

Diabetes mellitus a demence

I. Tůma

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

Předneseno na 13. celostátním diabetologickém sympoziu „Diabetes a specifická životní období“ v Hradci Králové ve dnech 3.–4. června 2011.

Souhrn: U nemocných s diabetem je vyšší riziko rozvoje kognitivní poruchy než v běžné populaci. Diabetes mellitus zvyšuje riziko onemocnění demencí (vaskulární i neurodegenerativní). Diabetes urychluje přechod od mírné kognitivní poruchy do demence. Odhaduje se, že diabetes mellitus 2. typu nebo narušení glycidového metabolismu se může vyskytovat až v 80 % u nemocných s Alzheimerovou chorobou. Kognitivní dysfunkce je spojena se sníženou schopností o sebe pečovat a sníženou adhezí k antidiabetické léčbě.

Klíčová slova: diabetes mellitus – kognice – demence – Alzheimerova choroba

Diabetes mellitus and dementia

Summary: Patients with diabetes are at increased risk of developing cognitive impairment in comparison with the general population. Diabetes mellitus increases the risk of dementia (vascular and/or neurodegenerative). Diabetes accelerates the progression from mild cognitive impairment to dementia. It has been estimated that type 2 diabetes or impairment of glucose metabolism might be present in up to 80% of patients with Alzheimer disease. The cognitive dysfunction is associated with poorer ability in diabetes self-care and decreased adherence to antidiabetic treatment.

Key words: diabetes mellitus – cognition – dementia – Alzheimer disease

Úvod

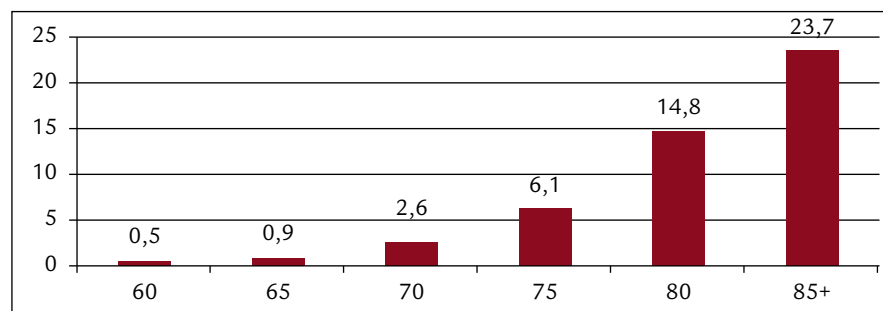
Prodlužování délky lidského života přináší vedle pozitivních důsledků zvýšené riziko výskytu chronických onemocnění. Mezi nemoci, jejichž prevalence ve starším věku (nad 65 let) významně vzrůstá, patří diabetes mellitus (DM) 2. typu a demence. Alzheimerova nemoc (Alzheimer's disease – AD) je neurodegenerativní onemocnění mozku, které je nejčastější příčinou demence. Odhaduje se, že 50–70 % případů demence je způsobenou touto nemocí. Druhou nejčastější příčinou demence jsou vaskulární změny, které vedou k multiinfarktové demenci. Jinými, méně častými typy demence, jsou Pickova nemoc (frontotemporální demence), Binswangerova choroba, Creutzfeldt-Jakobova choroba a demence s Lewyho tělísky. V praxi zvláště u nemocných v pokročilém věku při komorbiditě s diabetes mellitus je nejčastější formou demence smíšená. Na jejím vzniku se podílejí jak neurodegenerativní změny Alzheimerova typu (ukládání β amyloido-

vého proteinu do mozkových plaků a neurofibrilární změny způsobené hyperfosforylací τ proteinu), tak změny makro- i mikrovaskulární. Prevalence demence se ve věkových skupinách po 60. roce života zdvojnásobí každých 5 let (graf 1). Ve věkové skupině osob starších 85 let je prevalence demence v Evropě 23,7 % (vážený průměr publikovaných dat z různých zemí Evropské unie) [11]. Světová prevalence diabetes mellitus byla v roce 2010 odhadována na 6,4 % s odhadovaným nárůstem do roku 2030 na 7,7 % ve věkové skupině 20–79 roků [18]. Prevalence

diabetu se výrazně zvyšuje ve věkové skupině nad 65 roků [23]. V starším věku je průběh diabetu zatížen četnými závažnými komplikacemi. Patří mezi ně rozvoj kognitivního deficitu.

