

A kognitív funkciók változásai cukorbetegségben

Szémán Barbara dr.¹ ■ Nagy Géza dr.¹ ■ Varga Tímea dr.¹
Veres-Székely Anna dr.² ■ Sasvári Mária dr.³ ■ Fitala Dávid¹
Szöllősi Adrienn¹ ■ Katonai Rózsa² ■ Kotyuk Eszter²
Somogyi Anikó dr.¹

¹Semmelweis Egyetem, Általános Orvostudományi Kar, II. Belgyógyászati Klinika, Budapest

²Eötvös Loránd Tudományegyetem, Pedagógiai és Pszichológiai Kar, Pszichológiai Intézet, Budapest

³Semmelweis Egyetem, Általános Orvostudományi Kar, Orvosi Vegytani, Molekuláris Biológiai
és Patobiokémiai Intézet, Budapest

A cukorbetegség a kognitív hanyatlás kockázatát hozzávetőleg másfélszeresére növeli. Az eddigi adatok többsége alátámasztja, hogy a kognitív funkciók számos területe károsodhat a cukorbetegség következményeként. Az 1-es típusú cukorbetegség esetében a pszichomotoros teljesítmény, az információfeldolgozás, a mentális rugalmasság, a figyelmi funkció és a vizuális érzékelés lehet érintett. A 2-es típusú cukorbetegség esetében memóriazavarról, a pszichomotoros sebesség és végrehajtási funkciók sérüléséről számoltak be. A cukorbetegség központi idegrendszert érintő konkrét patofiziológiai változásai nem teljesen tisztázottak. Jelentősséggel bír a cukorbetegség kialakulásának ideje, a szénhidrát-anyagcsere állapota és az egyéb szövődmények jelenléte. A cukorbetegség neurológiai következményei az agy öregedési folyamatához hasonló képet mutatnak. A cukorbetegséget illetően a képalkotó vizsgálatok strukturális agyi elváltozásokat, corticalis és subcorticalis atrophiát, fokozott leukoaraiosist mutattak ki. Számos hipotézis bizonyítékokkal alátámasztva magyarázatul szolgálhat a cukorbetegség következményeként kialakuló kognitív hanyatlásra. A legfőbb feltevések hátterében a következő mechanizmusok feltételezhetőek: hyperglykaemia, hypoglykaemia, microvascularis elváltozások, inzulinrezisztencia, hyperinsulinismus, tau-fehérje hiperfoszforilációja és az amiloid- β -lerakódás. *Orv. Hetil.*, 2012, 153, 323–329.

Kulcsszavak: diabetes mellitus, kognitív funkciók, hippocampus

Changes in cognitive function in patients with diabetes mellitus

Patients with diabetes are approximately 1.5 times more likely to experience cognitive decline than individuals without diabetes mellitus. Most of the data suggest that patients with diabetes have reduced performance in numerous domains of cognitive function. In patients with type 1 diabetes, specific and global deficits involving speed of psychomotor efficiency, information processing, mental flexibility, attention, and visual perception seem to be present, while in patients with type 2 diabetes an increase in memory deficits, a reduction in psychomotor speed, and reduced frontal lobe (executive) functions have been found. The complex pathophysiology of changes in the central nervous system in diabetes has not yet been fully elucidated. It is important to consider the patient's age at the onset of diabetes, the glycemic control status, and the presence of diabetic complications. Neurological consequences of diabetes appear parallel to those observed in the aging brain. Neuroimaging studies highlight several structural cerebral changes, cortical and subcortical atrophy, beside increased leukoaraiosis that occurs in association with diabetes. There is supporting evidence from many hypotheses to explain the pathophysiology of cognitive decline associated with diabetes. The main hypotheses pointing to the potential, implied mechanisms involve hyperglycemia, hypoglycemia, microvascular disease, insulin resistance, hyperinsulinism, hyperphosphorylation of tau protein, and amyloid- β deposition. *Orv. Hetil.*, 2012, 153, 323–329.

Keywords: diabetes mellitus, cognitive functions, hippocampus

(Beérkezett: 2012. január 12.; elfogadva: 2012. február 9.)

Rövidítések

A β = amiloid- β ; APOE ϵ -4 = apolipoprotein E epsilon-4; AGE = (advanced glycation end product) végglikációs termék; DCCT = Diabetes Control and Complications Trial; DM = diabetes mellitus; HbA_{1c} = glikált hemoglobin; IDE = inzulinbontó enzim; LTP = (long term potentiation) hosszú távú potenciáció; LTD = (long term depression) hosszú távú depresszió; MMSE = Mini-Mental State Examination; ROS = reaktív oxigénfajták; STZ = streptozotocin; WMHL = (white matter hyperintense lesions) fehérállomány magas intenzitású elváltozásai

A cukorbetegség és a központi idegrendszer kapcsolata

A cukorbetegség gyakori és jelentős krónikus betegség. Jelenleg 250 millió embert érint világszerte, és évente hatmillió új esetről számolnak be [1]. Szisztémás megbetegedés lévén a kezelés hatékonyságának hiányában szervezetünk számos szervét károsíthatja [2]. A társuló micro- és macrovascularis szövődmények mellett mind az 1-es típusú, mind a 2-es típusú cukorbetegség központi idegrendszert érintő elváltozásokat is okozhat. Ezek részben strukturális változások, mint például az agy sorvadásos megbetegedése, részben elektrofiziológiai tulajdonságok változásai lehetnek, amelyek végső soron a kognitív teljesítmény romlásához vezetnek [3]. A cukorbetegségben szintén gyakorta megjelenő szív- és érrendszeri megbetegedések, mint a magasvérnyomás-betegség [4], illetve agyi ereket érintő betegségek fennállása tovább rontják a kognitív teljesítményt [5].

