Diabetes mellitus a poruchy kognice z pohledu diabetologa

Alena Šmahelová

III. interní gerontometabolická klinika LF UK a FN Hradec Králové

Souhrn

Diabetes mellitus je spojen s kognitivním poškozením, které může přecházet do vaskulární nebo neurodegenerativní demence. Porucha kognitivních funkcí postihuje diabetiky 1. a zejména 2. typu a na jejím rozvoji se podílí řada cévních, metabolických i psychosociálních faktorů. Důležitou roli hraje také hyperglykemie a hypoglykemie, proto je důležitá správná strategie léčby diabetu s využitím kombinace metforminu s moderními bezpečnými antidiabetiky (inkretinové léky, glifloziny, inzulinová analogy). Zdá se, že některá antidiabetika (metformin, inkretinové léky) a nazální forma aplikace inzulinu by mohla zlepšit kognici u diabetiků.

Klíčová slova: antidiabetika – diabetes mellitus – hyperglykemie – hypoglykemie – kognice

Diabetes mellitus and cognitive disorders from the diabetologist's perspective

Summary

Diabetes mellitus is associated with cognitive impairment which may convert to vascular or neurodegenerative dementia. Impairment of cognitive functions affects patients with type 1 and especially type 2 diabetes, with a number of vascular, metabolic and psychosocial factors involved in its development. As hyperglycemia and hypoglycemia also play an important role, important is the correct strategy of diabetes therapy which utilizes a combination of metformin with modern safe antidiabetics (incretin drugs, gliflozins, insulin analogues). It seems that some antidiabetic drugs (metformin, incretin drugs) and nasal form of application of insulin could improve cognition in diabetics.

Key words: antidiabetic drugs – diabetes mellitus – hyperglycemia – hypoglycemia – cognition

Úvod

Prodlužující se doba života s sebou přináší dilema, které všeobecně akceptujeme jen neochotně. Duševní zdraví totiž s pokroky v somatické medicíně nedrží krok. U pacientů s komplexním metabolickým onemocněním – diabetem je pravděpodobnost takové disproporce vyšší než u populace s normálním metabolismem glukózy.

Hlavní příčinou dnešní morbidity a mortality diabetiků jsou pozdní diabetické komplikace postihující oči, ledviny, periferní nervy, srdce a cévy. Diabetes ale může postihovat také strukturu a funkci tkání mozku, tedy tkáň, která není typicky spojována s diabetem. Důsledkem je poškození kognitivních funkcí a demence, což významně ovlivňuje kvalitu života diabetika 1. i 2. typu.

Diabetes mellitus je spojen s kognitivním poškozením, které může přecházet do vaskulární nebo neurodegenerativní demence a často je provázen depresí. Současně je u starších diabetiků významně vyšší riziko omezení pohyblivosti, malnutrice a pádů. Funkční kog-

nitivní i autonomní poruchy, sociální status a současná další onemocnění spolu s polypragmazií mohou při volbě strategie léčby diabetu ovlivnit rozhodování.

Riziko rozvoje poškození kognitivních funkcí je vyšší zejména u starších diabetiků 2. typu. Je potencováno řadou cévních, metabolických a psychosociálních faktorů. Řada z nich je přítomna u diabetiků častěji než u nediabetiků podobné věkové kategorie. Mohou být součástí patogene- netického procesu, nebo ukazateli cerebrovaskulárního poškození. Patří sem zejména špatná kompenzace diabetu, hypoglykemie, mikrovaskulární komplikace, zánět a deprese [1].

