

ДЕМЕНЦИЈЕ И ДИЈАБЕТЕС МЕЛИТУС

Драган М. ПАВЛОВИЋ, Александра М. ПАВЛОВИЋ
Институт за неурологију, Клинички центар Србије, Београд

КРАТАК САДРЖАЈ

Деменције и дијабетес мелитус (ДМ) данас представљају крупне здравствене проблеме. ДМ доводи до значајног смањења когнитивне функције и повећава ризик за настанак деменције (посебно Алцхајмерове болести и васкуларне деменције) за 50-100%, односно 100-150%. Амилоид бета, главни патогенетски чинилац у настанку Алцхајмерове болести, уклањања се, између осталог, преко рецептора за крајње производе унапредовале гликозилације (*advanced glycation end products* – *AGEs*), а разграђује путем инсулин-деградирајућег ензима (*IDE*), за који се „такмичи“ с инсулином. Инсулин стимулише лучење амилоида бета, а доводи и до запаљењских промена у мозгу. ДМ тип 1 и 2 доводе до успоравања менталне брзине, смањења менталне флексибилности, док ДМ тип 2 доводи и до сметњи памћења и учења. ДМ делује директно, услед хипергликемије и хиперинсулинемије, али и кроз промене на крвним судовима. Хипергликемија мења пластичност синапси и доводи до смањења когнитивне функције. *AGEs* нарушавају функцију неурона и, везујући се за амилоид бета, повећавају његову агрегабилност. Гликозилација протеина *tau* подстиче стварање неурофибриларне клубади, најзначајнијег унутарћелијског патогеног фактора у Алцхајмеровој болести. *AGEs* у ДМ доводе до патолошке ангиогенезе и апоптозе неурона. *AGEs* рецептор (*RAGE*) је и специфични рецептор за амилоид бета, који при том ствара реактивне кисеоникове радикале, што нарушава рад митохондрија и смањује енергетске ресурсе неурона. Резистенција на инсулин је повезана са дисегрекутивним синдромом, док хиперинсулинемија повећава ризик од настанка Алцхајмерове болести, нарочито повећавајући фосфорилацију протеина *tau* и настанак неурофибриларне клубади. Примена инсулина је показала побољшање памћења, понашања и афекта код болесника с Алцхајмеровом болешћу. Добра гликорегулација се показала као значајан фактор превенције деменције, а боље познавање ве за ДМ и рада мозга указаће и на нове потенцијалне начине лечења деменција.

Кључне речи: деменција; дијабетес мелитус; фактори ризика

УВОД

Деменције представљају један од најозбиљнијих здравствених проблема данашњице. Са старењем светске популације, која је у претходном веку доживела вишеструко повећање броја становника, број особа са деменцијом се значајно повећао, а очекује се да ће број дементних у свету 2050. године достићи 80 милиона. Деменција је синдром који подразумева значајно смањење когнитивних способности у бар два неуропсихолошка домена, с нарушавањем свакодневних активности оболеле особе [1]. Етиолошки фактори су различити и деменција се, као једина или значајна појава, јавља у више од стотину болести. Четири главне врсте су: Алцхајмерова болест (АБ), васкуларне деменције (ВД), деменција с Левијевим телима (ДЛТ) и фронтотемпоралне деменције (ФТД), које чине око 95% свих деменција. Болести које се лече чине свега 2,2% ове групе. Процењује се да више од 4% људи старијих од 65 година има деменцију. После 65. године, преваленција се удвостручава сваких пет година, тако да је учесталост овог синдрома код особа старијих од 70 година 14%, код старијих од 85 година 20-50%, а код стогодишњака 60-90% [2].

Класификација Светске здравствене организације из 1985. године дели дијабетес мелитус (ДМ) на тип 1, тип 2, поремећај подношења гликозе и друге мање честе облике [3]. У свету постоје велике етничке разлике у преваленцији ДМ, од мање од 1% код Мапуче Индијанаца у Чилеу, до 50% код Пима Индијанаца у

Аризони, док је преваленција у европским земљама 3-10% [4]. ДМ тип 2 се одликује периферном резистенцијом на инсулин с хроничном хипергликемијом и хиперинсулинемијом. Пострецепторско оштећење у ћелијама доводи до резистенције на стимулишуће ефекте инсулина у искоришћавању гликозе. На тај начин постоји релативни недостатак инсулина. Генетски утицаји су већи код ДМ тип 2 него код ДМ тип 1, који је углавном аутоимуне природе. Код старих људи се најчешће јавља ДМ тип 2, који настаје услед поремећаја у лучењу инсулина и његовом искоришћавању у јетри и периферним ткивима, нарочито у мишићима и масном ткиву. Са старењем се повећава преваленција ДМ [4].