Mivel az agy sem előállítani, sem kellő ideig raktározni nem tudja a glükózt, fontos, hogy a megfelelő vércukorszint-szabályozás, a glükóz szállítása a perifériáról a központi idegrendszer felé és felhasználása megtörténjen [6]. Számos agyi régió, mint például a hippocampus, rendkívül érzékeny a vércukorszint változásaira. Kísérleti állatmodellekben a streptozotocinnal (STZ) kezelt patkányoknál a glükózháztartás szabályozásának zavara és/vagy a kóros inzulinszint az idegsejtek szinaptikus átszerveződését váltotta ki [7] és az astrocyták proliferációját [8] a hippocampusban. Tehát a glükóz és az inzulin egyaránt közreműködnek a kognitív funkciók szabályozásában [9, 10], alátámasztva azt a hipotézist, hogy ennek a két paraméternek nagy jelentősége van a cukorbetegségben jelentkező kognitív zavar kialakulásában. Bár kezdetben ezek a zavarok nem akadályozzák a mindennapokban a cukorbeteg életét, de a kognitív funkciók romlása idővel a központi idegrendszer felgyorsult öregedéséhez vezet [11] vagy az életkorral összefüggő betegségek, mint például az Alzheimer-kór, kialakulásának fokozott kockázatával jár [12].

A kognitív funkciók

A kognitív, más néven megismerő funkciók segítségével szerzünk információt a világról, azt jelentéssel ruházzuk fel, és ennek megfelelően cselekszünk. A viselkedés sa-

bályozásában változó mértékű, de a normális, éber tudatállapotban mindvégig fennálló kognitív kontroll érvényesül. Az éber tudat sajátja a tudás bonyolult, több szempontú feldolgozása és állandó alkalmazása az aktuálisan észlelt helyzet paramétereinek függvényében. A kognitív tudomány kiinduló tézise, hogy a viselkedés a mögöttes megismerő folyamatok működésének függvénye. Ezek a mindennapi élethez nélkülözhetetlen viselkedést eredményező mechanizmusok, a tanulás, az észlelés, a gondolkodás, az emlékezés, a tudásreprezentáció, a figyelem, a nyelv, az érzelem és minden olyan mechanizmus, ami az elme funkciója.

A frontális lebeny magasabb rendű viselkedéskontrollt biztosító funkcióit a végrehajtó (exekutív) funkciók gyűjtőfogalmával jellemezhetjük. A végrehajtó funkciók részben különálló, részben egymást fedő mentális műveletek halmaza: a tervezés, a munkamemória, a kognitív tartalmak megtartása és váltása, illetve bizonyos automatikus válaszok gátlása [13].

A különböző kognitív funkciók vizsgálatára számos neuropszichológiai teszt létezik a klinikai gyakorlatban. A neuropszichológiai vizsgálótesztek hagyományosan öt kognitív terület és a hozzá köthető agyi régió feltérképezésére alkalmasak. Ezek az intelligencia, a nyelv, illetve beszéd, a memória, az észlelés és a végrehajtó funkciók. Az utóbbi két évtizedben a megismeréstudomány megélénkült, és a kutatásban érintett tudományterületeken technológiai, módszertani és elméleti előrelépések történtek. A genetika fejlődése, illetve az idegrendszer szerkezetének és működésének vizsgálatát lehetővé tevő, a korábbinál sokkal nagyobb részletességgel és pontossággal működő agyi képalkotó eljárások használata új távlatokat nyitottak meg a tudományágban. A kognitív idegtudomány segítségével megtudhatjuk, hogy a gének és a környezeti hatások hogyan befolyásolják az agy bizonyos területeinek és szerkezeteinek alakulását, a különböző mechanizmusainak működését, és hogy ezek a funkciók és struktúrák hogyan hozhatók közvetlen kapcsolatba a megismerő folyamatokkal [14].

A kognitív hanyatlás 1-es és 2-es típusú cukorbetegségben

A kognitív zavar súlyos problémát jelent, prevalenciája világszerte növekszik, főleg idősek körében. Számos tanulmány bizonyítja, hogy az elhízott és/vagy kóros inzulin-anyagcseréjű cukorbeteg hajlamosabbak a kognitív zavarok kifejlődésére és a demencia kialakulására, beleértve a vascularis demenciát és az Alzheimer-kórt is. Ez az állítás igaz a praediabeteses állapotra és metabolikus szindrómára is [15].