Patogenetické souvislosti diabetu a kognitivních poruch

Diabetes mellitus ovlivňuje kognitivní výkonnost přímým vlivem na mozkové funkce (neurotoxický vliv chronické hyperglykémie a hyperinzulémie) a rovněž sekundárními cévními, neuroendokrinními a imunitními komplikacemi [22]. Chronická hyperglyke-



Graf 1. Prevalence demence v Evropě ve věkových skupinách nad 60 let (%) [11] (vážený průměr publikovaných dat z různých zemí Evropské unie).

mie působí v mozkové tkáni narušení redukčního potenciálu, narušení vedení mezibuněčných signálů a vznik kyslíkových radikálů. Oxidační stres při hyperglykemii přispívá k mikrovaskulárnímu poškození mozkové tkáně. Role hyperglykemie v patogenezi kognitivní poruchy však není jednotně potvrzována [14].

Patogeneticky působí také hyperinzulinemie. Je rizikovým faktorem vzniku aterosklerózy a zvyšuje riziko cerebrovaskulárních poruch. Narušuje synaptickou plasticitu mozku a je spojena se zvýšenou koncentrací β amyloidů v mozku. Zatímco vztah DM k vaskulární formě demence je pokládán za prokázaný, vztah diabetu k neurodegenerativní demenci Alzheimerova typu je méně jasný [2].

Epidemiologické důkazy komorbidit diabetu a Alzheimerovy demence

Výzkum spojení diabetu a demence, včetně Alzheimerovy choroby, v 2. polovině 20. století přinášel nejednoznačné výsledky. Mnohé studie však byly limitované malým souborem sledovaných pacientů a často pouze průřezovým vyšetřením. Ve studiích byla používána rozdílná hodnotící kritéria demence a odlišné byly sledované parametry.

První velká populační studie probíhala v letech 1970–1984 v Rochesteru (USA) [15]. Ve skupině 1 455 osob, u kterých byl do roku 1970 diagnostikován diabetes mellitus, byl v průběhu

15 následujících let sledován výskyt demence. Demence, převážně Alzheimerova typu, byla diagnostikována u 101 osob. Výskyt demence byl statisticky významně vyšší než v běžné populaci. Onemocnění diabetem zvyšovalo riziko demence u žen o 37 %, u mužů dvojnásobně (tab. 1). Interpretace výsledků této studie je limitována tím, že u některých nemocných byla stanovena diagnóza demence jen klinickým vyšetřením bez podrobnějšího vyšetření neuropsychologem a zobrazovacími metodami.

Metodologicky zajímavou studii provedli Arvanitakis et al [3]. Sledovali výskyt a progresi kognitivního deficitu u starších členů církevního řádu. Účastníci žili srovnatelným způsobem života, měli srovnatelnou stravu a byli v podobné míře vystaveni negativním vlivům prostředí. Studie se zúčastnilo 824 mnichů a řádových sester. Všichni byli po průměrnou dobu 5,5 let (maximálně 9 let) jednou ročně vyšetřeni neuropsychologickou testovou baterií a po smrti (v průměru zemřeli v 86 letech) byl mozek některých z nich ($n = 233$) podroben histologickému vyšetření. Diabetem trpělo 15,4 % sledované skupiny. V porovnání s osobami bez diabetu, mezi osobami nemocnými diabetem byl výskyt Alzheimerovy choroby o 65 % vyšší (hazard ratio = 1,65; 95% CI: 1,1–2,47). Diabetes 2,5krát zvyšoval riziko mozkových infarktů (OR = 2,47, 95% CI: 1,16–5,24). Diabetes však nekoreloval s patologickými změnami v mozkové tkáni, cha-

rakteristickými pro Alzheimerovu chorobu [4].