Поремећај подношења гликозе је прелазно стање између нормогликемије и ДМ; у многим земљама достиже преваленцију до 20%, а међу неким народима и до 32% [4]. Под дејством фактора околине и животног стила може да дође до напредовања у ДМ тип 2. Познате су неуролошке компликације ДМ које захватају мозак: смањење когнитивних способности, деменција, депресија и цереброваскуларни инсулт. Анализа досад објављених лонгитудиналних студија је показала да је ризик од настанка когнитивног оштећења 1,2-1,5 пута већи код особа са ДМ него код оних које не пате од ове болести [5]. С обзиром на широку заступљеност ДМ, поставља се питање: који су механизми утицаја поремећаја гликорегулације на когницију и који су начини да се то спречи или ублажи?

ФАКТОРИ РИЗИКА ЗА НАСТАНАК ДЕМЕНЦИЈЕ

Фактори ризика за АБ су конзумирање алкохола, депресија, Даунов синдром, поремећај метаболизма гликозе у мозгу, повреда главе, старост, Паркинсонова болест, поремећај спавања и смањена физичка активност [6, 7]. Сви ови фактори су повезани са смањеним протоком крви кроз мозак. Анализа великог броја истраживања је показала да васкуларни фактори ризика имају значајну улогу у настанку когнитивних поремећаја [8]. Ово представља полазну основу за креирање програма за примарну и секундарну превенцију деменција [9]. Код болесника с касним јављањем АБ повишен крвни притисак повезан је с настанком атрофије медијалног темпоралног режња и исхемијских лезија беле масе [10]. Истраживања су показала да особе с успешно леченом хипертензијом имају мање поремећаја когнитивних способности од не лечених [9].

Главни фактори ризика за настанак ВД су животна доба, мушки пол, артеријска хипертензија, ДМ, пушење, коронарна болест срца, конгестивна инсуфицијенција срца, болест периферних крвних судова, атријална фибрилација, хиперхомоцистеинемија, хиперхолестеролемија, ортостатска хипотензија, хиперфибриногемиија и апнеа у сну [11]. Лечење кардиоваскуларних фактора ризика смањује ризик за настанак когнитивних оштећења, али се добар ефекат може постићи и применом неких нефармаколошких мера, као што су примена антиоксиданата, есенцијалних масних киселина и микронутритивних састојака, те исхрана богата поврћем и воћем (тзв. медитеранска дијета) [12].

ПАТОГЕНЕЗА АЛЦХАЈМЕРОВЕ БОЛЕСТИ

Водећа хипотеза настанка АБ је амилоидна каскада с последичним недостатком ацетилхолина [13]. Протеин прекурсора амилоида (*APP*) је трансмембрански протеин кодиран на хромозому 21, с физиолошким функцијама у преживљавању неурона и процесу учења и памћења. Под нормалним околностима разлагање *APP* се одвија по „неамилоидогеном” путу, уз учешће алфа и гама секретазе. У АБ се, уместо алфа секретазе, активира бета секретаса (тзв. амилоидогени пут), што доводи до стварања амилоида бета и његовог токсичног деловања на неуроне. У свим досад познатим наследним облицима АБ стварање амилоида бета је повећано за око 50% [14], што потврђује његово кључно место у патогенези ове најчешће деменције.

Услед смањене растворљивости амилоида бета, временом долази до стварања ванћелијских амилоидних плакова (сенилни плакови), који су, уз унутарћелијску неурофибриларну клубад (НФК) и губитак синапси и неурона, главни патохистолошки показа-

тељ АБ, а јављају се први током болести. Пражњење амилоида бета преко цереброспиналног ликвора је смањено, а његов ниво у плазми је повишен. Накупљање амилоида бета доводи до поремећаја нормалне синаптичке функције, хиперфосфорилације протеина *tau* са настанком НФК, што доводи до поремећаја унутарћелијског преноса и на крају смрти неурона. Уклањање амилоида бета се одвија посредством микроглије, путем рецептора за крајње производе узнапредовале гликозилације (*advanced glycation end products* – *AGEs*) и стварањем комплекса с аполипопротеином Е и макроглобулином алфа-2 [15]. Последња два наведена протеина се интернализују преко заједничког рецептора, протеина везаног за рецептор за липопротеин мале густине (*low-density lipoprotein receptor-related protein* – *LRP*), који је нарочито експримиран у неуронима и глији.

