

# Miglioramento della performance cognitiva nella retinopatia diabetica avanzata

## Improved cognition in severe diabetic retinopathy



T. Meneghetti<sup>1</sup>, P. Kramer<sup>1</sup>, G.M. Bertoldo<sup>2</sup>, S. Lombardi<sup>3</sup>,  
A. Maroso<sup>4</sup>, F. Calcaterra<sup>2</sup>

francesco.calcaterra@ulss4.veneto.it

### RIASSUNTO

**Obiettivi** Negli ultimi decenni è stata associata una correlazione tra diabete, retinopatia diabetica e declino cognitivo. Due studi, in particolare, effettuati nel Regno Unito hanno valutato se il peggioramento della retinopatia diabetica e il declino cognitivo fossero strettamente correlati e si realizzassero con la stessa rapidità. I due studi hanno dati risultati opposti. Il nostro lavoro si propone di valutare, in un campione di popolazione italiana, l'esistenza di un'eventuale correlazione tra retinopatia diabetica e deficit cognitivo.

**Progetto di ricerca e metodi** Sono stati valutati 77 soggetti affetti da diabete mellito, affetti presso l'Unità Operativa di Diabetologia della ULSS n° 4 della Regione Veneto e classificati in base alla severità della retinopatia in tre gruppi: assenza di retinopatia (gruppo di controllo n=15); retinopatia lieve/moderata (n=30); retinopatia preproliferante/proliferante (n=32). Ogni partecipante è stato sottoposto a una valutazione cognitiva mediante alcuni test tratti dalla versione italiana della Wechsler Adult Intelligence Scale (WAIS). Le aree cognitive esplorate riguardavano l'abilità visuospatiale, l'abilità linguistica e la memoria di lavoro. Per valutare la correlazione tra retinopatia e performance cognitiva è stata usata la correlazione di Pearson con analisi statistica SPSS adeguata per possibili fattori confondenti.

**Risultati** Si è osservata una relazione inversa tra la severità della retinopatia e la performance cognitiva per quanto riguarda l'abilità visuospatiale (TEST Mv=10.3883 p<0.01) e l'abilità linguistica (F test=13.368 p<0.000). Non si è osservata alcuna correlazione tra il grado di retinopatia e la memoria di lavoro.

**Conclusioni** I partecipanti allo studio affetti da retinopatia di grado avanzato hanno avuto risultati migliori rispetto a quelli senza o con retinopatia lieve. Questo dato conferma uno dei due studi precedenti e induce ad avanzare nuove ipotesi circa il danno glicemico nei vari organi tra cui retina e cervello.

**Parole chiave** Diabete mellito, Retinopatia diabetica, Cognizione, Declino cognitivo, Abilità visuospatiali, Abilità linguistiche.

### SUMMARY

**Objectives** Over the last few decades, a correlation between both diabetes and diabetic retinopathy with cognitive impairment has been established. Two UK-based studies have examined whether diabetic retinopathy and cognitive decline worsen at the same rate, and the experiments had opposite results. The current study therefore proposed a new insight on the subject in an Italian population.

**Research design and methods** Seventy-seven diabetic patients were recruited from their local hospital and grouped by severity of retinopathy. The groups were: no retinopathy (control group, n=15), mild /

<sup>1</sup> Dipartimento di Psicologia generale, Università degli Studi di Padova.

<sup>2</sup> UO Dipartimentale di Diabetologia-Endocrinologia-Dietetica AULss 7 Pedemontana.

<sup>3</sup> UOSD Diabetologia ed Endocrinologia AULss 8 Berica.

<sup>4</sup> Biostatistica AULss 8 Berica.

moderate (n=30), pre-proliferative / proliferative (n=32). Each participant underwent a cognitive assessment through some subtests of the Italian version of the Wechsler Adult Intelligence Scale (WAIS). The areas of cognition tested were visuospatial ability, linguistic ability and working memory. Pearson's correlation in SPSS Statistics was used to assess the relationship between retinopathy and cognitive performance, adjusting for confounders.

**Results** Severity of retinopathy demonstrated an inverse relationship with cognitive performance in visuospatial (TestMW=10,3883  $p<0.01$ ) and linguistic (Ftest=13,368  $p<0.000$ ) skills. No correlation resulted between degree of retinopathy and working memory.

**Conclusions** Participants with advanced retinopathy performed better than patients with no or mild retinopathy. This further confirms one of the two previous results on the subject, and leads to new hypotheses over glucose-related damage and absorption in different organs (here, retina and brain).

**Key words** Diabetes mellitus, Diabetic retinopathy, Cognition, Cognitive Impairment, Visuospatial ability, Linguistic ability.

