

Diabetes mellitus a kognitivní poruchy

I. Tůma

Psychiatrická klinika Lékařské fakulty UK a FN Hradec Králové, přednosta prof. MUDr. Jan Libiger, CSc.

Souhrn: U nemocných s diabetem je vyšší riziko rozvoje kognitivní poruchy než v běžné populaci. Kognitivní dysfunkce při diabetu zahrnují poruchy exekutivních funkcí, verbální paměti, pozornosti a psychomotorických schopností. Není zcela jasné, jakou úlohu v kognitivním postižení hraje výskyt častějších závažných hypoglykemií. Věk, délka onemocnění diabetem, mikrovaskulární a makrovaskulární komplikace diabetu jsou považovány za hlavní rizikové faktory rozvoje kognitivního postižení při diabetu. Diabetes by měl být považován za rizikový faktor kognitivní poruchy. Kognitivní dysfunkce je spojena se sníženou schopností o sebe pečovat a sníženou adhezí k antidiabetické léčbě.

Klíčová slova: diabetes mellitus – kognice – demence

Diabetes mellitus and cognitive impairments

Summary: Patients with diabetes have an at increased risk of developing cognitive impairment in comparison with the general population. Cognitive dysfunction comprises impairments of executive functions, memory, attention, and psychomotor efficiency. The question of whether recurrent exposure to severe hypoglycaemia promotes long-term cognitive dysfunction is unresolved. The main risk factors for cognitive impairment in diabetes are considered to be chronological age, duration of diabetes, and coexistent microvascular and macrovascular complications. Diabetes should be treated as a risk factor for cognitive impairment. Cognitive dysfunction is associated with poorer ability in diabetes self-care and decreased adherence to antidiabetic treatment.

Key words: diabetes mellitus – cognition – dementia

Úvod

Poruchy kognitivních funkcí mohou být prvními příznaky rozvoje demence. Nejdůležitějšími patogenetickými příčinami demence jsou neurodegenerativní mozkové procesy (např. Alzheimerova choroba, Parkinsonova choroba) a cévní změny (vaskulární demence). Metabolické a cévní poruchy při diabetes mellitus jsou rizikovými faktory kognitivní dysfunkce, zvláště mezi staršími lidmi. Debling et al [4] v populační studii potvrdili, že kognitivní deficit ve starším věku (nad 70 let) souvisí s onemocněním diabetem a míra kognitivního postižení je závislá na délce onemocnění. Šance, že diabetes bude spojen s kognitivním deficitem, byla ve sledovaném souboru ($n = 66$) 2–2,5krát vyšší než v kontrolní skupině ($n = 407$) bez přítomnosti diabetes mellitus. Kognitivní postižení je mezi diabetickými nemocnými častější než

v běžné populaci již ve středním věku [7].

Vztah mezi diabetem a zhoršením kognitivních schopností byl popisován již v první polovině 20. století [9].

Patogenetické souvislosti diabetu a kognitivních poruch

Diabetes mellitus ovlivňuje kognitivní výkonnost přímým vlivem na mozkové funkce (tab. 1) a rovněž sekundárními cévními a imunitními komplikacemi

(schéma, tab. 4). Chronická hyperglykemie působí v mozkové tkáni toxicky narušením redukčního potenciálu, narušením vedení mezibuněčných signálů a vznikem kyslíkových radikálů. Oxidační stres přispívá k mikrovaskulárnímu poškození mozkové tkáně (tab. 2). Role hyperglykemie v patogenezi kognitivní poruchy však není jednotně potvrzována [7].

Patogeneticky působí také hyperinzulinemie. Je rizikovým faktorem

Tab. 1. Přímý vliv diabetes mellitus na kognitivní výkonnost.

- Glukóza je nezbytná pro výživu mozku a jeho funkce
- Kolísání glykemie ovlivňuje kognitivní funkce
- Podání glukózy přechodně zlepší kognitivní výkon
- Na hladinu glykemie je zvláště citlivá epizodická paměť (invertované U – optimální výkon při glykemii asi 9 mmol/l)
- Vliv glykemie na kognici větší u starších osob a při organickém poškození mozku