Крајем прошлог века постављена је „холинергичка хипотеза Алцхајмерове болести” [16]. Ацетилхолин је неуротрансмитер укључен у процесе учења, памћења и пажње. Заступљеност већ мањих количина амилоида бета изазива смањену активност холинергичког система мозга, посебно у кори и хипокампусу [17]. Смањење нивоа ацетилхолина у мозгу се сматра узроком смањења интелектуалних способности код болесника са АБ, ВД и ДЛТ. На основу тога, развијени су инхибитори холинестераза, који данас заузимају доминантно место у лечењу ових деменција. Амилоид бета утиче на промене структуре ендотела и стимулише стварање реактивних кисеоникових врста које доводе до пероксидације липидних мембрана, њихове деполаризације, отварања канала глутаматних рецептора с уласком калцијума у ћелију [18]. Ово ремеди функције ћелије и доводи до њене смрти.

ДИЈАБЕТЕС МЕЛИТУС И АМИЛОИД БЕТА

Амилоид бета се накупља у ванћелијском простору, доводећи временом до настанка сенилних плакова. Алтернативни пут је уклањање амилоида бета преко *LDL* рецептора ендоцитозом или директном протеолизом у ванћелијском простору под дејством инсулин-деградирајућег ензима (*IDE*). Инсулин стимулише лучење амилоида бета и инхибира његову разградњу ван ћелије, „такмичећи” се за *IDE* [19]. Уочена је значајно смањена експресија *IDE* у хипокампусу код особа са АБ, нарочито код болесника с алелом *APOE-ε4*, у односу на здраве испитанике контролне групе [20].

Вишак инсулина доводи до истовременог повећања нивоа амилоида бета и фактора запаљења у мозгу, што се повећава са старашћу и гојазношћу, и има негативно дејство на памћење [21]. У цереброспиналном ликвору особа с хиперинсулинемијом забележени су повишени нивои *F2*-изопростана и цитокина, као одраз запаљења, док је ниво амилоида бета 42 био повишен и у плазми и у ликвору [22]. Могућ је и ме-

ханизам утицаја преко транстиретина. Периферна хиперинсулинемија повећава нивое интерлеукина 1 (*IL-1*), *IL-6*, фактора туморске некрозе (*TNF*) алфа и *F2*-изопростана, који повећавају синтезу амилоида бета (*IL-1*, *IL-6*) и смањују његово уклањање (*TNF-α*). Фактори запаљења и амилоид бета међусобно реагују повећавајући један другог ниво. Амилоид бета повећава ниво цитокина, који утичу на све веће стварање и пренос амилоида бета. Према предложеном моделу, резистенција на инсулин путем компензаторне хиперинсулинемије утиче на повећање нивоа амилоида бета 42 у плазми. Претпоставља се да су у питању ефекти инсулина на ендотелне ћелије крвномождане баријере, глију или неуроне, који сви имају рецепторе за инсулин. Продужено дејство повећаног садржаја амилоида бета у плазми може да опструира периферне путеве уклањања амилоида бета, доводећи до његове акумулације у мозгу. Веће количине инсулина могу да блокирају *IDE* и спрече разлагање амилоида бета, чији је он такође супстрат [22].

МЕТАБОЛИЗАМ ГЛИКОЗЕ И СМАЊЕЊЕ КОГНИТИВНИХ СПОСОБНОСТИ

Одржавање оптималног нивоа гликозе у организму неопходно је за нормалан рад когнитивних функција, а њена недовољна расположивост, као код гладовања, гојазности, ДМ или анорексије, доводи до смањења ефикасности памћења, егзекутивних функција, конструкционе праксије и психомоторне брзине [23]. Гликоза је значајна за когницију и као енергетско једињење и као један од прекурсора ацетилхолина и других неуротрансмитера [24]. Повећана искористљивост гликозе повезана је са побољшањем интелектуалних способности.