Egyre inkább bizonyítottá válik, hogy felgyorsult kognitív hanyatlás következik be mind 1-es, mind 2-es típusú cukorbetegségben. Vannak azonban különbségek a kognitív hanyatlás mértékében és módjában, hogy hogyan mutatkoznak meg ezek a rendellenességek a cukorbetegség 1-es és 2-es típusában. Amíg az 1-es típusú cukorbetegségben pszichomotoros lassulás és a szellemi

teljesítmény csökkenése az elsődleges zavar [16], addig a 2-es típusú cukorbetegség fennállása esetén a pszichomotoros teljesítmény zavara mellett a figyelem, a tanulás és a memória károsodása figyelhető meg [17]. Sőt, egyes tanulmányok szerint a cukorbetegség központi idegrendszeri szövődményei hamarabb jelentkeznek 2-es típusú cukorbetegekben, mint 1-es típusúakban. *Brands* és *Biessels* összehasonlító tanulmányából kiderül, hogy akinek több mint 30 éve áll fenn az 1-es típusú cukorbetegsége, hasonló kognitív tulajdonságokkal jellemezhető, mint akinél hét évre tehető a 2-es típusú cukorbetegség fennállása [18].

Az 1-es és a 2-es típusú cukorbeteg kognitív károsodásának progressziója között a különbséget okozhatja, hogy a két betegség különböző életkorban alakul ki. A kognitív teljesítmény romlása a cukorbeteg életkorának két fő időszakára tehető: az első öt-hét életévben, amikor az agyi struktúrák még fejlődnek, és az öregedéssel párhuzamosan 65 éves életkor után, amikor az agy neurodegeneratív változásokon megy keresztül [19]. Ezt az elméletet az is alátámasztja, hogy az életkor előrehaladtával gyakoribb a 2-es típusú cukorbetegség előfordulása, valamint hogy *Biessels* és *Kappelle* megfigyelése szerint a kognitív funkciók klinikailag jelentős hanyatlása nagyobb valószínűséggel fordul elő idősebb 2-es típusú cukorbetegekben [20]. Emellett mivel az 1-es típusú cukorbetegség kialakulása gyakran a 18 éves aluli korosztályt érinti, az elszívott kognitív károsodást lehetséges a fejlődés során kompenzálni egy kevésbé súlyos állapotot eredményezve.

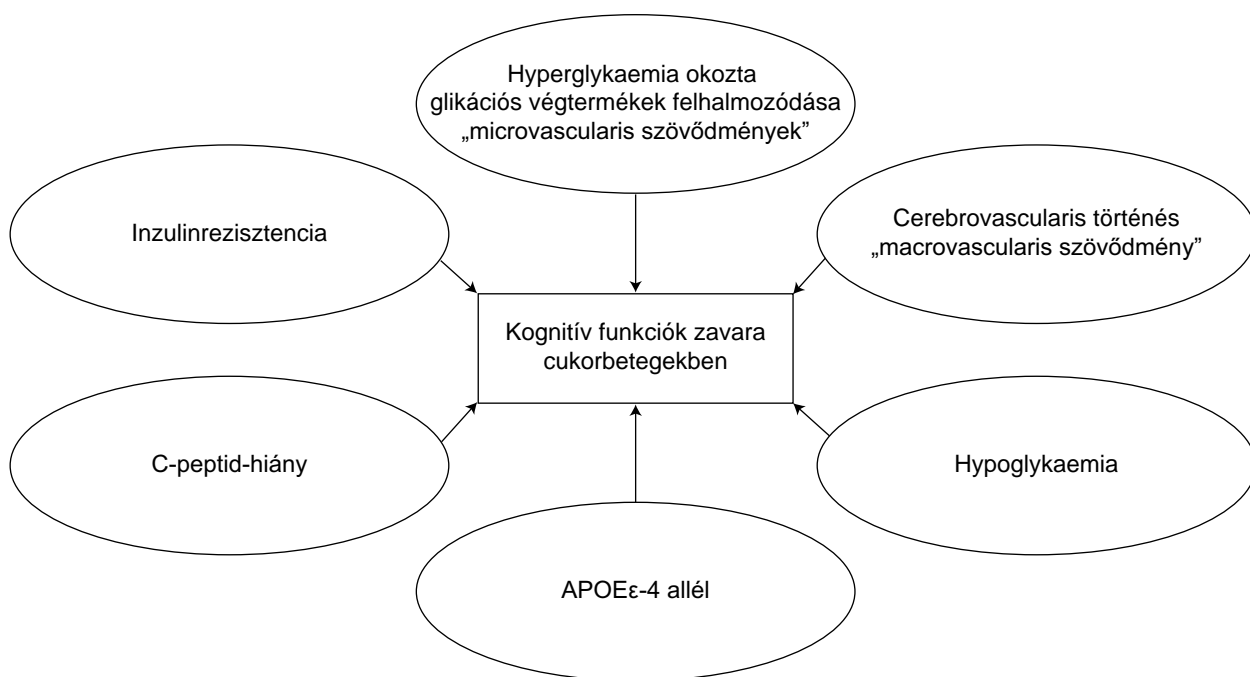
Másik lehetséges magyarázat a kognitív funkcióromlás különbözőségére elsősorban az inzulinrezisztencia,

amely a 2-es típusú cukorbetegre jellemző. Az inzulinrezisztencia gyakran társul hyperglykaemiával, hyperinsulinaemiával, hypertóniával, dyslipidaemiával és centrális elhízással, és ezekkel együttesen növelik a metabolikus szindróma kialakulásának kockázatát. A metabolikus szindrómára jellemző paraméterek önmagukban és egymással kombinálódva is hozzájárulhatnak a kognitív romláshoz [21]. Cukorbetegségben a kognitív hanyatlás lehetséges okait az 1. ábra szemlélteti.