## INTRODUZIONE

Una delle più frequenti conseguenze del diabete è la retinopatia diabetica. È stato stimato che la retinopatia colpisca un terzo di tutti i pazienti diabetici<sup>(1)</sup> e sia una delle principali cause di cecità curabile al mondo<sup>(2-3)</sup>. È strettamente legata alla durata del diabete; l'iperglicemia cronica danneggia i vasi sanguigni della retina, causa infiammazione e dispersione di sangue nel corpo vitreo dell'occhio<sup>(4)</sup>. La gravità della condizione può variare — la letteratura tende a considerare la retinopatia, dallo stadio iniziale a quello più avanzato, in termini di non proliferante (che può essere lieve o moderata), pre-proliferante e proliferante. La terapia attualmente prevede trattamenti laser, farmaci intravitreali (anti-VEGF, steroidi), chirurgia vitreo-retinica<sup>(5)</sup>. In ogni caso, non è ancora possibile recuperare completamente la vista del paziente e gli attuali trattamenti possono solo impedire che la malattia causi ulteriori danni. È possibile ipotizzare che irregolarità circolatorie analoghe a quelle che avvengono in presenza di retinopatia abbiano luogo in altre aree dell'organismo in pazienti con iperglicemia cronica<sup>(6)</sup>. È stato infatti osservato che la retinopatia spesso presenti una correlazione con altre complicanze del diabete quali insufficienza

renale cronica<sup>(7)</sup> e ictus<sup>(8)</sup>. Un altro organo che è plausibile venga colpito nello stesso modo dall'iperglicemia è il cervello. Essendo la barriera emato-encefalica simile alla barriera emato-retinica, è possibile che un danno alla retina possa essere un biomarcatore di danno cerebrale a livello vascolare<sup>(9)</sup>. Questo tipo di danno è spesso misurato in termini di declino cognitivo, che può essere demenza, deterioramento cognitivo lieve (MCI), o un generico peggioramento nella cognizione<sup>(10,11)</sup>. Per trovare cause e fattori di rischio per il deterioramento cognitivo, in letteratura sono state indagate molte possibili variabili che potrebbero influenzarlo, come: livelli cerebrali di ormoni steroidei<sup>(12)</sup>; assunzione di alcol<sup>(13)</sup>; funzione tiroidea<sup>(14)</sup> e conseguenze di una scorretta alimentazione<sup>(15)</sup>. Una variabile che è stata studiata approfonditamente è l'iperglicemia. È stato effettivamente associato un legame tra diabete e deterioramento cognitivo<sup>(16,17)</sup>. Dal momento che anche la retinopatia è strettamente dipendente dai livelli glicemici, è stata ipotizzata e confermata una correlazione fra retinopatia e declino cognitivo<sup>(18,19)</sup>. Tuttavia, questi studi finora si sono limitati a osservare un generico declino nella performance cognitiva in presenza di retinopatia. Per approfondire queste ricerche, è risultato interessante indagare se un declino nella cognizione possa coincidere con un danno di entità paragonabile nella retina. Nel corso dell'ultimo decennio, ciò è stato analizzato due volte. Ding et al.<sup>(20)</sup> ha evidenziato che la performance cognitiva peggiora con il progressivo avanzamento della retinopatia, specialmente negli uomini. La correlazione più significativa è stata rilevata in test che esaminavano la velocità percettiva e le abilità linguistiche. Tre anni dopo, Crosby-Nwaobi et al.<sup>(21)</sup> trovarono una tendenza opposta: i partecipanti con retinopatia lieve o inesistente dimostrarono una performance cognitiva peggiore rispetto a pazienti con retinopatia pre-proliferante o proliferante. Le aree più colpite erano l'attenzione, la memoria, e le abilità linguistiche e visuospatiali. In seguito ai risultati ottenuti, Ding et al. avevano supposto che un danneggiamento dei vasi sanguigni cerebrali fosse la causa plausibile della scarsa performance cognitiva osservata. Crosby-Nwaobi et al., invece, ipotizzarono che il cervello possa essere meno colpito da alti livelli di glucosio rispetto alla retina, essendo esso semplicemente meno suscettibile all'iperglicemia. Ciò potrebbe dunque giustificare perché osservarono un miglioramento nella funzione cognitiva in presenza di retinopatia più grave. Tuttavia, c'erano delle discrepanze tra i due esperimenti. Per la loro analisi, Ding et al. raggrupparono i partecipanti con retinopatia moderata e grave, mentre Crosby-Nwa-

obi et al. unirono i partecipanti con retinopatia lieve o inesistente. Inoltre, durante l'analisi dei dati, Ding et al. non utilizzarono il grado di istruzione dei partecipanti come variabile di controllo e il gruppo con retinopatia moderata e grave era di dimensioni inferiori. Il grado di istruzione è una variabile che dovrebbe essere considerata, nonostante il suo impatto sul declino cognitivo non sia ancora chiaro<sup>(22)</sup>. Controllare i risultati ottenuti sia includendo che escludendo questa variabile avrebbe potuto garantire un'ulteriore validazione dell'analisi. Un'ultima debolezza nell'analisi di Crosby-Nwaobi et al. è stato considerare pochi partecipanti senza retinopatia rispetto al numero di partecipanti con retinopatia. Il nostro studio è stato strutturato in maniera analoga a quelli di Ding et al.<sup>(20)</sup> e Crosby-Nwaobi<sup>(21)</sup>, ma comprendendo un numero simile di partecipanti per ogni gruppo di retinopatia analizzato (compreso il gruppo di controllo, senza retinopatia), inoltre è il primo ad analizzare un campione della popolazione non britannico. Per misurare il declino cognitivo, sono stati scelti test che analizzavano abilità visuospatiali, abilità linguistiche e memoria di lavoro, in quanto questi sono risultati essere gli ambiti della cognizione più critici nei due studi precedenti.

## METODI

Dopo aver dato il loro consenso scritto, settantanove pazienti diabetici hanno volontariamente partecipato all'esperienza, senza ricevere un compenso. Di questi, due hanno abbandonato l'esperienza prima della sua conclusione, dunque in questo studio sono stati raccolti ed elaborati i test eseguiti su 77 pazienti (48 uomini, 29 donne). L'età dei pazienti variava da 29 e 76 anni (media $\pm$ DS, 65 anni  $\pm$ 8,6) e sono stati raggruppati in base al loro grado di retinopatia.

