

Diabetes és Alzheimer-kór

Salacz Pál dr. ■ Csibri Éva dr.

Semmelweis Egyetem, Általános Orvostudományi Kar, Pszichiátriai és Pszichoterápiás Klinika, Budapest

Az Alzheimer-kór és a diabetes mellitus az életkorral növekvő gyakoriságú betegség. A demográfiai változások, az idősödő társadalmak tükrében külön-külön is népegészségügyi jelentőségű két kórkép között kapcsolat van. A kockázati tényezőket felmérő vizsgálatok alapján a 2-es típusú diabetes mellitus az Alzheimer-kór egyik kockázati faktórájának tekinthető. Az Alzheimer-kór ma még korlátozottan befolyásolható betegség, ugyanakkor a diabetes mellitus optimális kezelése egyben az Alzheimer-kórt is kedvezően befolyásolhatja. A két betegség közötti kapcsolat ma még nem teljesen tisztázott, azonban a diabetes mellitus ismert vasculáris hatásain túl, a neurodegeneratív folyamatot közvetlenül is befolyásoló központi idegrendszeri hatásokra is fény derült. Az utóbbi években feltárt centrális inzulinrezisztencia potenciális terápiája nemcsak az anyagcsere-betegségek, hanem az Alzheimer-kór kezelésében is ígéretes lehet. *Orv. Hetil.*, 2011, 152, 512–515.

Kulcsszavak: Alzheimer-kór, kognitív, diabetes mellitus, rizikó, inzulin, terápia

Diabetes mellitus and Alzheimer's disease

The incidence of Alzheimer's disease and diabetes is increasing with age. Thus, in light of demographic change and aging societies, they are becoming a growing issue for public health. Further, there are linkages between the two diseases. In particular, risk assessment studies suggest that type 2 diabetes mellitus is a risk factor of Alzheimer's disease. Hence, even though Alzheimer's disease can only be influenced to a limited extent, optimal treatment of diabetes mellitus may have also a positive effect on Alzheimer's disease. While the relationship between the two diseases is not yet completely clear, in addition to the known vascular effects of diabetes mellitus recent results shed light on central nervous system effects directly influencing the neurodegenerative process. Treatment of central insulin resistance, a phenomenon explored in recent years, may be a promising avenue, not only in addressing metabolic disorder, but also Alzheimer's disease. *Orv. Hetil.*, 2011, 152, 512–515.

Keywords: Alzheimer's disease, cognitive, diabetes mellitus, risk, insulin, therapy

(Beérkezett: 2011. február 4.; elfogadva: 2011. február 21.)

A szerkesztőség felkérésére írt tanulmány.

Rövidítések

AK = Alzheimer-kór; AChE = acetil-kolin-észteráz; APOE = apolipoprotein-E; PPAR- γ = peroxiszómaproliferátor-aktivált receptor- γ ; AGEs = advanced glycation endproducts; GLP-1 = glucagon-like peptide 1

A demográfiai változások, az emelkedő átlagéletkor, az életkorral növekvő gyakoriságot mutató betegségek egyre nagyobb népegészségügyi kihívást jelentenek. Az idesorolható cukorbetegség mellett a XXI. század egyik rettegett népbetegsége a dementia, illetve annak leggyakoribb oka, az Alzheimer-kór (AK). Ismert, hogy a 65 évesnél idősebb személyek körülbelül 20%-a szenved

cukorbetegségben, valamint az is, hogy a diabetes mellitus (DM) számtalan szövődményének egyike a szellemi hanyatlás. Mindezek alapján érthető, hogy már az 1990-es évektől felmerült a két betegség kapcsolata. Jelenlegi célunk, hogy a figyelemre méltó megfigyelésekből és az utóbbi évek kutatásaiból származó eredményekről áttekintést adjunk.