Fontos megjegyezni, hogy a vizsgálatok többségében bár a betegek a kontrollszemélyekhez képest rosszabbul teljesítenek, de a teljesítményük gyakran a normáltartományon belül van, a kognitív teljesítményük nem kóros [22]. Középkorú 1-es típusú cukorbeteg vizsgálatából is látható, hogy a végrehajtó funkciót, a rövid távú memóriát, a pszichomotoros és a mentális hatékonyságot felmérő teszteken a normális határértéken belül mozgott a teljesítményük [23]. Ezek az eredmények arra utalhatnak, hogy az 1-es típusú cukorbeteg kognitív funkciózavarai enyhe formában nyilvánulnak meg és az átlagpopulációhoz viszonyítva általában nem kórosak. Ugyanakkor az „enyhe” kognitív hanyatlás fennállása a későbbiekben növeli a kockázatát a kognitív funkciók gyors romlásának, és esetleges szerencsétlen kimenetelhez vezethet.

Kognitív funkciók romlásának patogenezeise cukorbetegekben

Az utóbbi években megnőtt az érdeklődés azzal kapcsolatban, hogy a cukorbetegség milyen hatást fejt ki a központi idegrendszerre, hiszen a cerebrovasculáris elválto-



1. ábra | A kognitív funkciók romlásának lehetséges okai cukorbetegekben

zások mellett más neurológiai eltéréseket is okozhat és az agy funkcionális károsodásához vezethet.

A vércukorszint-szabályozás mindenképpen fontos szerepet játszik a 2-es típusú cukorbetegség kognitív teljesítményének megőrzésében. 2-es típusú cukorbetegség vizsgálataiból kiderül, hogy inverz összefüggés sejtethető a szérumbéta-glikozilált hemoglobin (HbA_{1c}), a munkamemória, a végrehajtott funkció, a tanulás és a komplex pszichomotoros teljesítmény között. Ez az eredmény alátámasztja azt a hipotézist, hogy a nem megfelelő vércukorszint-beállítással együtt a kognitív funkciók is romlanak. Másik fontos felismerés, hogy a 2-es típusú cukorbetegségben a központi és perifériás idegrendszer érintettsége egy időben zajlik, azaz a kognitív funkciók romlása és a perifériás neuropathia kialakulása időben párhuzamos. Az inzulinnal kezelt 2-es típusú cukorbetegségnek nagyobb a kockázata a kognitív zavar kialakulására, mintha orális antidiabetikumokkal biztosítjuk a megfelelő anyagcserét [24].

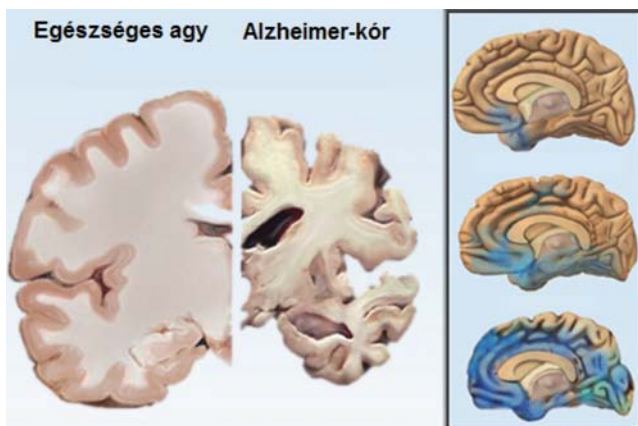
A vélemények megoszlanak az ismétlődő közepesen súlyos hypoglykaemiás epizódok szerepéről a hosszú távon kialakuló kognitív romlásban. Egyelőre a legerősebb bizonyítéka a tartós funkcionális károsodás kialakulásának a rövid hypoglykaemiás periódus alatt jelentkező memóriazavar [25]. Viszont a „The Diabetes Control and Complications Trial/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications Study Research Group” 2007-ben megjelent nagyszabású összefoglaló közleménye azt támasztja alá, hogy az ismétlődő, súlyos hypoglykaemiás epizódok a kognitív funkciókat tartósan nem rontják [26].