Criteri di inclusione: sono stati arruolati i pazienti diabetici regolarmente seguiti dall'UO di diabetologia della Ussl 7 Regione Veneto che avevano eseguito almeno una retinografia nei due anni precedenti.

Criteri di esclusione: sono stati esclusi dallo studio i soggetti che mostravano visione o movimento così compromessi da mettere a repentaglio la loro performance e coloro con disturbi mentali diagnosticati (ad esempio, depressione), con ictus cerebrale e pazienti non di madrelingua italiana.

Il campione preso in considerazione è stato suddiviso in 3 gruppi che riflettevano lo stadio di retinopatia: assente (gruppo di controllo, n=15), lieve / moderata (n=30), pre-proliferante / proliferante (n=32).

I partecipanti allo studio sono risultati essere preva-

lentemente maschi (62,3%), con un basso livello di istruzione (63,6%), non fumatori (70,1%) e che non assumono alcolici (70,1%).

In relazione al tipo di retinopatia, i pazienti osservati con una forma moderata di retinopatia avevano il diabete da più anni (circa da 24 anni) e, come atteso, un peggior controllo glicemico (HbA1c) con 66.2 mmol/mol<sup>(23,24)</sup>. Nella Tabella 1 sono riassunte le caratteristiche del campione distinte per tipo di retinopatia.

Prima di ottenere una stima della loro abilità cognitiva, i partecipanti hanno completato un questionario per raccogliere informazioni generali quali età, genere, BMI, grado di istruzione (scuola secondaria inferiore, scuola superiore, università), consumo di sigarette e alcol (misurato in unità alla settimana), anni passati dalla diagnosi di diabete, livelli di emoglobina glicata (mmol/mol) e grado di retinopatia (assente, lieve/moderata, pre-proliferante/ proliferante). Il danno alla retina (espresso attraverso la gravità della retinopatia) è stato stabilito attraverso una fluorangiografia eseguita presso la U.O. di Diabetologia – Endocrinologia – Dietetica della ULSS 7 della Regione Veneto. L'analisi è stata eseguita durante visite oftalmologiche di routine nei 18 mesi precedenti. Per stabilire la performance cognitiva dei partecipanti, sono stati selezionati quattro subtest dalla Wechsler Adult Intelligence Scale (WAIS) nella sua versione italiana. I subtest selezionati prevedevano disegno con i cubi, analogie, memoria di cifre e ragionamento aritmetico. Questi subtest permettevano di valutare abilità visuospatiali, comprensione verbale e memoria di lavoro, dal momento che queste erano le aree della cognizione che si sono rivelati maggiormente compromesse in studi precedenti. Questi includevano in aggiunta anche la Mini Mental State Examination (MMSE); tuttavia, è stata esclusa in questo studio in quanto considerata troppo generica e relativamente superflua in questo contesto, dato che i partecipanti in questo studio erano mediamente più giovani. Il WAIS è stato infine selezionato in quanto offriva una misura affidabile di determinate abilità cognitive in adulti di gruppi di età variabili. Tutti i partecipanti hanno incontrato lo sperimentatore in un ambulatorio della nostra U.O. Inizialmente hanno risposto a delle domande riguardanti le informazioni demografiche di base; qualunque cosa non ricordassero è stata recuperata dalla loro scheda clinica. La presenza di retinopatia è stata selezionata dalla più recente analisi riportata nella scheda clinica del paziente. Il primo sub-test svolto dal WAIS è stato il disegno con i cubi: i partecipanti hanno ricevuto dei cubi bianchi e rossi (inizialmente quattro, in seguito nove) stan-

**Tabella 1** Caratteristiche del campione distinte per tipo di retinopatia.

CARATTERISTICHE DEL CAMPIONE	TUTTI (N=77)	RD ASSENTE (N=15)	RD LIEVE (N=30)	RD MODERATA (N=32)
<b>Età media</b>	64,9 ± 8,57	67,3 ± 5,97	64,9 ± 8,99	63,9 ± 9,21
<b>Genere</b>				
Maschi - n° (%)	48 (62,3)	9 (18,8)	20 (41,7)	19 (39,6)
Femmine - n° (%)	29 (37,7)	6 (20,7)	10 (34,5)	13 (44,8)
<b>Livello di istruzione</b>				
Secondaria inferiore	49 (63,6)	11 (22,4)	18 (36,7)	20 (40,8)
Secondaria superiore	21 (27,3)	2 (9,5)	11 (52,4)	8 (38,1)
Università	7 (9,1)	2 (28,6)	1 (14,3)	4 (57,1)
<b>Consumo di sigarette nei partecipanti</b>				
Nulla (n=54)	54 (70,1)	8 (14,8)	23 (42,6)	23 (42,6)
Ex fumatore (n=11)	11 (14,3)	3 (27,3)	4 (36,4)	4 (36,4)
Fumatore (n=12)	12 (15,6)	4 (33,3)	3 (25)	5 (41,7)
<b>Consumo di alcol nei partecipanti (14-20 unità è generalmente la quantità massima raccomandata)</b>				
0	54 (70,1)	10 (18,5)	20 (37)	24 (44,4)
Fino a 20	18 (23,4)	5 (27,8)	7 (38,9)	6 (33,3)
>21	5 (6,5)	0 (0)	3 (60)	2 (40)
<b>Durata del diabete: Anni dalla diagnosi</b>				
(media ± SD)	21,2 ± 11,2	15,3 ± 8,71	21,6 ± 10,12	23,8 ± 12,39
<b>BMI dei partecipanti (Convenzionalmente si valuta: &lt;18.5: sottopeso. 18.5 to 24.9: in salute. 25 to 29.9: sovrappeso. &gt;30: obeso)</b>				
Media ± SD	29 ± 4,45	26,1 ± 4,34	30,4 ± 4,56	29 ± 3,84
<b>Emoglobina glicata (HbA1c), espressa in mmol/mol (I dati utilizzati provenivano dai più recenti esami del sangue dei partecipanti, non più di 8 mesi prima. Il range ideale di HbA1c per adulti diabetici è convenzionalmente &lt;58mmol/mol)</b>				
Media ± SD	63,1 ± 15,74	56,7 ± 13,68	63 ± 11,07	66,2 ± 19,45