Alzheimer-kór

Az Alzheimer-kór a demenciák leggyakoribb (40–70%) formája. Hatvanöt éves korban előfordulása 1%, ez 5 évente nagyjából megkétszereződik, és 85 év felett már 30%-ra tehető. A betegséget elsőként *Alois Alzheimer*

írta le 1907-ben. A betegségben jellegzetes szövettani eltérések találhatók, amelyek már a betegség klinikai megjelenése előtt évekkel, évtizedekkel megjelennek. A neuropatológiai elváltozások az intracelluláris neurofibrillaris kötegek, amelyeket kóros mértékben foszforilált tau-fehérje alkot és az extracelluláris szenilis plakkok, amelyek az amyloid prekursor protein kóros hasítása-kor keletkező béta-amyloidból épülnek fel. A neurodegeneratív folyamat patomechanizmusa összetett, többek között jelentős a vascularis faktorok, az oxidatív stressz, a gyulladási mechanizmusok szerepe. Az AK patogenezisében endogén és exogén tényezők változó együttállásával kell számolni, a jelenlegi ismeretek alapján azt mondhatjuk, hogy heterogén jellegű.

Az Alzheimer-kór kockázati és lehetséges védőfaktorainak feltárása a prevenciót, késleltetést segítheti elő [1]. A kockázati faktorokat és a lehetséges kockázatcsökkentési támpontokat az 1. táblázatban foglaltuk össze.

A klinikai tünetek kezdetekor elsősorban a rövid távú memória érintett, legjellemzőbb korai tünet az időponthoz köthető eseményekre való emlékezés, az epizodikus memória gyengülése. A későbbiekben megjelennek a lebonyolítási tünetek, az afázia, agnózia, apraxia. Zavart szenved a tájékozódási képesség, az exekutív funkciók is érintettek, csökken az ítéltől-, problémamegoldó képesség. Fontos megemlíteni, hogy a kognitív tüneteken kívül nem kognitív (Behavioral and Psychological Symptoms of Dementia, BPSD), viselkedési és pszichopatológiai tünetek (depresszió, hallucinációk, téveszmék) is kialakulnak, amelyek tovább rontják a beteg állapotát. A betegség átlagos lefolyása 8–12 év, amelynek a végére a beteg szociálisan izolálódik, aktivitása lecsökken, teljes ellátást, 24 órás felügyeletet igényel, ágyhoz kötötté válik és a leggyakrabban bronchopneumonia következtében hal meg. A betegség természetéből fakadó súlyos pszichoszociális hatások nemcsak a betegre, de a hozzátartozókra és a társadalomra is nagy terhet rónak.

1. táblázat | Az Alzheimer-kór kockázati tényezői és a kockázatcsökkentés lehetőségei

Kockázati tényezők
– hypertonia
– szívritmuszavar
– diabetes mellitus 2-es típus
– zsíryanycsere-zavar
– apolipoprotein-E-ε4 allél
– családi halmozódás
– dohányzás
– női nem (férfi nem: vascularis dementia)
Lehetséges kockázatcsökkentés
– magasabb iskolai végzettség
– szellemi és fizikai aktivitás
– kismértékű alkoholfogyasztás
– antioxidánsokban gazdag étrend

Alzheimer-kór – terápia

Jelenleg tünetjavító és progressziócsökkentő terápiák állnak rendelkezésre. Nem specifikus szerek a kognitív tünetek befolyásolására a nootropikumok, neuroprotektív szerek. Az AK-ban észlelt agyi kolinergaktivitás-csökkenés miatt célzott támadáspontú acetil-kolin-észteráz-inhibitorokat (AChEI: donepezil, rivastigmin, galantamin, metropofon) vezettek be, amelyek a kognitív tünetek javításán kívül a nem kognitív tünetekre is hatnak és a betegség progresszióját lassítják. Az AChE-gátló gyógyszerek hatékonyságát Alzheimer-típusú dementia enyhe és középsúlyos stádiumában metaanalízisek igazolták [2]. Az N-metil-D-aszpartát-glutamát receptor nem kompetitív antagonistá (memantin) indikációja az AK középsúlyos és súlyos stádiuma. A két csoport együtt alkalmazva additív hatású [3].

Egyre nagyobb figyelmet kap a prevenció és a korai diagnózisra alapuló és idejében megkezdett terápia. Tekintettel arra, hogy a betegség kialakulásában több faktor játszik szerepet, gyógyításához is több út vezethet. Változó sikerű vizsgálatok folynak különböző támadáspontú módszerekkel. A nem szteroid gyulladásgátlók és a statinok az AK kifejlődésének kockázatát csökkentik, de a már kialakult betegségre nincsenek hatással. Az életmód szerepét, szellemi és fizikai aktivitással elért neuronális aktivitásfokozás pozitív hatását több vizsgálat igazolja.