Velkou populační studií byla The Rotterdam Study [16]. Bylo do ní zařazeno 6 370 starších osob, které byly sledovány v průměru 2,1 roků. Demencí onemocnělo 126 sledovaných osob, z toho Alzheimerovou nemocí trpělo 89 osob. Diabetes mellitus téměř zdvojnásobil riziko onemocnění demencí [relativní riziko RR = 1,9 (1,3–2,8)] a Alzheimerovou chorobou [relativní riziko RR = 1,9 (1,2–3,1)]. Nejvyšší riziko onemocnění demencí bylo nalezeno ve skupině s nejtěžším průběhem diabetu, léčené inzulínem [relativní riziko RR = 4,3 (1,7–10,5)].

V prospektivní kohortové švédské studii „Kungsholmen project“ bylo prokázáno, že diabetes mellitus je rizikovým faktorem demence, urychluje přechod od mírné kognitivní poruchy do demence. Diabetes v této studii předcházel rozvoj demence o více než 3 roky [27]. V jiné kohortové studii ($n = 1 248$) s pacienty s DM staršími 75 let byl sledován rozvoj demence v průběhu 9 roků. Demencí onemocnělo 420 osob. U 47 z nich byla diagnostikována vaskulární demence, u 320 Alzheimerova choroba. Neléčený diabetes zvyšoval riziko Alzheimerovy demence více než 3krát [hazard ratio = 3,29 (95% CI: 1,20–9,01)]. Ve skupině úspěšně léčených diabetiků s hladinami glukózy nižšími než 7,8 mmol/l riziko výskytu demence zvýšeno nebylo. Neléčený diabetes zvyšoval riziko výskytu Alz-

Tab. 1. Asociace demence s diabetes mellitus v dlouhodobých epidemiologických sledováních.

	n	Délka sledování	Asociace demence s DM/inzulinovou rezistencí
Rochester Study, Leibson et al 1997 [15]	1 455	15 roků	- o 37 % zvýšené riziko AD u žen - dvojnásobně zvýšené riziko u mužů [RR = 2,27 (1,55–3,31)]
Rotterdam study, Ott et al 1999 [16]	6 370	2 roky	riziko AD dvojnásobné [RR = 1,9 (1,2–3,1)]
Schrijvers et al 2010 [19]	3 139	3 roky	vyšší hladina inzulinu a inzulinové rezistence – vyšší riziko AD
Religious Order Study, Arvanitakis et al 2004 [3]	824	6 roků	2,5krát zvýšené riziko mozkových infarktů
Framingham Study, Akomolafe et al 2006 [2]	2 210	20 roků	ve skupině bez alely APO E4 nebo bez zvýšené koncentrace homocysteinu nalezeno relativní riziko onemocnění demencí RR = 2,98 (1,06–8,39)
RR (risk ratio) – relativní riziko, DM – diabetes mellitus, AD – Alzheimerova choroba			

heimerovy choroby nezávisle na vaskulárním postižení [26].

Výsledky Framinghamské studie ukázaly, že v nepřítomnosti jiných rizikových faktorů rozvoje demence (alela APO E4 nebo zvýšená koncentrace homocysteinu) se stává diabetes faktorem, který zvyšuje riziko onemocnění demencí téměř trojnásobně [RR = 2,98 (1,06–8,39)] [2].

Populační studie výskytu komorbidit diabetu a demence mezi dvojčaty (n = 13 693) prokázala, že diabetes mellitus zvyšuje riziko onemocnění demencí více ve středním věku (< 65 let) než ve starším věku [25]. Zvýšené riziko AD u starších osob s DM 2. typu je v některých studiích spojeno s anamnézou těžkých hypoglykemických stavů [7,24].