Kognitivní deficit u diabetu 1. a 2. typu

Významným rizikovým faktorem rozvoje kognitivní poruchy u diabetika je věk a délka trvání diabetu [2]. U diabetiků 1. typu ovlivňují hyperglykemie i hypoglykemie vývoj struktur i funkcí mozku již od dětství. V průběhu života diabetika dochází ke strukturálním změnám mozkové tkáně

(schéma 1). Nejdříve je poškozena oblast hipokampu, postupně dochází k redukci šedé hmoty, změnám v mikrostruktuře bílé hmoty a atrofi. U diabetiků 1. typu častěji dominuje porucha exekutivních funkcí, u diabetiků 2. typu je to porucha kognitivních funkcí, často progredující do demence. U diabetiků 1. typu je kognitivní deficit obvykle mírný. Projevuje se poruchami exekutivních funkcí, zhoršením psychomotorického tempa, pozornosti, paměti. Ovlivňuje i schopnost se učit. U diabetiků 2. typu vážně verbální paměť i učení, rovněž exekutivní funkce. Defekt bývá středně těžký s vyšším rizikem rozvoje demence. Jakýkoliv kognitivní deficit znamená menší flexibilitu a schopnost využití nových poznatků v nové situaci. Léčba diabetu přitom klade vysoké nároky na aktivní úlohu diabetika. Kognitivní deficit znamená narušení nebo překážku potřebné compliance pacienta.

Velké epidemiologické studie (např. Rotterdamská) již dříve ukázaly, že u diabetiků 2. typu je častější cévní, Alzheimerova i smíšená forma demence [3]. Diabetici 2. typu mají sice více rizikových faktorů (hypertenze, dyslipidemie), ale vyšší riziko přetrvává i při správné léčbě těchto rizikových faktorů. Míra participace těchto rizikových faktorů a samotného diabetu v rozvoji kognitivní dysfunkce a demence není dosud jasná. V patogenезi funkčních mozkových poruch se uplatňuje komplex faktorů. Patří k nim hyperglykemie, hypoglykemie, hyperinzulinemie, periferní inzulinová rezistence, metabolismus inzulínu, imunitní faktory, genetické dispozice a další. Diabetes zaujímá velmi pravděpodobně významné místo v rozvoji Alzheimerovy nemoci. Uplatňuje se např. snížená hladina inzulínu a porucha metabolismu glukózy v mozku, inzulinová rezistence, přítomnost pozdních glykačních produktů, zánětlivé cytokiny, rekurentní hypoglykemie.

Hyperglykemie, hypoglykemie a kognitivní funkce

Hyperglykemie, vyjádřené vyšší hodnotou glykovaného hemoglobinu (HbA_{1c}), koreluje u diabetiků 2. typu dle

analýz studie ACCORD (Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes) v její části MIND (The Memory in Diabetes) se snížením kognitivních funkcí. Byly vyhodnoceny výsledky u 2 977 diabetiků 2. typu s průměrným věkem 65 let, kteří měli další kardiovaskulární rizikové faktory. V této studii nebyl zjištěn významný rozdíl v kognitivních funkcích u intenzivně a standardně léčených diabetiků. Vyšetření magnetickou rezonancí ale prokázalo větší úbytek celkového objemu mozkové tkáně u intenzivně léčených pacientů [4].

Rovněž hypoglykemie, které přispívají ke špatné kompenzaci diabetu, poruchám kognice a vyšší morbiditě a mortalitě diabetiků, ovlivňují kognitivní funkce [5,6]. U starších diabetiků 2. typu převažuje neuroglykopenická manifestace hypoglykemie. I při mírné hypoglykemii jsou starší diabetici více ohroženi riziky jejich závažných důsledků. Např. slabost zvyšuje riziko pádu, úrazu, invalidizace i následné nutnosti trvalé ústavní péče. Dlouhodobé, 27 let trvající sledování u takřka 17 000 diabetiků 2. typu s průměrným věkem 65 let prokázalo výrazně vyšší riziko demence [7]. Riziko demence přitom výrazně stoupá s počtem prodělaných závažných hypoglykemií (od 1,6krát u 1 až po 4násobné u 3 a více epizod). Hypoglykemie tedy může negativně ovlivnit kognici. Porucha kognice může naopak zvyšovat riziko hypoglykemie. U pacientů s demencí je riziko hypoglykemie 2násobné. Pro stanovení únosné intenzifikace léčby mohou mít významný dopad i malé odlišnosti v kognitivních funkcích. Proto je u rizikových nemocných vhodné vyšetřit kognitivní funkce. Základem je anamnéza (pracovní a sociální funkce, paměť, úsudek, emoce, soběstačnost). Jednoduchým a validním vyšetřením je zhodnocení mentálního stavu pomocí dotazníku, např. MMS (Mini Mental State Examination). Užitečné je i neuropsychologické testování, které provádí klinický psycholog. Hledají se další jednoduché způsoby predikce rizika hypoglykemie. Prospektivní sledování souvislosti rizika hypoglykemie při intenzifikaci dosavadní antidiabetické léčby jedním nebo dvěma antidiabetiky, které proběhlo u takřka 4 000 dia-