Az inzulin hagyományos értelemben glükózházartást szabályozó szerepe mellett az agyban jelentős neurotrophicus sajátosságokkal is rendelkezik [27]. De akkor hogyan lehet a hyperinsulinismus az Alzheimer-kór (2. ábra) kockázati tényezője, ha a laboratóriumi kísérletek azt bizonyítják, hogy az inzulin fontos, az idegsejtek fejlődését serkentő tényező? Ez a két látszólagos paradox tény mégis összeegyeztethető az inzulinrezisztencia következményes hatásai által. Bár az inzulin egyértelműen neurotrophicus kisebb koncentrációban, emelkedett

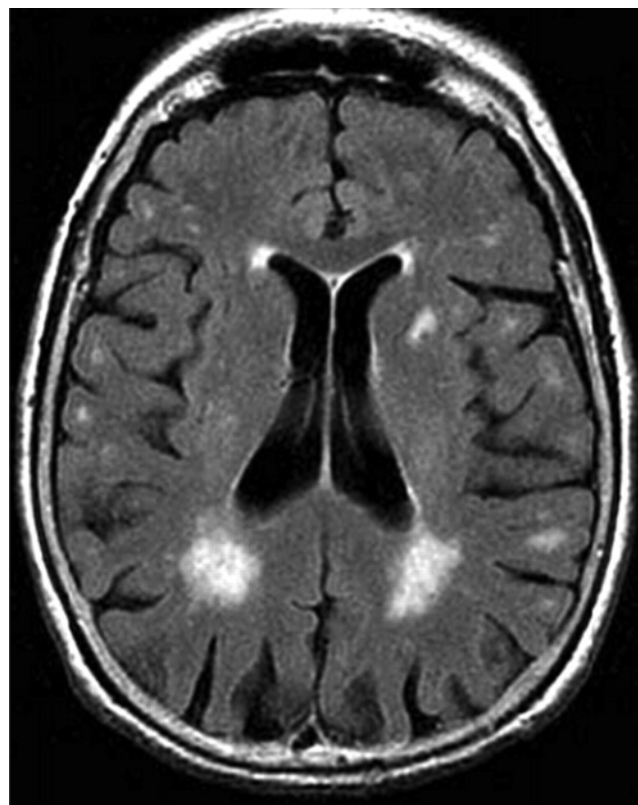
koncentrációja az agyban csökkent A β clearance-szel jár együtt és a kompetitív versengés miatt több inzulinbontó enzimmal (IDE). Mivel az IDE sokkal szelektívebb az inzulinra, mint az A β -ra, az agyban fellépő hyperinsulinismus révén az A β -kiválasztás zavart szenved és felhalmozódik. A hyperinsulinismus és hyperglykaemia nemcsak az amiloid oligomerizációját, hanem a tau-fehérje hiperfoszforilációját is eredményezi. Az inzulin, a β -amiloid és tau-fehérjék anyagcseréje közötti kapcsolat az elmúlt években került a figyelem középpontjába.

A krónikus hyperglykaemia és hyperinsulinaemia közvetlenül hozzájárul a reaktív oxigénfajták (ROS) túltermeléséhez, majd a végglikációs termékek (AGE) képződéséhez. A fehérjeglükáció és a megnövekedett oxidatív stressz a két fő mechanizmus a biológiai öregedés folyamatában. Mindkettő valószínűleg összefügg az Alzheimer-kór etiopatogenezisével [28].

WMHL (fehérállomány hiperintenzív elváltozása – WMHL) általában különböző mértékben, de megfigyelhető idős emberek agyi képalkotó vizsgálataiban (3. ábra). A WMHL természete, eredete bizonytalan, de úgy feltételezik, hogy demyelinisatio, a víztartalom megemelkedése vagy gliózis áll a háttérben. Nagyobb mértékű WMHL fokozott kockázatot jelent a végrehajtott funkciók károsodására, a kognitív funkcióvesztésekre és a demenciára. Ez a klinikai fenotípus együtt jár az inzulinrezisztenciával, és klinikai modelljéül szolgál az agy és a szervezet öregedési mechanizmusának.



2. ábra | Változások az agy szerkezetében Alzheimer-kórban



3. ábra | MRI-felvétel-WMHL a periventricularis régióban

Cukorbetegség fennállása esetében kiterjedtebben és a vártnál korábban alakul ki leukoaraiosis. Mind 1-es, mind 2-es típusú cukorbeteg agyában anatómiai elváltozásokat figyeltek meg, mint generalizált agysorvadás és magas intenzitású elváltozások elsősorban a subcorticalis régiókban [29].

MR-vizsgálattal a 2-es típusú cukorbetegéknél a kontrollszemélyekhez viszonyítva a hippocampus és az amygdala atrophiaja volt megfigyelhető. A hippocampus és az amygdala felelős a memória, a viselkedés egyes aspektusaiért, és érdekesség, hogy Alzheimer-kórban szintén ezen területek atrophiaja figyelhető meg. Ezenkívül post mortem vizsgálatok alkalmával demenciában szenvedő cukorbeteg agyában microvascularis elváltozást és kiterjedt amiloid plakkokat figyeltek meg egyidejűleg, ami Alzheimer-kórra szintén jellemző. Ez a felismerés arra utal, hogy a cukorbetegség fennállása kockázati tényező mind a vascularis demencia, mind az Alzheimer-kór kialakulása szempontjából [30].