Morfologické asociace DM a demence

Ve studii kardiovaskulárních determinant demence (CASCADE Study) byla vyšetřena magnetickou rezonancí nalezena významná asociace mezi diabetem u osob s hypertenzí a atrofizací mozku [20]. V japonské studii 95 nedementních starších osob (> 65 let) trpících diabetem 2. typu byl nalezen významný vztah mezi diabetem a změnami mozkové morfologie (hyperintenzity v bílé hmotě mozku a subkortikální atrofie) [1].

V severoamerické „The Olmsted County Study“ ověřovali autoři sdílení některých patogenetických mechanismů mezi diabetem a Alzheimerovou chorobou. V porovnání se zdravými kontrolními osobami bylo nalezeno zvýšené ukládání amyloidových deposit v mozku a v Langerhansových ostrůvcích pankreatu u nemocných s demencí a ve skupině nemocných s diabetem 2. typu [13]. Výsledky podporují hypotézu patogenetického vztahu mezi Alzheimerovou chorobou a diabetem 2. typu a spojení mezi patogenetickými procesy, které vedou ke ztrátě neuronů a β buněk Langerhansových ostrůvků u těchto chorob [13]. Některé neuropatologické

postmortem studie však zvýšenou frekvenci výskytu amyloidních plaků a neurofibrilárních změn v mozku zemřelých diabetických nemocných ne-nalezly [5,6,12]. Nejednotnost v patologických nálezech může být vysvětlena smíšenou neurodegenerativně-vaskulární patogenezi demence u diabetických nemocných s výraznějším podílem cévních změn u některých nemocných.

Inzulin a inzulinové růstové faktory ovlivňují v mozku růst a diferenciaci neuronů, jejich přežívání, migraci, metabolismus, genovou expresi a mají rovněž vliv na formování neuronálních sítí, na plasticitu nervové tkáně [10]. Narušení funkcí zprostředkovaných receptory pro inzulin a inzulinové růstové faktory je spojeno s neurodegenerativními změnami v mozkové tkáni a může být příčinou kognitivního deficitu [17]. Expresí genů pro inzulin a IGF I (inzulinový růstový faktor) jsou významně redukovány ve frontálním kortexu, hipokampu a hypothalamu – v oblastech, které jsou postiženy při AD [21].

Klinické i subhumánní studie ukazují, že neurodegenerace je spojena s periferní inzulinovou rezistencí a s přechodem toxických lipidů včetně ceramidů a sfingozinů přes hematoencefalickou bariéru. To vede k inzulinové rezistenci v mozkové tkáni, k oxidativnímu stresu, ke stimulaci zánětlivých cytokinů a k buněčné smrti. Tyto poznatky naznačují duální mechanismus vzniku degenerativních změn v mozku. Jedním jsou neurodegenerativní procesy spuštěné endogenními cerebrálními faktory, druhým je patogenetický mechanismus spojený s periferní inzulinovou rezistencí a následným poškozením mozku toxickými lipidovými látkami [9]. Někteří autoři se domnívají, že uvedený druhý patogenetický mechanismus může reprezentovat cerebrální formu diabetu, kterou navrhuji označit jako „diabetes 3. typu“ [8].

Závěr

Kognitivní deficit a demence se vyskytují častěji u nemocných s diabetes

mellitus 2. typu než v obecné populaci. Onemocnění diabetem zvyšuje riziko komorbidního onemocnění Alzheimerovou chorobou, vaskulární demencí a smíšenými formami demence. Na patogenetickém vztahu diabetu a neurodegenerativní formy demence se podílí řada faktorů, jakými jsou periferní inzulinová rezistence, narušení regulační úlohy inzulinu a inzulinových růstových faktorů v mozkové tkáni, neuroendokrinní změny (stimulace osy hypothalamus-hypofýza-nadledviny), stimulace zánětlivých cytokinů a genetická predispozice. Včasná diagnostika kognitivního deficitu a incipientní demence v ambulanci diabetologa a efektivní léčba diabetu i kognitivního deficitu mohou nejen prodloužit život, mohou také zlepšit jeho kvalitu.