Schéma 1. Změny mozkové tkáně v průběhu diabetes mellitus

betiků 2. typu v běžné ambulantní praxi v Německu, ukázalo souvislost vyšší míry rizika hypoglykemie u pacientů s hypoglykemií v anamnéze, s přítomnou diabetickou retinopatií, u pacientů léčených inzulínem a u pacientů depresivních. Méně hypoglykemií se vyskytlo u pacientů léčených tiazolidiny, inhibitory DPP4 (gliptiny) a analogy GLP1 hormonu (inkretinová mimetika).

Strategie léčby diabetu a kognitivní poruchy

Strategie léčby diabetu musí být individuální, aby byl minimalizován výskyt jak hyperglykemií, tak i hypoglykemií. Léčba musí být tedy nejen efektivní, ale i bezpečná. Efektivitu antidiabetické léčby (normalizaci glykemií) je nutné stále zvyšovat. Jak známo, značná část diabetiků 2. typu stále nedosahuje cílových hodnot HbA_{1c} . Evropské studie CODE-2 (z let 1998–1999) a PANORAMA (z roku 2009) odhalily, že 61 % diabetiků 2. typu nedosáhlo hodnoty $HbA_{1c} < 6,5$ % dle DCCT a podíl diabetiků s $HbA_{1c} < 7$ % DCCT nedosahuje ani celých 40 % [8]. Strategie léčby a cílové hodnoty HbA_{1c} jsou vzhledem

k heterogenitě diabetu individuální a ovlivněné řadou faktorů (míra rizika hypoglykemie, délka trvání diabetu, přítomnost kardiovaskulárních komplikací, komorbidit, životní prognóza a compliance pacienta), schéma 2 [9]. Z výše uvedeného vyplývá, že compliance pacienta je ovlivněna kognitivním statutem. Adherenci k léčbě, kvalitě života a optimální kompenzaci diabetu navíc významně komplikuje riziko a obava z hypoglykemií.

Antidiabetika a mozkové funkce

Současná nabídka antidiabetik včetně možností jejich kombinací je poměrně široká. Z hlediska potvrzené bezpečnosti, zahrnujícího i minimální riziko hypoglykemie, jednoznačně vítězí (kromě základního léku diabetu 2. typu metforminu) nové lékové skupiny. Sem patří inkretinové léky (gliptiny, inkretinová mimetika) a inhibitory GLT2 (glifloziny).

Klinické hodnocení přímého vlivu jednotlivých antidiabetik na mozkové funkce je dnes z hlediska metodiky velmi složité a výsledky nejsou dostatečně robustní. V ex-

Schéma 2. Léčba diabetu 1. a 2. typu. Upraveno podle [9]