A centrális amyloid prekursor protein/béta-amyloid patogenezisre ható terápiás megközelítés többirányú lehet, ismert az aktív és passzív immunizációs terápia, a kelátképzők használata. A γ - és β -secretase inhibitorokkal is számos vizsgálat folyik, de sajnos előfordul, hogy III. fázisú gyógyszervizsgálatot kell leállítani negatív hatások miatt. A másik neuropatológiai elváltozásra ható gyógyszerkísérletek is folynak a hiperfoszforilációt végző enzimek gátlószereivel, valamint a tau kóros aggregációjának gátlásával. Ígéretes kísérleti eredmények után az áttörést hozó humán eredmények még váratnak magukra [4]. A jövő további terápiás lehetősége a genetikai tudományok fejlődésével alakuló őssejt- és génterápia.

A több támadáspontot megcélzó, több irányban folyó gyógyszerkutatók közül későbbiekben a diabetes mellitus kezelésével összefüggő terápiás lehetőségekre még kitérünk.

Alzheimer-kór és diabetes mellitus

A DM és AK közötti kapcsolat számos biológiai okát vizsgálták, de egyikről sem bizonyosodott be egyértelműen, hogy melyik felelős a kockázat növekedésért. Vizsgálták a vascularis mechanizmust, a hyperglykaemia toxikus hatásait, az agy inzulinrezisztenciáját, a béta-amyloid-lebomlás csökkenésének hátterében álló inzulinbontó enzim csökkent működését.

Az Alzheimer-kór és a 2-es típusú diabetes mellitus komorbiditását több munkacsoport is felmérte. A vizsgálatok többféle eredményre jutottak, volt, amelyik a DM mellett az AK kockázatát magasabbnak találta [5,

6], volt, amelyik nem talált összefüggést [7, 8], és volt olyan, ahol csak a vascularis dementia kockázatát észlelték magasabbnak [9]. 2010-ben megjelent metaanalízis alapján egyértelművé vált, hogy a diabetes és a kóros elhízás egymástól függetlenül is szignifikánsan növelte az Alzheimer-kór kockázatát [10].

Egy 2004-ben megjelent tanulmány alapján 824 személy (55 évesnél idősebb apáca és szerzetes) egészségi állapotát követték öt és fél éven át. A vizsgált személyek 26%-ánál alakult ki vagy már a kezdetekben is volt DM, és 151 egyénnél észlelték az AK előfordulását, közülük 31-nek volt DM-je is. A statisztikai elemzések során a diabetes mellitusban szenvedő betegek között az AK előfordulási valószínűségét 65%-kal magasabbnak találták [11]. Egyértelműnek bizonyult, hogy azoknál az Alzheimer-kóros betegeknél, akik 2-es típusú diabetes mellitusban is szenvednek, a halálzási arány magasabb volt azokhoz az AK-betegekhez képest, akik nem szenvednek diabetes mellitusban [12].

Egy finnországi tanulmányban 553, 85 évnél idősebb betegre vontak be és követték 10 éven át. Összesen 291 esetben végeztek boncolást és agyszöveti vizsgálatot is. Az APOE-genotipizálás is megtörtént. A vizsgálat kezdetén 22,3%-nak volt DM-je és 39,6%-nak demenciája. Keresztmetszeti vizsgálat során nem találtak kapcsolatot DM és dementia között, azonban a vizsgálat későbbi szakaszában a dementia előfordulása kétszer volt gyakoribb a DM-csoportban, mind az Alzheimer-, mind a vascularis típusban is. Az APOE-ε4 allélokban a dementia előfordulása pedig négyszerese volt a diabeteses csoportban, összehasonlítva a nem diabetesessel. A neuropatológiai eltérések tekintetében a DM-csoportban a béta-amyloid és NFT előfordulása kevesebb volt a nem DM-csoportéhoz képest, de az agyi infarktusok tekintetében az eltérés fordítottan jelentkezett. Más vizsgálatok is hasonló eredményre jutottak. Feltételezhető, hogy a meglévő Alzheimerre dementia mellett a DM esetén gyakrabban előfordul agyi infarktusok tovább rontják az állapotot [13, 14].