RD: Retinopatia diabetica.

ardizzati per l'esercizio, maneggiandoli per qualche secondo per familiarizzare con il materiale. In seguito, sono state loro presentate delle immagini di figure geometriche bianche e rosse, ed è stato a loro richiesto di ricrearle con i cubi. Il test era cronometrato, dal momento che c'era un limite di tempo per ogni ricostruzione (60 secondi con quattro cubi, 120 secondi con nove cubi).

Il secondo subtest era quello delle analogie; i partecipanti sentivano due parole e, attraverso ragionamenti astratti, dovevano indicare qualunque connessione letterale o metaforica individuassero tra le due. Il subtest seguente era divi-

so in tre stadi: memoria di cifre diretta, inversa e in sequenza crescente. I partecipanti sentivano una serie di cifre (inizialmente due, poi in numero maggiore) e veniva loro richiesto di ripetere le cifre allo sperimentatore nell'ordine in cui le avevano sentite (memoria diretta), in ordine inverso (memoria inversa), e riordinando le cifre in ordine crescente (memoria in sequenza). Nell'ultimo subtest, ragionamento aritmetico, i partecipanti dovevano rispondere a domande di aritmetica di difficoltà crescente, avendo a disposizione 30 secondi per ciascun item. Ogni subtest è stato presentato con un item di esempio da completare

insieme allo sperimentatore, così da permettere loro di comprendere le istruzioni e visualizzare il materiale, in modo da assicurarsi che fossero in grado di svolgere il test. L'item di esempio non era valutato, e dopo averlo completato, i partecipanti potevano procedere agli item seguenti. Il manuale WAIS indica come devono essere assegnati i punteggi per le risposte dei partecipanti. Sia il subtest disegno con i cubi che ragionamento aritmetico erano cronometrati, ma i partecipanti erano ignari dei limiti temporali assegnati a ogni item e di come essi influenzassero i loro punteggi. Inoltre, tutti i subtest avevano una regola di interruzione: dopo un numero prestabilito di risposte sbagliate consecutive, lo sperimentatore procedeva allo stadio o subtest seguente. Il punteggio per il subtest disegno con i cubi è stato stabilito in base al tempo richiesto per la ricostruzione di ogni figura geometrica con i cubi. Quando gli item includevano quattro cubi, il punteggio era assegnato in maniera binaria: 4 punti se la ricostruzione era completata correttamente entro 60 secondi, altrimenti venivano assegnati 0 punti. Quando gli item includevano nove cubi, i punteggi variavano da 4 punti (se la ricostruzione richiedeva tra 76 e 120 secondi) fino a 7 punti (se la ricostruzione impiegava meno di 30 secondi). Il punteggio per il subtest analogie è stato stabilito confrontando le risposte date dai partecipanti con risposte standardizzate indicate nel manuale dei punteggi WAIS, con punteggi variabili da 0 a 2 punti. I subtest memoria di cifre e ragionamento aritmetico avevano lo stesso metodo di assegnazione dei punteggi: 1 punto è stato dato per ogni risposta corretta, 0 punti per ogni risposta sbagliata o – nel subtest ragionamento aritmetico – fuori tempo massimo. Il punteggio assegnato alla performance in ogni subtest è stato calcolato e calibrato in base all'età di ciascun partecipante. In seguito, considerando tutti i subtest, è stata estrapolata una misura della cognizione complessiva. Il software utilizzato era SPSS Statistics, dove ai fini dell'analisi sono stati condotti i seguenti test: Anova (Ftest), Mann-Whitney test (TestMW) e Analisi della Varianza (coefficiente di regressione  $r$ ). La retinopatia è stata misurata in una scala ordinale, da assente a proliferante.

## RISULTATI

In maniera sorprendente, la performance nel subtest analogie (Figura 1) è migliorata con il peg-

giorare della retinopatia (Ftest=13,368  $p<0.000$ ,  $n=77$ ).