Fontos a nem vascularis tényezőkön alapuló Alzheimer-kór szűrése cukorbetegekben, mivel fokozott az Alzheimer-kór kialakulásának kockázata cukorbetegben vascularis tényezőre utaló jel nélkül is. Az Alzheimer-kór messze a leggyakoribb oka a demencia kialakulásának 2-es típusú cukorbeteg körében, mintegy 82,5% és 91% közé tehető [31].

A 2-es típusú cukorbetegségben szenvedőkben az Alzheimer-kór kialakulásának relatív kockázata 1,5–2,7-re tehető, a vascularis demencia esetében ez az érték 2,0–2,5. Ha azt feltételezzük, hogy a 2-es típusú cukorbeteg mintegy 15%-a 60 év feletti, az 1,5–2-szeres relatív kockázatemelkedés 7–13%-ra növeli a cukorbetegségnek tulajdonítható demencia kialakulásának esélyét. Ez a megnövekedett kockázat jelentősnek mondható még az érrendszeri tényezők kiszűrését követően is [32].

Kimutatták, hogy az APOE ϵ -4 allélt hordozó 2-es típusú cukorbetegeknek kétszeres a kockázata az Alzheimer-kór kialakulására, mint az APOE ϵ -4 allélt hordozó nem cukorbeteg körében. A 2-es típusú cukorbeteg agyi strukturális elváltozásaira jellemző a nagy kiterjedésű A β -testek és neurofibrilláris kötegek felhalmozódása. Sőt az amiloidlerakódás a cukorbeteg és APOE ϵ -4 genotípusú egyénekben jelentősen megnövekszik [33].

A hippocampus érintettsége cukorbetegben

A hippocampus az emlősök központi idegrendszerének a tanuláért és a memóriáért felelős fontos strukturális egysége, amely különösen érzékeny a glükózházttartás változásaira. A nem megfelelő szénhidrát-anyagcsere befolyásolhatja a hippocampus neuronjainak elektrofiziológiai tulajdonságait. Ezt támasztja alá, hogy a hippocampust érintő központi idegrendszeri szövődmények kognitív károsodáshoz vezetnek és a neurológiai társbetegségek kockázatát nagymértékben növelik [34]. 1-es típusú cukorbetegség rágcálómodelljein végzett kísérle-

tekből kiderül, hogy a nem megfelelő vércukorszint-szabályozás a szinaptikus plaszticitás zavarát okozza a hosszú távú potenciáció (LTP) és a hosszú távú depresszió (LTD) nem megfelelő működése révén [35]. STZ-kezelt diabeteses patkányokban az LTP és LTD elektrofiziológiai változásai mutathatók ki a térbeli memória-feladatok vizsgálatokor a kontrollpatkányokhoz képest. Ezek az elektrofiziológiai változások alapjaiban hozzájárulnak a diabeteses állatmodellek kognitív teljesítményének alakulásához [36].

Gold és munkatársai vizsgálataiból szintén az derült ki, hogy a kognitív zavarok hátterében a hippocampus területére lokalizálható zavarról van szó, ami a vércukorszint függvénye [37]. Ezeket a klinikai adatokat 2-es típusú állatmodelleken is igazolták. A db/db egér térbeli tanulási zavart mutatott a vízi labirintusos vizsgálatban, amely szintén a hippocampuszal hozható összefüggésbe. A 2-es típusú Zucker fa/fa patkányok rosszabbul teljesítettek, mint sovány kölykeik a tanulási és memória-teszteken. E vizsgálatok alapján is feltételezhető, hogy a 2-es típusú cukorbeteg kognitív romlása a hippocampushoz köthető, az agy strukturális és térfogati változásainak tulajdonítható [38].

Brands klinikai vizsgálata a cukorbeteg kognitív zavarainak hátterében a hippocampus strukturális és morfológiai változásainak kóroktani szerepére hívta fel a figyelmet a képalkotó vizsgálatok eredménye alapján, amelyben az 1-es típusú cukorbeteg jobban teljesítettek a késleltetett memória teszteken az agy fehérállományának érintettsége nélkül [22].

Azonban hasonlóképpen számos más tanulmányhoz, ez a vizsgálat sem talált az 1-es típusú cukorbetegre jellemző általános elváltozást sem az agy összetételében, sem a térfogatában. Ezek az eltérések összefüggésben álltak a beteg életkorával, az életkorral, amikor a cukorbetegség kialakult, a hypoglykaemiás események gyakoriságával vagy a statisztikai elemzések különbözőségével. Egyes tanulmányok kimutatták, hogy az életkor, amikor a cukorbetegség kezdődött, lehet az egyik legfontosabb faktora a központi idegrendszert érintő strukturális rendellenességek kialakulásának, bár ez másodlagos hatásnak is tekinthető, ha a hypoglykaemiás és/vagy hyperglykaemiás epizódok számával hozzuk kapcsolatba [39].

Következtetések

A „diabeteses encephalopathia” indirekt módon, micro- és macrovascularis károsodást előidézve, illetve direkt módon károsíthatja a központi idegrendszert. A direkt károsodás hátterében a hypoglykaemia, a hyperglykaemia, az inzulinrezisztencia és következményes hyperinsulinismus, illetve a tau-fehérje hiperfoszforilációja és A β -testek felhalmozódása állhat.