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

Literatura

1. Akisaki T, Sakurai T, Takata T et al. Cognitive dysfunction associates with white matter hyperintensities and subcortical atrophy on magnetic resonance imaging of the elderly diabetes mellitus Japanese elderly diabetes intervention trial (J-EDIT). *Diabetes Metab Res Rev* 2006; 22: 376–384.
2. Akomolafe A, Beiser A, Meigs JB et al. Diabetes mellitus and risk of developing Alzheimer disease: results from the Framingham Study. *Arch Neurol* 2006; 63: 1551–1555.
3. Arvanitakis Z, Wilson RS, Bienias JL et al. Diabetes mellitus and risk of Alzheimer disease and decline in cognitive function. *Arch Neurol* 2004; 61: 661–666.
4. Arvanitakis Z, Schneider JA, Wilson RS et al. Diabetes is related to cerebral infarction but not to AD pathology in older persons. *Neurology* 2006; 67: 1960–1965.
5. Beeri MS, Silverman JM, Davis KL et al. Type 2 diabetes is negatively associated with Alzheimer's disease neuropathology. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2005; 60: 471–475.
6. Beeri MS, Schmeidler J, Silverman JM et al. Insulin in combination with other diabetes medication is associated with less Alzheimer neuropathology. *Neurology* 2008; 71: 750–757.
7. Cukierman T, Gerstein HC, Williamson JD. Cognitive decline and dementia in diabetes – systematic overview of prospective observational studies. *Diabetologia* 2005; 48: 2460–2469.
8. de la Monte SM, Tong M, Lester-Coll N et al. Therapeutic rescue of neurodegeneration in experimental type 3 diabetes: relevance to Alzheimer's disease. *J Alzheimers Dis* 2006; 10: 89–109.

9. de la Monte SM. Insulin resistance and Alzheimer's disease. *BMB Rep* 2009; 42: 475–481.
10. D'Ercole AJ, Ye P, Calikoglu AS et al. The role of the insulin-like growth factors in the central nervous system. *Mol Neurobiol* 1996; 13: 227–255.
11. Gustavsson A, Svensson M, Jacobi F et al. CDBE2010Study Group. Cost of disorders of the brain in Europe 2010. *Eur Neuropsychopharmacol* 2011; 21: 718–779.
12. Heitner J, Dickson D. Diabetics do not have increased Alzheimer-type pathology compared with age-matched control subjects. A retrospective postmortem immunocytochemical and histofluorescent study. *Neurology* 1997; 49: 1306–1311.
13. Janson J, Laedtke T, Parisi JE et al. Increased risk of type 2 diabetes in Alzheimer disease. *Diabetes* 2004; 53: 474–481.
14. Kumari M, Marmot M. Diabetes and cognitive function in a middle-aged cohort: findings from the Whitehall II study. *Neurology* 2005; 65: 1597–1603.
15. Leibson CL, Rocca WA, Hanson VA et al. The risk of dementia among persons with diabetes mellitus: a population-based cohort study. *Ann NY Acad Sci* 1997; 826: 422–427.
16. Ott A, Stolk RP, van Harskamp F et al. Diabetes mellitus and the risk of dementia: The Rotterdam Study. *Neurology* 1999; 53: 1937–1942.
17. Rivera EJ, Goldin A, Fulmer N et al. Insulin and insulin-like growth factor expression and function deteriorate with progression of Alzheimer's disease: link to brain reductions in acetylcholine. *J Alzheimers Dis* 2005; 8: 247–268.
18. Shaw JE, Sicree RA, Zimmet PZ. Global estimates of the prevalence of diabetes for 2010 and 2030. *Diabetes Res Clin Pract* 2010; 87: 4–14.
19. Schrijvers EM, Witteman JC, Sijbrands EJ et al. Insulin metabolism and the risk of Alzheimer disease: the Rotterdam Study. *Neurology* 2010; 75: 1982–1987.
20. Schmidt R, Launer LJ, Nilsson LG et al. CASCADE Consortium. Magnetic resonance imaging of the brain in diabetes: the Cardiovascular Determinants of Dementia (CASCADE) Study. *Diabetes* 2004; 53: 687–692.
21. Steen E, Terry BM, Rivera EJ et al. Impaired insulin and insulin-like growth factor expression and signaling mechanisms in Alzheimer's disease – is this type 3 diabetes? *J Alzheimers Dis* 2005; 7: 63–80.
22. Tůma I. Diabetes mellitus a kognitivní poruchy. *Vnitř Lék* 2007; 53: 486–488.
23. Weber P. Diabetes mellitus – specifika a komplikace ve stáří. *Interní Med* 2008; 10: 456–460.
24. Whitmer RA, Karter AJ, Yaffe K et al. Hypoglycemic Episodes and Risk of Dementia in Older Patients With Type 2 Diabetes Mellitus. *JAMA* 2009; 301: 1565–1572.
25. Xu W, Qiu C, Gatz M et al. Mid- and late-life diabetes in relation to the risk of dementia: a population-based twin study. *Diabetes* 2009; 58: 71–77.
26. Xu WL, von Strauss E, Qiu CX et al. Uncontrolled diabetes increases the risk of Alzheimer's disease: a population-based cohort study. *Diabetologia* 2009; 52: 1031–1039.
27. Xu W, Caracciolo B, Wang HX et al. Accelerated progression from mild cognitive impairment to dementia in people with diabetes. *Diabetes* 2010; 59: 2928–2935.