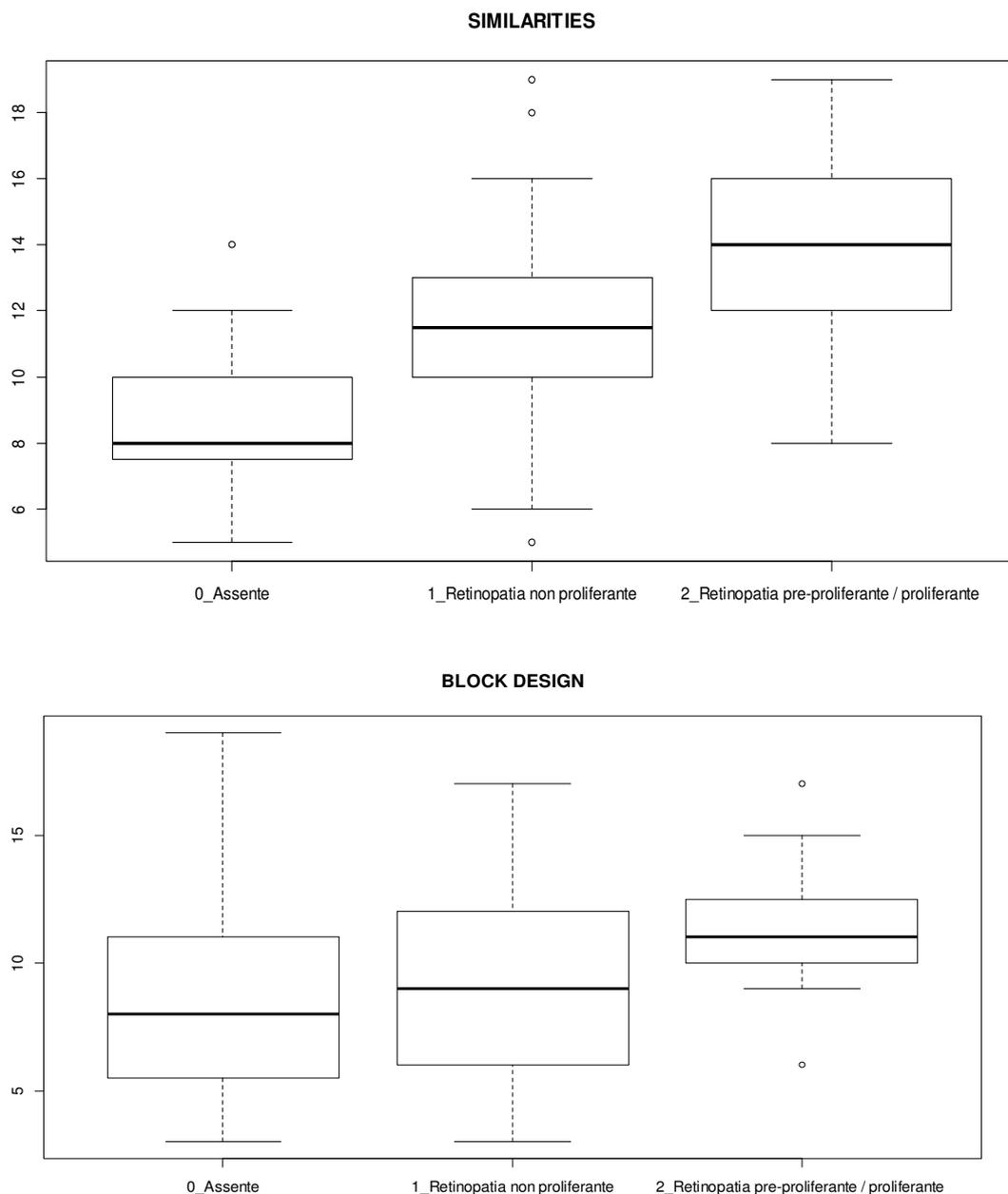
Inoltre, anche la performance in disegno con i cubi è migliorata con il peggiorare della retinopatia, anche se non altrettanto (TestMW=10,3883  $p<0.01$ ,  $n=77$ ).

Nonostante i partecipanti generalmente risultassero meno abili in disegno con i cubi rispetto al subtest analogie – essendo quest'ultimo probabilmente meno complesso, dal momento che le risposte corrette erano più flessibili e il test non era cronometrato – i punteggi comunque hanno seguito la stessa tendenza. I due subtest rimanenti – memoria di cifre e ragionamento aritmetico – non hanno mostrato alcuna correlazione significativa con la gravità della retinopatia. Il punteggio di cognizione complessiva, infine, è migliorato con il peggiorare della retinopatia (Ftest=4,2,  $p<0.05$ ,  $n=77$ ). In maniera prevedibile, la cognizione complessiva è risultata peggiorare con l'aumentare dell'età dei partecipanti ( $r=.291$ ,  $p<0.01$ ,  $n=77$ ), anche dopo aver considerato che i punteggi per i subtest erano calibrati in base all'età di ciascun partecipante. Anche maggior durata del diabete ha avuto un impatto negativo sulla performance complessiva ( $r=.266$ ,  $p<0.05$ ,  $n=77$ ). Queste erano le uniche variabili di controllo che hanno dimostrato una relazione significativa con la performance cognitiva esaminata.

In conclusione, i risultati ottenuti in questo lavoro mostrano che solo due misure del WAIS (analogie e disegno con i cubi) hanno una correlazione positiva con la gravità della retinopatia: i test applicati sul nostro campione hanno dimostrato che i pazienti con punteggi più alti in questi due test sono quelli con retinopatia più grave.