Xu és mtsai egy 75 évesnél idősebb, 1248 nem demens személy kohorszvizsgálata során 9 éven át végezték a követést. A kiinduláskor körülbelül a betegek 10%-a volt diabeteses. A 9 éves követés során 320 betegnél alakult ki AK és 47 betegnél vascularis dementia. Az eredmények részletes vizsgálatánál azt találták, hogy a jól beállított diabeteses betegeknél nem észleltek demenciakockázat-növekedést, míg a kontrollálatlan cukorbetegyeknél a vascularis és az Alzheimer-dementia kockázata is emelkedett. Az úgynevezett határterületi diabetesnél (vércukorértékek 7,8–11 mmol/l között a random méréseknél) pedig az AK kockázatának növekedését észlelték, amely egy direkt kapcsolatot feltételez a cukorháztartás diszregulációjára és az idegsejtpusztulás között. A kapcsolat hátterében elsőként meg kell említeni a krónikus hyperglykaemia toxikus hatását, továbbá az ismert inzulinrezisztencia és a gyulladási faktorok, például a C-reaktív protein valószínű szerepét [15].

Inzulin és memória

Fiziológiás működés során az inzulin facilitálja a memóriát, mivel elősegíti, hogy megfelelő mennyiségű glükóz álljon rendelkezésre. Intravénás inzulin adása mellett megfigyelték a memória javulását. Ismert az is, hogy intranasalis adott inzulin befolyásolja a memória működését Alzheimer-dementiában [16]. Az intranasalis adott inzulinak nincs perifériás hatása. Feltehetőleg többféle hatásmechanizmuson keresztül segíti elő a memória működését. Az inzulinreceptorok a kognitív működés szempontjából fontos területeken – mint a hippocampus, az entorhinalis és frontális kéreg – jelen vannak és elősegítik a glükózfelhasználást, de befolyásolják a neurotranszmitterek (acetilkolin, noradrenalin, dopamin) szintjét is. Az inzulin jótékony hatását viszont felülírhatja az ismert inzulinrezisztencia-szindróma, amely hyperinsulinaemiával jár együtt.

A 2-es típusú DM hyperinsulinaemiával jár együtt, és az inzulin átjut a vér-agy gáton. A központi idegrendszerben a hippocampusban található inzulinreceptorok, amely terület az Alzheimer-kór esetén is elsőként érintett. Középkorú diabeteses betegeket összehasonlítottak kor, nem és iskolai végzettség alapján illesztett kontrollszemélyekkel, és az elvégzett koponya-MR volumetriás vizsgálat alapján a betegeknél elsőként csak a hippocampusra korlátozódó csökkenést észleltek [17]. Az agyban található inzulinlebontó enzim szabályozza az extracellulárisan található béta-amyloid-szintet is, mivel az inzulin kompetitíven gátolja a kóros amyloid lebomlását. Az inzulinak fontos szerepe van a neurofibrillaris kötegek kialakulásának hátterében álló tau-fehérje hiperfoszforilációjában is [1].

Inzulinrezisztencia és Alzheimer-kór

Az agyi inzulinrezisztencia fontosságáról részletes tájékoztatást olvashatunk az *Orvosi Hetilap* 2011-ben megjelent összefoglaló referátumában [18].

Mind az inzulint, mind a béta-amyloidot az inzulinlebontó enzim hasítja, az inzulin kompetitíven gátolja a béta-amyloid lebomlását. Az enzim alulműködése vagy a magas inzulinszint – inzulinrezisztencia esetén kialakuló hyperinsulinaemia – a béta-amyloid lebomlásának csökkenéséhez vezet, ezáltal elősegíti az AK hátterében álló patológiai elváltozás fokozódását [19].

Peroxiszómaproliferátor-aktivált receptor-γ (PPAR-γ) a lipid- és glükózanyagcsere szabályozásában vesz részt. Fiziológiásan a központi idegrendszerben alacsony szinten működik, de agyi ischaemia vagy Alzheimer-kór esetén aktiválódik. A rosiglitazon PPAR-γ-agonista, amelyet 2-es típusú diabetes mellitusban alkalmaznak, mivel csökkenti az inzulinrezisztenciát és ezáltal csökkenti a vércukorszintet. Utóbbi időben ismertté vált, hogy súlyos mellékhatásokat, szívelégtelenséget is okozhat, ezért alkalmazása kérdésessé vált. A rosiglitazon AK esetében javította a memóriát és az exekutív funkciókat, de csak

azon Alzheimer-kóros betegekben volt hatékony, akik nem hordozták az apolipoprotein-E gén $\epsilon 4$ alléljét [20, 21].