prim. MUDr. Ivan Tůma, CSc.

www.fnhk.cz

e-mail: tuma@fnhk.cuni.cz

Doručeno do redakce: 7. 11. 2011

Erratum

Ve Vnitř Lék 2012; 58 (2) jsme omylem u článku autorů M. Penka, J. Schwarz, V. Campr et al. **Shrnutí doporučení České pracovní skupiny pro Ph-negativní myeloproliferativní onemocnění (CZEMP) České hematologické společnosti ČLS JEP pro diagnózu a terapii BCR/ABL-negativních myeloproliferací** uveřejnili chybné znění legendy v tab. 3.

Pro úplnost znovu uvádíme opravenou tab. 3 ze str. 167.

Autorům se tímto omlouváme.

redakce

Tab. 3. Algoritmus pro léčbu MPO-T.

Počet trombocytů × 10 ⁹ /l	18–65 let asymptomatictí/negativní anamnéza TEN/bez další trombofilie/JAK2–	18–65 let symptomatictí/TEN v anamnéze/ /s další trombofilii/JAK2+	> 65 let*
400–1 000	(0) nebo ASA	ANG nebo IFN + ASA	(HU†) + ASA
600–1 000 progresivní#	ANG nebo IFN + ASA	ANG nebo IFN + ASA	HU + ASA
1 000–1 500	ANG nebo IFN nebo (ASA*)	ANG nebo IFN (+ ASA*)	HU (+ ASA*)
1 500–2 000	(HU →) ANG nebo IFN	HU → ANG nebo IFN	HU
> 2 000	HU‡ (± TAF) → ANG nebo IFN	HU‡ (± TAF) → ANG nebo IFN	HU
> 2 000 + větší krvácení	HU‡ + TAF → ANG nebo IFN	HU‡ + TAF → ANG nebo IFN	TAF + HU
	nízké (standardní) riziko	vysoké riziko	

TEN – tromboembolická nemoc, ASA – kyselina acetylsalicylová, ANG – anagrelid, IFN – interferon-α, HU – hydroxyurea, TAF – trombaferéza

() – volba, možnost

– nárůst trombocytů rychlejší než 200 × 10⁹/l za 2 měsíce

* – možnost u velmi mladých pacientů (do asi 40 let) a u starších opatrně (za cenu rizika krvácení) na základě kardiovaskulární indikace

† – HU je nutno podat u pacientů s další rizikovou charakteristikou navíc k věku

‡ – krátkodobé podávání HU před přechodem k ANG nebo IFN

x – v případě nasazení ANG/IFN před dosažením věku 65 let pokračujeme v jejich podávání i po překročení této hranice