## DISCUSSIONE

Il presente studio si era proposto di investigare la relazione tra retinopatia diabetica e declino cognitivo. Al fine di individuare una correlazione tra queste due condizioni patologiche, pazienti diabetici con vario grado di retinopatia hanno completato quattro test neuropsicologici con lo scopo di valutare tre ambiti della cognizione: abilità visuospatiali, abilità linguistiche e memoria di lavoro. La performance per le abilità visuospatiali (subtest disegno con i cubi) e linguistiche (subtest analogie) è migliorata in pazienti in cui la retinopatia risultava più grave. Invece, entrambi i test che valutavano la memoria di lavoro (memo-



**Figura 1** Boxplot dei punteggi. In alto performance nel subtest Analogie come funzione di gravità di retinopatia variabile da assente (gruppo di controllo) a retinopatia proliferante. Il grado di errore indica l'errore standard per ogni gruppo di retinopatia. In basso performance del subtest Block Design per tipo di retinopatia.

ria di cifre e ragionamento aritmetico) non hanno mostrato alcuna relazione significativa con la retinopatia. Anche Ding et al. hanno rilevato che i test riguardanti la memoria non erano correlati alla gravità della retinopatia. Tuttavia, questi au-

tori hanno evidenziato che la padronanza verbale peggiorava con il peggiorare della retinopatia – un risultato che si contrappone a quelli osservati nel presente studio. Crosby-Nwaobi et al., invece, hanno rilevato che la cognizione peggiorava

quando la retinopatia era meno grave, in maniera simile al presente studio. Tuttavia, il loro studio ha osservato una migliorata performance nei test che valutavano la memoria in pazienti con peggiore retinopatia – questo risultato non si è osservato nel nostro studio. Va evidenziato che, nonostante siano stati esaminati gli stessi ambiti della cognizione, i test scelti per valutare questi ambiti non coincidevano in tutti e tre gli esperimenti. Ciò potrebbe aver portato i tre studi a divergere lievemente. Per esempio, Crosby-Nwaobi et al. avevano diviso le abilità linguistiche in due categorie distinte durante i test (linguaggio e padronanza verbale), Ding et al. aveva usato un test di competenza lessicale, e il presente studio ha valutato quest'abilità con il subtest analogie dalla Wechsler Adult Intelligence Scale.

Sono state ipotizzate varie teorie biologiche per spiegare il fenomeno osservato. Nonostante non sia intuitivo osservare un miglioramento nella cognizione quando i livelli di emoglobina glicata sono abbastanza alti da danneggiare i vasi sanguigni della retina, questi risultati potrebbero indicare che l'utilizzo e l'assorbimento del glucosio in diversi organi (qui, il cervello e la retina), potrebbero variare notevolmente tra di loro. Nonostante i livelli di glucosio fossero simili tra gruppi di retinopatia, è effettivamente possibile che diversi organi sfruttino il glucosio in maniera differente. Il cervello potrebbe

essere semplicemente meno suscettibile all'iperglicemia<sup>(25)</sup>. Questa affermazione può non essere così sorprendente, specialmente considerando il fatto che il cervello già utilizza uno sproorzionato quantitativo di energia rispetto al suo peso. Di fatto, il cervello rappresenta il 2% della massa corporea, ma usa il 20% delle calorie (pertanto, energia) consumata dall'organismo<sup>(26)</sup>. Inoltre, quando il flusso sanguigno retinico e cerebrale sono stati osservati in topi diabetici, è emerso che c'era un maggior accumulo di glucosio nella retina che nella corteccia cerebrale<sup>(27)</sup>. In aggiunta, GLUT1, uno dei principali trasportatori di glucosio nei mammiferi, si è rivelato meno efficiente nei vasi sanguigni della retina rispetto a quelli del cervello<sup>(28)</sup>. Entrambi gli studi potrebbero fornire spiegazioni per cui elevati livelli di glicemia potrebbero colpire la retina in maniera diversa e maggiormente dannosa del cervello. Una migliore performance cognitiva in presenza di grave retinopatia è stata osservata nei subtest che analizzavano le abilità visuospatiali e linguistiche, ma non nelle abilità mnemoniche. Questa discrepanza

conduce a ulteriori ipotesi riguardo una potenziale differenziazione in danni glucosio-dipendenti nel cervello. L'ippocampo, che è responsabile della maggior parte delle abilità mnemoniche, potrebbe in realtà essere maggiormente danneggiato dall'iperglicemia rispetto al resto del cervello, pertanto danneggiando la memoria<sup>(29)</sup>. È inoltre possibile che il cervello bilanci una deficienza nelle abilità visive attraverso strategie compensatorie che favoriscono altre abilità cognitive. Questo è stato dimostrato, per esempio, in pazienti non udenti che hanno dimostrato di avere migliore prontezza visiva<sup>(30)</sup> e elaborazione dei movimenti<sup>(31)</sup> rispetto ai gruppi di controllo. Un'ulteriore spiegazione di questo fenomeno è basata sulla nozione che il diabete danneggi maggiormente le parti terminali e più sottili dei vasi sanguigni, rispetto ai vasi principali. La retina è primariamente formata da capillari e vasi relativamente sottili, non connessi tra loro; al contrario, nel cervello si può osservare una struttura di vasi sanguigni adiacenti e interconnessi tra loro che creano un sistema vicariale. Questa differenziazione fra la circolazione retinica e cerebrale potrebbe dunque comprovare i risultati osservati nel presente studio: questa peculiare organizzazione circolatoria cerebrale potrebbe compensare per un potenziale danno glucosio-correlato<sup>(32)</sup>.