DPP4i – DPP4-inhibitor fx – zlomeniny GI – gastrointestinální GLP1-RA – agonista GLP1-receptoru SS – srdeční selhání SU – sulfonyleurea TZD – tiazolidindion UG – urogenitální

perimentu je hodnocení jednodušší a zdá se, že některá antidiabetika mohou kognici příznivě ovlivnit [10]. Metformin proniká hematoencefalickou bariérou a u myši a krys brání tvorbě amyloidu β a hyperfosforylaci proteinu τ , podporuje neurogenезi, zlepšuje prostorovou paměť, snižuje proliferaci buněk a diferenciaci neuroblastu v oblasti hipokampu. Pioglitazon u krys se streptozocinovým diabetem zlepšuje kognici tím, že snižuje oxidační stres. U inkretinových léků jsou u zvířat zaznamenány neurotrofické a neuroprotektivní účinky. Liraglutid a lixisenatid (zástupci agonistů GLP1 receptorů) aktivují cAMP a indukují neurogenезi v mozku [11]. Liraglutid navíc zlepšuje τ hyperfosforylaci, brání poškození paměti, redukuje amyloidové plaky v kůře a potlačuje zánětlivé procesy [12]. Exenatid má antiapoptotický efekt u živočichů s Alzheimerovou demencí [13]. Inkretinová mimetika tedy zlepšují periferní a pravděpodobně i mozkovou signální cestu inzulinu, minimalizují úbytek buněk a pravděpodobně brání snižování kognice u Alzheimerovy demence, Parkinsonově nemoci a Huntingtonově nemoci [14]. Sitagliptin a vildagliptin (zástupci inhibitorů DPP4) brání rozvoji dysfunkce mitochondrií v mozku, zvláště v hipokampu, a zlepšují chování u krys s inzulinovou rezistencí. Rovněž snižují oxidační stres. Vildagliptin mírní poškození kognitivních funkcí a zlepšuje inzulinovou signalizaci v mozku. Zajímavé jsou i účinky intranazálně podaného inzulinu, který rychle proniká podél čichového a trojklanného nervu do mozku a zlepšuje signální procesy inzulinu v mozku. Předpokládá se, že nízká hladina inzulinu v mozku a mozková inzulinová rezistence poškozuji metabolismus v neuronech a signální cesty inzulinu k inzulinovému receptoru. Nazálně podaný inzulin v neuronálních buňkách snižuje komplexním mechanismem neuronální inzulinovou rezistenci, zaviněnou β -amyloidem [15]. Zdá se tedy, že nová antidiabetika by kromě antidiabetického efektu mohla příznivě ovlivnit zvláštním mechanismem i mozkové funkce.

Závěr

Diabetes mellitus je pravděpodobně nezávislý faktor pro mírné poškození kognice a Alzheimerovu nemoc.

Inzulin ovlivňuje CNS a může modulovat kognitivní funkce. Mozková inzulinová rezistence je důležitá pro patogenezi Alzheimerovy nemoci. V současné době jsou intenzivně studovány vztahy inzulinové rezistence, genetických a biochemických změn při vývoji Alzheimerovy nemoci.

Nedostatečná kompenzace diabetu (hyperglykémie) může vést ke kognitivnímu deficitu a jeho progresi. Hypoglykémie rovněž zvyšují riziko kognitivního deficitu. Některá antidiabetika mohou zlepšit kognici u diabetiků s mírnou poruchou kognice a Alzheimerovy nemoci (metformin, inkretinové léky). Při terapii diabetu je nutné vybírat antidiabetika s minimálním rizikem hypoglykémie. Není jasné, zda a jak optimální léčba diabetu sníží incidenci poruch kognice a Alzheimerovy nemoci, avšak je prokázáno, že může zlepšit kognitivní funkce.

Literatura

1. Feinkohl I, Price JF, Strachan M et al. The impact of diabetes on cognitive decline: potential vascular, metabolic, and psychosocial risk

factors. *Alzheimers Res Ther* 2015; 7(1): 46. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1186/s13195-015-0130-5>>.

2. Seaquist E. The Final Frontier: How Does Diabetes Affect the Brain? *Diabetes* 2010; 59(1): 4–5. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.2337/db09-1600>>.

3. Kawamura T, Umamura T, Hotta N. Cognitive impairment in diabetic patients: Can diabetic control prevent cognitive decline? *J Diabetes Investig* 2012; 3(5): 413–423. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1111/1/j.2040-1124.2012.00234.x>>.