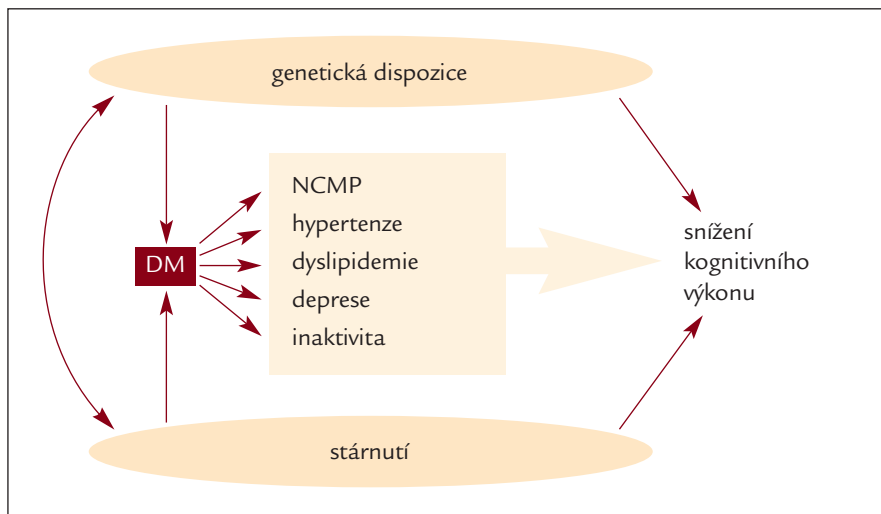


Schéma. Nepřímý vliv diabetes mellitus na kognitivní výkonnost.

Tab. 2. Příčiny neurotoxicity při chronické hyperglykémii. Podle [8].

- glykace proteinů
- narušení redukčního potenciálu
- narušení vedení mezibuněčných signálů
- vznik kyslíkových radikálů
- oxidační stres se podílí na mikrovaskulárním poškození mozku

Tab. 3. Vliv hyperinzulinemie na kognitivní funkce, podle [6,7].

- zvýšení rizika vzniku aterosklerózy a cerebrovaskulárních poruch
- narušení synaptické plasticity a neurogeneze
- zvýšení koncentrací β -amyloidu v mozku

Tab. 4. Imunologické změny při diabetes mellitus, které snižují kognitivní výkonnost, podle [6,7,14].

- vyšší koncentrace interleukinu-6 negativně koreluje se skórem MMSE
- komplementové komplexy narušují neuronální membrány a způsobují neuronální destrukci

MMSE – Mini Mental State Examination

Tab. 5. Rozdíly kognitivního deficitu u diabetes mellitus 1. a 2. typu, podle [1,2].

Diabetes mellitus 1. typu

Exekutivní funkce
Psychomotorické tempo
Pozornost

Kognitivní deficit je obvykle mírný.
Struktura kognitivního deficitu je nekonzistentní.

Diabetes mellitus 2. typu

Verbální paměť, učení
Exekutivní funkce

Středně těžký kognitivní deficit.
Konzistentnější struktura deficitu.
Vyšší riziko demence ve vyšším věku.

vzniku aterosklerózy a zvyšuje riziko cerebrovaskulárních poruch, narušuje synaptickou plasticitu mozku a je spojena se zvýšenou koncentrací beta-amyloidů v mozku (tab. 3).

Kognitivní výkonnost je snižována rovněž depresivními poruchami, které se u diabetických nemocných vyskytují až ve 30 % [13].

Struktura kognitivního deficitu při diabetes mellitus

Kognitivní deficit při diabetu zahrnuje narušení exekutivních funkcí (komplexní proces zpracování informace, rozhodování a řízení různých duševních funkcí). Exekutivní funkce jsou lokalizovány do oblasti dorzolaterální prefrontální kůry. Další kognitivní funkce, které bývají při onemocnění diabetem narušeny, jsou paměťové funkce, učení a psychomotorické tempo. Paměťové poruchy u diabetických nemocných koreluje s redukcí objemu (atrofizací) hipokampu [3]. V praktickém životě se kognitivní deficit nejčastěji projevuje snížením duševní flexibility a menší schopností využívat poznatky v nových situacích. U nemocných s diabetem kognitivní deficit snižuje soběstačnost v dodržování léčebného režimu.

Kognitivní dysfunkce se liší podle typu diabetu

Kognitivní dysfunkce je u nemocných trpících diabetem 1. typu některými autory spojována se závažnými hypoglykemiemi [11], s hypertenzí a mikrovaskulárními změnami [5]. Role opakovaných těžších hypoglykemií v procesu kognitivní poruchy však dosud není objasněna. Názory na vliv hypoglykemie při vzniku kognitivních poruch nejsou jednotné. Při diabetu 2. typu je expozice hypoglykemiím považována za málo pravděpodobný rizikový faktor kognitivního deficitu vzhledem k jejich relativně nízké frekvenci [1]. V tab. 5 jsou uvedeny některé rozdíly kognitivního postižení u diabetu 1. respektive 2. typu. Při onemocnění diabetem 1. typu je častěji v popředí

porucha exekutivních funkcí. Kognitivní dysfunkce bývá závažnější u nemocných s diabetem 2. typu a častěji u těchto nemocných zhoršuje komorbidní kognitivní postižení nebo progreduje do demence [1,12]. Populační studie prokázaly, že riziko rozvoje kognitivní poruchy je u starších nemocných s diabetem 2. typu vyšší než v běžné populaci [1].

