functional correlates of reduced central conduction velocity in diabetic subjects. *Diabetes* 1984; 33: 627-633.
 40. Fedele D, Martini A, Cardone C, et al. Impaired auditory brainstem-evoked responses insulin-dependent in Diabetic Subjects. *Diabetes* 1984; 33: 1085-1089.
 41. Martini A, Comacchio F, Magnavita V. Auditory brainstem and middle latency evoked responses in the clinical evaluation of diabetes. *Diabetic Medicine* 1991; 8, 1: S74-S77.
 42. Cirillo D, Confiantini E, de Grantis D, et al. Visual evoked potentials in diabetic children and adolescents. *Diabetes Care* 1984; 7: 273-275.
 43. Khardori R, Soler NG, Gould DC, et al. Brainstem auditory and visual evoked potentials in type I (insulin-dependent) diabetic patients. *Diabetologia* 1986; 29: 362-365.
 44. Bax G, Lelli S, Grandis U, et al. Early involvement of central nervous system in type I diabetic patients. *Diabetes Care* 1995; 18,4: 559-562.
 45. Pozzessere G, Rizzo PA, Valle E, et al. *Diabetes Care* 1988; 11, 6: 473-480.
 46. Ryan CM. Neurobehavioral complications of type I dia-

- betes. Examination of possible risk factors. *Diabetes Care* 1988; 11, 1: 86-93.
47. *Ryan CM, Williams TM, Finegold DM, Orchard TJ.* Cognitive dysfunction with type I (insulin dependent) diabetes mellitus of long duration. Effects of recurrent hypoglycaemia and other chronic complications. *Diabetologia* 1993; 36: 329-334.
48. *Gold AE, Deary IJ, Frier BM.* Recurrent severe hypoglycaemia and cognitive function in type I diabetes. *Diabetic Medicine* 1993; 10: 503-508.
49. *Skenazy JA, Bigler ED.* Neuropsychological findings in diabetes mellitus. *Journal of Clinical Psychology* 1984; 40, 1: 246-258.
50. *Deary IJ, Crawford JR, Hepburn A, et al.* Severe hypoglycemia and intelligence in adult patients with insulin-treated diabetes. *Diabetes* 1993; 42: 341-344.
51. *Hoffman RG, Speelman DJ, Himmen DA, et al.* Changes in cortical functioning with acute hypoglycemia and hyperglycemia in type I diabetes. *Diabetes Care* 1989; 12, 3: 193-197.
52. *Reaven GM, Thomson LW, Nahum D, Haskins E.* Relationship between hyperglycemia and cognitive function in older NIDDM. Patients. *Diabetes Care* 1990; 13, 1: 16-21.
53. *Cox DJ, Gonder-Frederick L.* Major developments in behavioral diabetes research. *Journal of consulting and clinical psychology* 1992; 60, 4: 628-638.
54. *Lustman PJ, Griffith LS, Gauard JA, Clouse RE.* Depression in adults with diabetes. *Diabetes Care* 1992; 15, 11: 1631-1639.
55. *Αυπουρλή Δ.* Ιπποκρατική Ιατρική. Περί ιερής νούσου 1972; 17: 145.