Az 1-es és a 2-es típusú cukorbetegség egyaránt kockázati tényezőt jelent a neuropszichológiai tesztekkel felmérhető kognitív teljesítmények romlására.

Összességében a tanulmányok adataiból látszik, hogy a cukorbetegség kognitív hanyatlását részben a hippocampus strukturális átrendeződése és ennek következtében kialakuló elektrofiziológiai tulajdonságok megváltozása okozhatja.

A diabetes mellitus felgyorsíthatja az agy öregedési folyamatát azáltal, hogy agyi atrophiat idéz elő, csökkenti a kognitív teljesítményt és az Alzheimer-kór tüneteit eredményezi. Fontos, hogy ezek a neurológiai következmények a cukorbetegségben párhuzamosan zajlanak az agy öregedési folyamataival.

Köszönetnyilvánítás

A jelen munka a 2009-es ETT 258 támogatásával jött létre.

Irodalom

- [1] Wild, S., Roglic, G., Green, A., et al.: Global prevalence of diabetes: estimates for the year 2000 and projections for 2030. *Diabetes Care*, 2004, 27, 1047–1053.
- [2] Zhao, Y., Ye, W., Boyle, K. S., et al.: Prevalence of other diabetes-associated complications and comorbidities and its impact on health care charges among patients with diabetic neuropathy. *J. Diabetes Complications*, 2010, 24, 9–19.
- [3] Gispen, W. H., Biessels, G. J.: Cognition and synaptic plasticity in diabetes mellitus. *Trends Neurosci*, 2000, 23, 542–549.
- [4] Elias, M. F., Elias, P. K., Sullivan, L. M., et al.: Obesity, diabetes and cognitive deficit: The Framingham Heart Study. *Neurobiol. Aging*, 2005, 26 (Suppl 1), 11–16.
- [5] Jimenez-Bonilla, J. F., Quirce, R., Hernandez, A., et al.: Assessment of cerebral perfusion and cerebrovascular reserve in insulin-dependent diabetic patients without central neurological symptoms by means of 99mTc-HMPAO SPET with acetazolamide. *Eur. J. Nucl. Med.*, 2001, 28, 1647–1655.
- [6] Boyle, P. J., Nagy, R. J., O'Connor, A. M., et al.: Adaptation in brain glucose uptake following recurrent hypoglycemia. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 1994, 91, 9352–9356.
- [7] Magarinos, A. M., McEwen, B. S.: Experimental diabetes in rats causes hippocampal dendritic and synaptic reorganization and increased glucocorticoid reactivity to stress. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 2000, 97, 11056–11061.
- [8] Saravia, F. E., Revisin, Y., Gonzalez Deniselle, M. C., et al.: Increased astrocyte reactivity in the hippocampus of murine models of type 1 diabetes: the nonobese diabetic (NOD) and streptozotocin-treated mice. *Brain Res.*, 2002, 957, 345–353.
- [9] Hall, J. L., Gonder-Frederick, L. A., Chewing, W. W., et al.: Glucose enhancement of performance on memory tests in young and aged humans. *Neuropsychologia*, 1989, 27, 1129–1138.
- [10] Craft, S., Asthana, S., Newcomer, J. W., et al.: Enhancement of memory in Alzheimer disease with insulin and somatostatin, but not glucose. *Arch. Gen. Psychiatry*, 1999, 56, 1135–1140.
- [11] Biessels, G. J., van der Heide, L. P., Kamal, A., et al.: Ageing and diabetes: implications for brain function. *Eur. J. Pharmacol.*, 2002, 441, 1–14.
- [12] Arvanitakis, Z., Wilson, R. S., Bienias, J. L., et al.: Diabetes mellitus and risk of Alzheimer disease and decline in cognitive function. *Arch. Neurol.*, 2004, 61, 661–666.
- [13] Chan, R. C., Shum, D., Touloupoulou, T., et al.: Assessment of executive functions: review of instruments and identification of critical issues. *Arch. Clin. Neuropsychol.*, 2008, 23, 201–216.
- [14] Christou, C., Bulthoff, H. H.: Perception, representation and recognition: a holistic view of recognition. *Spat. Vis.*, 2000, 13, 265–275.
- [15] Ott, A., Stolk, R. P., van Harskamp, F., et al.: Diabetes mellitus and the risk of dementia: The Rotterdam Study. *Neurology*, 1999, 53, 1937–1942.
- [16] Brands, A. M., Biessels, G. J., de Haan, E. H., et al.: The effects of type 1 diabetes on cognitive performance: a meta-analysis. *Diabetes Care*, 2005, 28, 726–735.
- [17] Convit, A.: Links between cognitive impairment in insulin resistance: an explanatory model. *Neurobiol. Aging*, 2005, 26 (Suppl 1), 31–35.
- [18] Brands, A. M., Biessels, G. J., Kappelle, L. J., et al.: Cognitive functioning and brain MRI in patients with type 1 and type 2 diabetes mellitus: a comparative study. *Dement Geriatr. Cogn. Disord.*, 2007, 23, 343–350.
- [19] Biessels, G. J., Deary, I. J., Ryan, C. M.: Cognition and diabetes: a lifespan perspective. *Lancet Neurol.*, 2008, 7, 184–190.
- [20] Biessels, G. J., Kappelle, L. J., Utrecht Diabetic Encephalopathy Study Group: Increased risk of Alzheimer's disease in type II diabetes: insulin resistance of the brain or insulin-induced amyloid pathology? *Biochem. Soc. Trans.*, 2005, 33, 1041–1044.
- [21] Kumari, M., Brunner, E., Fubrer, R.: Minireview: mechanisms by which the metabolic syndrome and diabetes impair memory. *J. Gerontol. A. Biol. Sci. Med. Sci.*, 2000, 55, B228–232.
- [22] Brands, A. M., Kessels, R. P., Hoogma, R. P., et al.: Cognitive performance, psychological well-being, and brain magnetic resonance imaging in older patients with type 1 diabetes. *Diabetes*, 2006, 55, 1800–1806.
- [23] Weinger, K., Jacobson, A. M., Musen, G., et al.: The effects of type 1 diabetes on cerebral white matter. *Diabetologia*, 2008, 51, 417–425.
- [24] Biessels, G. J., ter Braak, E. W. M. T., Erkelens, D. W., et al.: Cognitive function in patients with type 2 diabetes mellitus. *Neuroscience Research Communications*, 2001, 28, 11–22.
- [25] Widom, B., Simonson, D. C.: Glycemic control and neuropsychologic function during hypoglycemia in patients with insulin-dependent diabetes mellitus. *Ann. Intern. Med.*, 1990, 112, 904–912.
- [26] The Diabetes Control and Complications Trial/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications Study Research Group: Long-term effect of diabetes and its treatment on cognitive function. *N. Engl. J. Med.*, 2007, 356, 1842–1852.
- [27] Aszalos, Z.: Cerebral complications of diabetes mellitus. [A diabetes mellitus agyi szövődményei.] *Orv. Hetil.*, 2007, 148, 2371–2376.
- [28] Smith, M. A., Sayre, L. M., Monnier, V. M., et al.: Radical AGEing in Alzheimer's disease. *Trends Neurosci.*, 1995, 18, 172–176.
- [29] 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.
- [30] Jellinger, K. A.: The pathology of "vascular dementia": a critical update. *J. Alzheimers Dis.*, 2008, 14, 107–123.
- [31] Cole, G. M., Frautschy, S. A.: The role of insulin and neurotrophic factor signaling in brain aging and Alzheimer's disease. *Exp. Gerontol.*, 2007, 42, 10–21.
- [32] Grossman, H.: Does diabetes protect or provoke Alzheimer's disease? Insights into the pathobiology and future treatment of Alzheimer's disease. *CNS Spectr.*, 2003, 8, 815–823.
- [33] Messier, C.: Diabetes, Alzheimer's disease and apolipoprotein genotype. *Exp. Gerontol.*, 2003, 38, 941–946.
- [34] Starr, V. L., Convit, A.: Diabetes, sugar-coated but harmful to the brain. *Curr. Opin. Pharmacol.*, 2007, 7, 638–642.
- [35] Kamal, A., Biessels, G. J., Gispen, W. H., et al.: Synaptic transmission changes in the pyramidal cells of the hippocampus in streptozotocin-induced diabetes mellitus in rats. *Brain Res.*, 2006, 1073–1074, 276–280.