U diabetu 2. typu nejsou obvykle nalézány významnější kognitivní poruchy v časných stádiích onemocnění ve středním věku [7]. Ve vyšším věku je však diabetes mellitus 2. typu spojen s vyšším rizikem vaskulární demence i demence při Alzheimerově chorobě [1].

Diabetes mellitus a kognitivní vývoj

Diabetes mellitus v dětském věku při obtížně stabilizovatelném stavu ovlivňuje vývoj centrální nervové soustavy. Zvláště citlivé na protrahovanou hypoglykémii jsou struktury hipokampu. Narušení funkcí hipokampu a parahipokampální kůry vede u některých dětí, které trpí diabetem 1. typu, k poruchám deklarativní paměti, prostorové paměti a pozornosti. Tyto děti mívají problémy v učení. Rovněž chronická hyperglykémie u mladších pacientů s diabetem mellitus 1. typu vede k horšímu kognitivnímu výkonu a kognitivní deficit může být doprovázen lézemi v bílé hmotě mozku. V časně dospělosti byla u nemocných s diabetem 1. typu prokázána redukce density šedé hmoty mozku, především v gyrus superior temporalis [10].

Prevence kognitivního deficitu a rehabilitace kognitivních funkcí

Prevence kognitivního postižení při diabetu spočívá v udržení nebo obnovení fyzické aktivity nemocných. Fyzická aktivita zlepšuje neuroplasticitu a neurogenezi a působí antidepresivně. Pro rehabilitaci kognitivních funkcí jsou rovněž důležité udržení nebo obnovení duševní aktivity, trénink paměti a získávání každodenních pozitivních zkušeností. K prevenci kognitivních poruch patří léčba depresivních stavů, zvláště těch, které mají chronický průběh. Pro prevenci kognitivních poruch je při somatické péči o nemocné s diabetem důležité předcházet cerebrovaskulárním a metabolickým poruchám nebo je zmírňovat.

Práce byla podpořena Výzkumným záměrem 3. lékařské fakulty UK v Praze č. MSM 0021620816.

Literatura

1. Allen KV, Frier BM, Strachan MWJ. The relationship between type 2 diabetes and cognitive dysfunction: longitudinal studies and their methodological limitations. *Eur J Pharmacol* 2004; 490: 169–175.
2. Brands AMA, Biessels GJ, DeHaan EHF et al. The effects of type 1 diabetes on cognitive performance. *Diabetes Care* 2005; 28: 726–735.
3. Convit A. Links between cognitive impairment in insulin resistance: an explanatory model. *Neurobiol Aging* 2005; 26: S31–S35.
4. Debling D, Amelang M, Hasselbach P et al. Diabetes and cognitive function in a population-based study of elderly women and men. *J Diabetes and Its Complications* 2006; 20: 238–245.
5. Ferguson SC, Blane A, Perros P et al. Cognitive Ability and Brain Structure in Type 1 Diabetes. *Diabetes* 2003; 52: 149–156.
6. Hendrickx H, McEwen BS, Van der Ouderaa F. Metabolism, mood and cognition in aging: The importance of lifestyle and dietary intervention. *Neurobiology of Aging* 2005; 26: S1–S5.
7. Kumari M, Marmot M. Diabetes and cognitive function in a middle-aged cohort: findings from the Whitehall II study. *Neurology* 2005; 65: 1597–1603.
8. Mc Call AL. Altered glycemia and brain-update and potential relevance to the aging brain. *Neurobiol Aging* 2005; 26(Suppl 1): 70–75.
9. Miles WR, Root HF. Psychologic tests applied to diabetic patients. *Arch Int Med* 1922; 30: 767–777.
10. Musen G, Lyoo IK, Sparks CR et al. Effects of type 1 diabetes on gray matter density as measured by voxel-based morphometry. *Diabetes* 2006; 55: 326–333.
11. Perros P, Deary IJ. Long-term effects of hypoglycaemia on cognitive function and the brain in diabetes. In: Frier BM, Fischer BM (Eds) *Hypoglycaemia in Clinical Diabetes*. Chichester: Wiley 1999: 187–210.
12. Stewart R, Liolitsa D. Type 2 diabetes mellitus, cognitive impairment and dementia. *Diabet Med* 1999; 16: 93–112.
13. Tůma I. Deprese a diabetes. *Vnitř Lék* 2005; 51(Suppl 2): S94–S98.
14. Wright CB, Sacco RL, Rundek TR et al. Interleukin-6 associated with cognitive function: the Northern Manhattan Study. *J Stroke Cerebrovasc Dis* 2006; 15: 34–38.

prim. MUDr. Ivan Tůma, CSc.

www.fnhk.cz

e-mail: tuma@fnhk.cuni.cz

Doručeno do redakce: 8. 1. 2007