У ДМ тип 1 настаје благо до умерено успоравање менталне брзине и смањење менталне флексибилности [25], док се код ДМ тип 2 запажају сметње учења и памћења, менталне флексибилности и менталне брзине [26]. С обзиром на различите механизме настанка ДМ тип 1 и 2, могуће је да су и њихове компликације, па и оне когнитивне, различите и посредоване бар до неке другачијим механизмима. У настанку деменције је знатно више истраживан утицај ДМ тип 2, који је најчешћи управо у старијем животном добу.

ДИЈАБЕТЕС МЕЛИТУС КОД РАЗЛИЧИТИХ ТИПОВА ДЕМЕНЦИЈА

Студије о учесталости ДМ у АБ су контроверзне, а неке наводе вредности до чак 80% [27]. Већина досадашњих студија показује да је инциденција деменције код особа са ДМ повишена за 50-100% код АБ, а за 100-150% код ВД, у односу на оне које не пате од овог обољења [27]. У погледу утицаја лечења ДМ, Роттердамска студија показује да је ризик највећи код

особа лечених инсулином [28]. Није јасно да ли је то последица дејства инсулина или тежине дијабетеса, што захтева даља истраживања. Шведски пројекат Кунгсхолмен је показао да је ризик за настанак деменције повећан код особа са ДМ, а још и више када је ДМ удружен с тешком артеријском хипертензијом или обољењем срца [29]. Удруженост ДМ и алела *APOE-ε4* двоструко повећава ризик за настанак деменције у односу на сваки од ова два фактора појединачно [29].

ДМ је удружен с повећаном учесталошћу инфаркта мозга, болешћу малих крвних судова (амилоидна ангиопатија, задебљање базалне мембране капилара) и кортексном и супкортексном атрофијом мозга [27]. Атрофија мозга се код особа са ДМ и АБ јавља независно од васкуларних фактора и указује на утицај поремећаја гликорегулације на сам дегенеративни процес [30].

Студија *ARIC (Atherosclerosis Risk in Communities)* у Минесоти је показала да је највећи ризик за смањење когнитивне способности забележен код особа средње животне доби са *APOE4* генотипом и хиперхолестеролемијом или ДМ [31]. Однос ДМ и промена беле масе мозга још није довољно истражен, али поремећај гликорегулације очигледно може да доведе и до цереброваскуларне болести и дегенеративних промена у мозгу с развојем ВД [32].

У погледу настанка цереброваскуларне болести, највећи значај има ДМ тип 2, који је повезан са другим васкуларним факторима ризика, као што су резистенција на инсулин, артеријска хипертензија, гојазност, хиперлипидемија, протромботичко и проинфламаторно стање. Овакво груписање се назива метаболички синдром, синдром резистенције на инсулин или синдром X [33]. Васкуларне промене у ДМ тип 2 доводе до промена у белој маси хемисфера великог мозга услед смањења церебралног протока крви, повећаног отпора у средњим можданим артеријама и запаљења [34]. Ултразвучним прегледом је утврђено успорење протока крви које је корелисало с хипертензним променама у белој маси на магнетној резонанцији и нерегулисаним ДМ, нарочито код старих особа [34]. Сви налази овог истраживања и других студија указују на активни артериосклеротски процес у крвним судовима мозга у ДМ, што може бити увод у ВД.

УТИЦАЈ ХИПЕРГЛИКЕМИЈЕ НА МЕТАБОЛИЧКЕ ПРОЦЕСЕ У МОЗГУ

У експериментима на животињама показано је да хронична хипергликемија доводи до поремећаја пластичности синапси и когнитивних функција [35]. Ефекти хипергликемије су посредовани повећаним метаболизмом гликозе преко полиол и хексозамин путева, поремећајима унутарћелијских путева секундарних гласника, поремећајем стварања и уклањања

реактивних кисеоникових врста и гликозилацијом важних структурних и функционалних протеина [36]. Ови процеси могу да имају директне ефекте на мозгано ткиво, али и посредно, путем промена на крвним судовима мозга, са настајањем исхемијских промена. Хипергликемија је, дакле, повезана и са повећаним оксидативним стресом и накупљањем AGEs. Свакако да само постојање ових фактора није довољно за настајање деменције, већ је неопходно дејство и других генетских и чинилаца средине.