Un limite del presente studio è la ridotta dimensione del campione. La scarsa presenza di partecipanti donne non ha garantito i mezzi per replicare i risultati di Ding et al., inoltre, tutti i partecipanti vivevano nella stessa area rurale, avevano simile stato socio-economico ed età, e avevano per la maggior parte un basso livello di istruzione. Nonostante ciò abbia fornito l'opportunità di testare persone con caratteristiche demografiche analoghe tra gruppi di retinopatia, questi risultati non possono garantire un'affidabile generalizzazione in popolazioni meno omogenee. Studi futuri potrebbero concentrarsi nell'analizzare un più ampio range di partecipanti, sia a livello di contesto socio-culturale, che di dati demografici quali età e genere. Un ulteriore limite è che i pazienti con retinopatia proliferante erano di 10 anni più giovani e quindi ovviamente avevano una performance cognitiva migliore; inoltre il range dell'età è risultato molto ampio e per i gradi di retinopatia. Si sottolinea che rispetto alla versione completa della WAIS è stato il ridotto numero di test somministrati per non appesantire oltre misura la concentrazione dei partecipanti; gli unici ambiti che sono stati esaminati erano quelli che sembra-

vano aver dimostrato una particolare relazione con la gravità della retinopatia in studi precedenti. Ciò, sebbene necessario, ha impedito allo studio di ampliare la ricerca. Ulteriori ambiti della cognizione, quali attenzione e memoria dichiarativa, avrebbero potuto essere esaminati per riconfermare i risultati di Ding et al. Inoltre, per garantire maggiore validità dei risultati, sarebbe stato utile svolgere un esaustivo esame che rilevasse eventuali disturbi dell'apprendimento dei partecipanti e altri possibili fattori che potessero influenzare i risultati. Un ulteriore aspetto che non è stato considerato è la presenza di trattamento laser della retinopatia. Pazienti con retinopatia lieve o moderata che si sottopongono a trattamento della retinopatia per prevenire il peggioramento della condizione, non mostreranno di fatto ulteriori danni nei vasi sanguigni della retina. Questo, chiaramente, non significa che la presenza di iperglicemia non sia più potenzialmente dannosa per la barriera emato-retinica. La presenza di terapia è comunque inevitabile, dal momento che la maggior parte dei pazienti viene trattata quanto prima dal momento in cui la condizione è diagnosticata. Bisognerebbe dunque considerare che il danno retinico in pazienti con retinopatia lieve potrebbe essere stato controllato artificialmente, e non è dato da una maggiore resilienza retinica all'iperglicemia. Va inoltre considerata la possibilità di un survival bias.

Dal momento che la popolazione esaminata ha un tasso di mortalità più alto<sup>(33)</sup>, è possibile che l'esperimento sia stato distorto a causa di una disomogenea rappresentazione dei pazienti tra gruppi di retinopatia. Un interessante sviluppo per la ricerca potrebbe essere la valutazione in uno studio longitudinale del declino cognitivo in presenza di una graduale progressione della retinopatia. Ciò potrebbe rilevare l'eventuale presenza di chiari pattern di fluttuazione nelle abilità cognitive durante il deterioramento retinico.

## CONCLUSIONE

Il presente studio ha rilevato una miglior performance nelle abilità visuospatiali e linguistiche in presenza di retinopatia pre-proliferante e proliferante. Questi risultati confermano i pre-esistenti dati raccolti da Crosby-Nwaobi, e suggeriscono che il cervello bilanci una deficienza nelle abilità visive attraverso strategie compensatorie che favoriscono altre abilità cognitive, anche se non è

possibile escludere che determinate aree del cervello possano essere avvantaggiate dall'iperglicemia, mentre la retina subisce un notevole deterioramento.

## BIBLIOGRAFIA

1. Yau JW, Rogers SL, Kawasaki R, Lamoureux EL, Kowalski JW, Bek T, Haffner S. Global prevalence and major risk factors of diabetic retinopathy. *Diabetes care*, DC\_111909, 2012.
2. Congdon NG, Friedman DS, Lietman T. Important causes of visual impairment in the world today. *Jama* 290:2057-2060, 2003.
3. Bourne RR, Stevens GA, White RA, Smith JL, Flaxman SR, Price H, Pesudovs K. Causes of vision loss worldwide, 1990-2010: a systematic analysis. *The Lancet Global Health* 1(6):e339-e349, 2013.
4. Sheetz MJ, King GL. Molecular understanding of hyperglycemia's adverse effects for diabetic complications. *Jama* 288:2579-2588, 2002.
5. Cheung N, Mitchell P, Wong TY. Diabetic retinopathy. *Seminars. Lancet* 376:124-36, 2010.
6. Cheung N, & Wong TY. Diabetic retinopathy and systemic vascular complications. *Progress in retinal and eye research* 27:161-176, 2008.
7. Grunwald JE, Alexander J, Ying GS, Maguire M, Daniel E, Whittock-Martin R, Townsend R. Retinopathy and chronic kidney disease in the Chronic Renal Insufficiency Cohort (CRIC) study. *Archives of Ophthalmology* 130:1136-1144, 2012.
8. Wong TY, Klein R, Klein BE, Tielsch JM, Hubbard L, Nieto FJ. Retinal microvascular abnormalities and their relationship with hypertension, cardiovascular disease, and mortality. *Survey of ophthalmology* 46:59-80, 2001.
9. Patton N, Aslam T, MacGillivray T, Pattie A, Deary IJ, Dhillon B. Retinal vascular image analysis as a potential screening tool for cerebrovascular disease: a rationale based on homology between cerebral and retinal microvasculatures. *Journal of anatomy* 206:319-348, 2005.
10. Gorelick PB, Scuteri A, Black SE, DeCarli C, Greenberg SM, Iadecola C, Petersen RC. Vascular contributions to cognitive impairment and dementia: a statement for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke* 42:2672-2713, 2011.
11. Strachan MWJ. RD Lawrence Lecture 2010<sup>A</sup>. The brain as a target organ in Type 2 diabetes: exploring the links with cognitive impairment and dementia. *Diabetic Medicine* 28:141-147, 2011.
12. Rosario ER, Chang L, Head EH, Stanczyk FZ, Pike CJ. Brain levels of sex steroid hormones in men and women during normal aging and in Alzheimer's disease. *Neurobiology of aging* 32:604-613, 2011.
13. Panza F, Frisardi V, Seripa D, Logroscino G, Santamato A, Imbimbo BP, Solfrizzi V. Alcohol consumption in mild cognitive impairment and dementia: harmful or neuroprotective? *International journal of geriatric psychiatry* 27:1218-1238, 2012.