- [36] Biessels, G. J., Kamal, A., Urban, I. J., et al.: Water maze learning and hippocampal synaptic plasticity in streptozotocin-diabetic rats: effects of insulin treatment. *Brain Res.*, 1998, 800, 125–135.
- [37] Gold, S. M., Dziobek, I., Sweat, V., et al.: Hippocampal damage and memory impairments as possible early brain complications of type 2 diabetes. *Diabetologia*, 2007, 50, 711–719.
- [38] Winocur, G., Greenwood, C. E., Piroli, G. G., et al.: Memory impairment in obese Zucker rats: an investigation of cognitive function in an animal model of insulin resistance and obesity. *Behav. Neurosci.*, 2005, 119, 1389–1395.
- [39] Musen, G., Lyoo, I. K., Sparks, C. R., et al.: Effects of type 1 diabetes on gray matter density as measured by voxel-based morphometry. *Diabetes*, 2006, 55, 326–333.

(Szémán Barbara dr.,
Budapest, Szentkirályi u. 46., 1088
e-mail: seemanb@hotmail.com)



Hiteles és
megbízható

Napivizit.hu

Az egészségügyi szakma zártkörű portálja
az Akadémiai Kiadótól

Regisztráljon Ön is!

A Napivizit.hu hiteles és megbízható információforrás,
amire a napi munkája, illetve továbbképzése során
támaszkodhat.

- ✓ Szakmai újdonságok
- ✓ Kezelési irányelvek
- ✓ Szakmapolitika
- ✓ Praxishirdetések
- ✓ Álláshirdetések

Regisztráljon most: napivizit.hu

A használat során szerzett hűségpontokat
prémium tartalmakra válthatja.



AKADÉMIAI KIADÓ



napivizit.hu