4. Cukierman-Yaffe T, Gerstein HC, Williamson JD et al. Relationship between baseline glycemic control and cognitive function in individuals with type 2 diabetes and other cardiovascular risk factors: the action to control cardiovascular risk in diabetes-memory in diabetes (ACCORD-MIND) trial. *Diabetes Care* 2009; 32(2): 221–226. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.2337/dc08-1153>>.

5. Viberti G, Kahn SE, Greene DA et al. A Diabetes Outcome Progression Trial (ADOPT). An international multicenter study of the comparative efficacy of rosiglitazone, glyburide, and metformin in recently diagnosed type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2002; 25(10): 1737–1743.

6. Patel A, MacMahon S, Chalmers J et al. [The ADVANCE Collaborative Group]. Intensive Blood Glucose Control and Vascular Outcomes in Patients with Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 2008; 358(24): 2560–2572. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa0802987>>.

7. Whitmer RA, Karter AJ, Yaffe KF et al. Hypoglycemic Episodes and Risk of Dementia in Older Patients With Type 2 Diabetes Mellitus. *JAMA* 2009; 301(15): 1565–1572. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1001/jama.2009.460>>.

8. De Pablos-Velasco P, Bradley C, de Pablos-Velasco E et al. The PANO-RAMA an-European Survey: Impact of severe and non-severe hypoglycaemia on quality of life and other patient reported outcomes in patient with type 2 diabetes (Abstract 580). *Diabetologia* 2010; 53(Suppl 1): S234–S236.

9. Inzucchi S, Bergenstal R, Buse J. Management of Hyperglycemia in Type 2 Diabetes, 2015: A Patient-Centered Approach: Update to a Position Statement of the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes. *Diabetes Care* 2015; 38(1): 140–149. Dostupné z DOI: <<https://doi.org/10.2337/dc14-2441>>.

10. Alagiakrishnan K, Sankaralingam S, Ghosh M et al. Antidiabetic Drugs and Their Potential Role in Treating Mild Cognitive Impairment and Alzheimer's Disease. *Discov Med* 2013; 16(90): 277–286.

11. Hunter K, Holscher C. Drugs developed to treat diabetes, liraglutide and lixisenatide, cross the blood brain barrier and enhance neurogenesis. *BMC Neurosci* 2012; 13: 33. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1186/1471-2202-13-33>>.

12. Yang Y, Zhang J, Ma D et al. Subcutaneous administration of liraglutide ameliorates Alzheimer-associated tau hyperphosphorylation in rats with type 2 diabetes. *J Alzheimers Dis* 2013; 37(3): 637–648. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1023/JAD-130491>>.

13. Salcedo I, Tweedie D, Li Y et al. Neuroprotective and neurotrophic actions of glucagon-like peptide-1: an emerging opportunity to treat neurodegenerative and cerebrovascular disorders. *Br J Pharmacol* 2012; 166(5): 1586–1599. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1111/j.1476-5381.2012.01971.x>>.

14. Duarte AL, Candeias E, Correia G et al. Crosstalk between diabetes and brain: Glucagon-like peptide-1 mimetics as a promising therapy against neurodegeneration. *Biochim Biophys Acta* 2013; 1832(4): 527–541. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.bbdis.2013.01.008>>.

15. Craft S, Baker LD, Montine TJ et al. Intranasal insulin therapy for Alzheimer disease and amnesic mild cognitive impairment: a pilot clinical trial. *Arch Neurol* 2012; 69(1): 29–38. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1001/archneurol.2011.233>>.

doc. MUDr. Alena Šmahelová, Ph.D.

✉ smahelov@lfhk.cuni.cz

III. interní gerontometabolická klinika LF UK a FN Hradec Králové

www.fnhk.cz

Doručeno do redakce 9. 9. 2017

Přijato po recenzi 27. 9. 2017