ЗНАЧАЈ AGEs У НАСТАНКУ ЦЕРЕБРАЛНЕ ПАТОЛОГИЈЕ КОД ДИЈАБЕТЕС МЕЛИТУСА

AGEs су посттранслационе модификације протеина које настају када аминокиселине протеина реагују неензимски са моносахаридима [37]. AGEs и рецептори AGEs (RAGEs) утврђени су посебно у перикариону хипокампаалних неурона, а мање и у астроцитима, са колокализацијом амилоидом бета [38]. Постављена је хипотеза да се овако измењени амилоид бета преузима преко RAGEs и разлаже у лизозомима астроцита [38]. Постојање AGEs и њихова деградација у неуронима могу да допринесу оштећењу функције ћелије. Доказано је да гликозилација амилоида бета повећава његову агрегацију *in vitro*, док гликозилација протеина *tau*, уз већ познати процес хиперфосфорилације, такође подстиче настанак парних хеликсних филамената и НФК [39]. Неуротоксични ефекат дијабетичког серума се управо блокира неутрализујућим антителима против овог типа AGEs, што представља потенцијално место дејства нових терапијских средстава [39].

Стална хипергликемија је узрок многих компликација у ДМ и она повећава стварање AGEs преко Мејарове (*Maillard*) реакције [40]. Стварање и нагомилавање AGEs се јавља и код нормалног старења, али је овај процес убрзан у ДМ. Сматра се да је улога AGEs у неуродегенерацији посредована њиховом реакцијом са RAGE. Разликује се шест класа AGEs, од који су две токсичне (TAGE). То су AGE-1 и AGE-2, који су повишени у ДМ тип 1 и 2. Нарочито AGE-2 доводи до патолошке ангиогенезе у ДМ, што је основ за јављање многих компликација. RAGE је утврђен у ћелијама ендотела, пероцитима, ћелијама мезангијума, неуронима и глији [40]. Посебно је значајно то што су у мозгу болесника са АБ на површини ћелија повећане концентрације и експресија RAGE, који је и специфични рецептор за амилоид бета [41]. AGE-2 може да учествује у настанку деменције јер доводи до губитка пероцита у можданим крвним судовима и смрти неурона услед апоптозе [40]. AGE-2 је цитотоксичан за неуроне кортекса и налази се у серуму особа оболелих од ДМ. Могуће је да овим механизмима промене везане за ДМ могу да изазову мождани удар, па и ВД и АБ.

Амилоид бета се везује за RAGEs и доводи до стварања реактивних кисеоникових радикала и изазива

пролиферацију микроглије, која такође ствара слободне радикале, што оштећује ћелије. AGEs су повезани с хроничним компликацијама ДМ, али се налазе и у сенилним плаковима и НФК код болесника са АБ, углавном заједно са APOE [42]. Занимљиво је да постоји око 5% плакова у којима се виде само AGEs, али не и амилоид бета.

У мозгу особа оболелих од АБ енергетски ниво је снижен, као и метаболизам гликозе. Током патогенетских процеса настају: значајан оксидациони стрес са накупљањем токсичних кисеоникових радикала и AGEs, производа липидне пероксидације и оксидованих цитоскелетних протеина уз смањење антиоксидантне активности, поремећај хомеостазе калцијума и нарушен рад митохондрија [2]. Ови процеси доводе до смањења енергетских ресурса ћелије, што може изазвати њену смрт.

УЛОГА ИНСУЛИНА У ПРОЦЕСИМА У МОЗГУ

Инсулин је хормон панкреаса који се малим делом ствара и у мозгу и учествује у регулисању метаболизма гликозе, стимулацији липогенезе, смањењу липолизе, повећава преношење аминокиселина у ћелије, модулира транскрипцију и стимулише раст, ДНК синтезу или деобу ћелија [43]. У мозгу инсулин побољшава памћење и пластичност синапси, модулира активност рецептора за глутамат, гама аминокиселину и мускариинске ацетилхолинске рецепторе и активира метаболичке путеве значајне за процесе памћења. Инсулин доспева у мозак преко крвотока и активно се преноси преко крвномождане баријере. Инсулин може да доспе у ткива око комора и директно, јер ту не функционише крвномождана баријера [44]. Инсулински рецептори се налазе у читавом мозгу, али највише у хипокампусу и хипоталамусу.