Másik terápiás lehetőség az agyi inzulin-jelátvitel normalizálására a 2-es típusú DM-ben már alkalmazott glucagon-like peptide 1 (GLP-1) -analógok alkalmazása (liraglutid), amelyek javítják a hippocampus CA1-régiójában a szinaptikus plaszticitást, és ezáltal kivédik a béta-amyloid által okozott károsodást [22].

Fontos megemlíteni még az úgynevezett glikációs végtermékeket (advanced glycation endproducts – AGEs). Az inzulinrezisztencia során megnő a CRP szintje, az AGEs-termelés is fokozódik, és ezek szoros összefüggést mutatnak az endotheldiszfunkcióval, a gyulladással és az oxidatív stressz növekedésével [23]. *Valente és mtsai* immunhisztokémiai módszerrel vizsgálták az AGEs szerepét a béta-amyloid-plakkok kialakulásában, és azt találták, hogy az AK és DM együttes előfordulása mellett az agyban található szenilis plakkok száma emelkedett, a glikációs végtermék szintje is megnőtt, és a glikációs végterméket kötő receptorpozitív sejtek száma is kifejezett emelkedést mutatott a hippocampusban, ezáltal fontos szerepet játszva az AK patogenezisében is [24].

Következtetés

Az irodalmi adatok áttekintése során egyértelműen megállapítható a kapcsolat a diabetes és az Alzheimer-kór között. A két betegség kockázati tényezői is azonosak. Kiemelendő, hogy a nem vagy rosszul kezelt cukorbeteg mind az Alzheimer-kór, mind a vascularis dementia tekintetében fokozott kockázatnak vannak kitéve. Ebből is következik a pszichoedukáció fontossága – amelybe a betegen kívül a családtagokat is be kell vonni (diabeteses betegek átfogó gondozása, kontrollált diéta betartása). Az inzulin, az agyban található inzulinreceptorok és az inzulinrezisztencia fontos kapcsolatot jelent a két betegség között, és ez alapozza meg az Alzheimer-kór tekintetében az egyik új terápiás lehetőséget, valamint a betegség patomechanizmusának jobb megismerését is szolgálja. Végeterül a megelőzés fontosságára hívjuk fel a figyelmet, amely csak interdiszciplináris és társadalmi együttműködéssel érhető el.