14. Ceresini G, Lauretani F, Maggio M, Ceda GP, Morganti S, Usberti E, Cappola AR. Thyroid function abnormalities and cognitive impairment in elderly people: results of the Invecchiare in Chianti study. *Journal of the American Geriatrics Society* 57:89–93, 2009.
15. Frisardi V, Panza F, Seripa D, Imbimbo BP, Vendemiale G, Pilotto A, Solfrizzi V. Nutraceutical properties of Mediterranean diet and cognitive decline: possible underlying mechanisms. *Journal of Alzheimer's Disease* 22:715–740, 2010.
16. McCrimmon RJ, Ryan CM, Frier BM. Diabetes and cognitive dysfunction. *The Lancet* 379:2291–2299, 2012.
17. Arvanitakis Z, Wilson RS, Li Y, Aggarwal NT, Bennett DA. Diabetes and function in different cognitive systems in older individuals without dementia. *Diabetes Care* 29:560–565, 2006.
18. Hugenschmidt CE, Lovato JF, Ambrosius WT, Bryan RN, Gerstein HC, Horowitz KR, Danis RP. The cross-sectional and longitudinal associations of diabetic retinopathy with cognitive function and brain MRI findings: The Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes (ACCORD) Trial. *Diabetes care* 37:3244–3252, 2014.
19. Exalto LG, Biessels GJ, Karter AJ, Huang ES, Quesenberry Jr CP, Whitmer RA. Severe diabetic retinal disease and dementia risk in type 2 diabetes. *Journal of Alzheimer's Disease* 42(s3):2014.
20. Ding J, Strachan MW, Reynolds RM, Frier BM, Deary IJ, Gerald FFR, Price JF. Diabetic Retinopathy and Cognitive Decline in Older People With Type 2 Diabetes The Edinburgh Type 2 Diabetes Study. *Diabetes* 59:2883–2889, 2010.
21. Crosby-Nwaobi RR, Sivaprasad S, Amiel S, Forbes A. The relationship between diabetic retinopathy and cognitive impairment. *Diabetes care* DC\_122141, 2013.
22. Sharrett AR. Is cognitive aging predicted by educational level? *American journal of epidemiology*, kwr513, 2012.
23. Agardh CD, Agardh E, Torffvit O. The association between retinopathy, nephropathy, cardiovascular disease and long-term metabolic control in type 1 diabetes mellitus: a 5 year follow-up study of 442 adult patients in routine care. *Diabetes research and clinical practice* 35:113–121, 1997.
24. Shurter A, Genter P, Ouyang D, Ipp E. Euglycemic progression: worsening of diabetic retinopathy in poorly controlled type 2 diabetes in minorities. *Diabetes research and clinical practice* 100:362–367, 2013.
25. Peters A, Schweiger U, Pellerin L, Hubold C, Oltmanns KM, Conrad M, Fehm HL. The selfish brain: competition for energy resources. *Neuroscience Biobehavioral Reviews* 28:143–180, 2004.
26. Raichle ME, Gusnard DA. Appraising the brain's energy budget. *Proceedings of the National Academy of Sciences* 99:10237–10239, 2002.
27. Puchowicz MA, Xu K, Magness D, Miller C, Lust WD, Kern TS., LaManna JC. Comparison of glucose influx and blood flow in retina and brain of diabetic rats. *Journal of Cerebral Blood Flow & Metabolism* 24:449–457, 2004.
28. Badr GA, Tang J, Ismail-Beigi F, Kern TS. Diabetes downregulates GLUT1 expression in the retina and its microvessels but not in the cerebral cortex or its microvessels. *Diabetes* 49:1016–1021, 2000.
29. Kerti L, Witte AV, Winkler A, Grittner U, Rujescu D, Flöel A. Higher glucose levels associated with lower memory and reduced hippocampal microstructure. *Neurology* 81:1746–1752, 2013.
30. Fine I, Finney EM, Boynton GM, Dobkins KR. Comparing the effects of auditory deprivation and sign language within the auditory and visual cortex. *Journal of Cognitive Neuroscience* 17:1621–1637, 2005.
31. Stevens C, Neville H. Neuroplasticity as a double-edged sword: Deaf enhancements and dyslexic deficits in motion processing. *Journal of Cognitive Neuroscience* 18:701–714, 2006.
32. Serrano S, personal communication, June 3rd, 2016.
33. Currie CJ, Peyrot M, Morgan CL, Poole CD, Jenkins-Jones S, Rubin RR, Evans M. The impact of treatment noncompliance on mortality in people with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 35:1279–1284, 2012.