Irodalom

- [1] *Reitz, C., Tang, M. X., Schupf, N. és mtsai*: A summary risk score for the prediction of Alzheimer disease in elderly persons. *Arch. Neurol.*, 2010, 67, 835–841.
- [2] *Raina, P., Santaguida, P., Ismaila, A. és mtsai*: Effectiveness of cholinesterase inhibitors and memantine for treating dementia: evidence review for a clinical practice guideline. *Ann. Intern. Med.*, 2008, 148, 379–397.
- [3] *Atri, A., Shaughnessy, L. W., Locascio, J. J. és mtsai*: Long-term course and effectiveness of combination therapy in Alzheimer disease. *Alzheimer Dis. Assoc. Disord.*, 2008, 22, 209–221.
- [4] *Kovacs, T.*: Therapy of Alzheimer disease. *Neuropsychopharmacol. Hung.*, 2009, 11, 27–33.
- [5] *Ott, A., Stolk, R. P., Pols, H. A. és mtsai*: Diabetes mellitus and the risk of dementia: The Rotterdam Study. *Neurology*, 1999, 53, 1937–1942.
- [6] *Peila, R., Rodriguez, B. L., Lawner, L. J.*: Type 2 diabetes, APOE gene, and the risk for dementia and related pathologies: The Honolulu-Asia Aging Study. *Diabetes*, 2002, 51, 1256–1262.
- [7] *Luchsinger, J. A., Tang, M. X., Stern, Y. és mtsai*: Diabetes mellitus and risk of Alzheimer's disease and dementia with stroke in a multiethnic cohort. *Am. J. Epidemiol.*, 2001, 154, 635–641.
- [8] *MacKnight, C., Rockwood, K., Awalt, E. és mtsai*: Diabetes mellitus and the risk of dementia, Alzheimer's disease and vascular cognitive impairment in the Canadian Study of Health and Aging. *Dement. Geriatr. Cogn. Disord.*, 2002, 14, 77–83.
- [9] *Hassing, L. B., Johansson, B., Nilsson, S. E. és mtsai*: Diabetes mellitus is a risk factor for vascular dementia, but not for Alzheimer's disease: a population-based study of the oldest old. *Int. Psychogeriatr.*, 2002, 14, 239–248.
- [10] *Profenno, L. A., Porsteinsson, A. P., Faraone, S. V.*: Meta-analysis of Alzheimer's disease risk with obesity, diabetes, and related disorders. *Biol. Psychiatry*, 2010, 67, 505–512.
- [11] *Arvanitakis, Z., Wilson, R. S., Bienias, J. L. és mtsai*: Diabetes mellitus and risk of Alzheimer disease and decline in cognitive function. *Arch. Neurol.*, 2004, 61, 661–666.
- [12] *Helzner, E. P., Scarmeas, N., Cosentino, S. és mtsai*: Survival in Alzheimer disease: a multiethnic, population-based study of incident cases. *Neurology*, 2008, 71, 1489–1495.
- [13] *Abtiluoto, S., Polvikoski, T., Peltonen, M. és mtsai*: Diabetes, Alzheimer disease, and vascular dementia: a population-based neuropathologic study. *Neurology*, 2010, 75, 1195–1202.
- [14] *Messier, C., Gagnon, M.*: Cognitive decline associated with dementia and type 2 diabetes: the interplay of risk factors. *Diabetologia*, 2009, 52, 2471–2474.
- [15] *Xu, W. L., Qiu, C. X., Winblad, B. és mtsai*: Uncontrolled diabetes increases the risk of Alzheimer's disease: a population-based cohort study. *Diabetologia*, 2009, 52, 1031–1039.
- [16] *Benedict, C., Hallschmid, M., Schmitz, K. és mtsai*: Intranasal insulin improves memory in humans: superiority of insulin aspart. *Neuropsychopharmacology*, 2007, 32, 239–243.
- [17] *Gold, S. M., Dziobek, I., Sweat, V. és mtsai*: Hippocampal damage and memory impairments as possible early brain complications of type 2 diabetes. *Diabetologia*, 2007, 50, 711–719.
- [18] *Halmos T., Suba I.*: Az agy szerepe az anyagcsere és energiaforgalom szabályozásában: az inzulin központi idegrendszeri hatásai, az agy inzulinrezisztenciája. *Orv. Hetil.*, 2011, 152, 83–91.
- [19] *Craft, S.*: Insulin resistance syndrome and Alzheimer disease: pathophysiologic mechanisms and therapeutic implications. *Alzheimer Dis. Assoc. Disord.*, 2006, 20, 298–301.
- [20] *Jiang, Q., Heneka, M., Landreth, G. E.*: The role of peroxisome proliferator-activated receptor-gamma (PPARgamma) in Alzheimer's disease: therapeutic implications. *CNS Drugs*, 2008, 22, 1–14.
- [21] *Risner, M. E., Saunders, A. M., Altman, J. F. és mtsai*: Efficacy of rosiglitazone in a genetically defined population with mild-to-moderate Alzheimer's disease. *Pharmacogenomics J.*, 2006, 6, 246–254.
- [22] *McClean, P. L., Gault, V. A., Harriott, P. és mtsai*: Glucagon-like peptide-1 analogues enhance synaptic plasticity in the brain: a link between diabetes and Alzheimer's disease. *Eur. J. Pharmacol.*, 2010, 630, 158–162.
- [23] *Zhong, Y., Li, S. H., Liu, S. M. és mtsai*: Reactive protein upregulates receptor for advanced glycation end products expression in human endothelial cells. *Hypertension*, 2006, 48, 504–511.
- [24] *Valente, T., Gella, A., Fernandez-Busquets, X. és mtsai*: Immunohistochemical analysis of human brain suggests pathological synergism of Alzheimer's disease and diabetes mellitus. *Neurobiol. Dis.*, 2010, 37, 67–76.

(Salacz Pál dr.,
Budapest, Balassa u. 6., 1083
e-mail: salacz@psych.sote.hu)