Промене концентрације инсулина имају важно место у повезаности ДМ и деменције. ДМ тип 2 је удружен с резистенцијом на инсулин и компензаторном хиперинсулинемијом [27]. Резистенција на инсулин без ДМ се у једној студији показала значајним фактором за настанак поремећаја фронталног режња са дисегрекутивним синдромом [45]. Хиперинсулинемија такође има утицаја на настанак деменције, највише Алцхајмеровог типа, са двоструко већим ризиком у односу на особе без поремећаја гликорегулације [46].

У АБ постоји поремећај активације можданих инсулинских рецептора [47]. Још нису коначно потврђени налази снижења нивоа инсулина у цереброспиналном ликвору особа оболелих од АБ. Без обзира на то да ли је реч о периферним или централним променама, или њиховој комбинацији, што још није доказано, АБ бар делом може да буде изазвана неуронском резистенцијом на инсулин.

Посебно су занимљиве потенцијалне терапијске могућности. Интравенска примена инсулина код

особа са АБ је побољшавала непосредно и одложено присећање [48]. Интраназална примена инсулина има предности због директног приступа цереброспиналној течности дифузијом преко олфактивног епитела. Примећени су рани ефекти у погледу нижег нивоа беса, већег самопоуздања, док је хронична примена показала побољшано одложено присећање, самопоуздање, екстровеизију и смањење депресије [49]. Још једна могућност је примена инсулин-сензитизујућих лекова, као што је росиглитазон, који је показао заштитни ефекат на когнитивну функцију код болесника с раном АБ [50].

ИНСУЛИН И ПРОТЕИН TAU

Инсулин такође утиче на метаболизам протеина *tau* са његовом хиперфосфорилацијом и стварањем НФК, који су други најважнији патохистолошки показатељи АБ. Хиперинсулинемија доводи до дозно-зависне хиперфосфорилације протеина *tau* у централном нервном систему лабораторијских животиња, како акутној, тако и при хроничној примени [51]. Ово дејство зависи од рецептора инсулина на неуронима. Гликозилација протеина *tau* подстиче стварање парних хеликсних филамената и агрегацију у НФК [52].

ЗАКЉУЧАК

Велики број доказа указује на везу ДМ и АБ. Фактори који могу да утичу на већу учесталост настанка АБ код особа оболелих од ДМ су сама хипергликемија, затим хиперинсулинемија, дејство AGEs и њихових рецептора, поремећаји рецептора инсулина у хипокампусу, промене можданих крвних судова, као и поремећаји у оквиру метаболичког синдрома (артеријска хипертензија, хиперлипидемија и друго). Још није сагледан сав клинички значај наведених налаза. Све шири сазнања из ове области су од великог значаја за развој будућих терапијских и превентивних стратегија код особа са ДМ и потенцијалним развојем АБ. Примењивање нефармаколошких мера у оквиру метаболичког синдрома, као што су редовна физичка активност, одговарајућа дијета и друго, може значајно смањити ризик. Исто тако лечење кардиоваскуларних и цереброваскуларних болести има своје место. Добра гликорегулација се све више открива као значајна мера у превентиви васкуларних и дегенеративних промена у мозгу. То су, поред класичних приступа, и нове мере које могу да утичу повољно и на очување когниције. Даља истраживања треба да покажу које су постојеће мере и медикаменти од највећег значаја у овом погледу, али и да развију нове методе лечења и превенције.

ЛИТЕРАТУРА

- Cummings JL, Benson DF. Dementia – A Clinical Approach. Boston: Butterworth-Heinemann; 1992.
- Jellinger KA. What is new in degenerative dementia disorders? Wien Klin Wochenschr 1999; 111(17):682-704.
- World Health Organization. Diabetes Mellitus: Report of a WHO Study Group. Technical Report Series 727. Geneva: WHO; 1985.
- King H, Rewers M. Global estimates for prevalence of diabetes mellitus and impaired glucose tolerance in adults. WHO Ad Hoc Diabetes Reporting Group. Diabetes Care 1993; 16(1):157-77.
- Cukierman T, Gerstein HC, Williamson JD. Cognitive decline and dementia in diabetes – systematic overview of prospective observational studies. Diabetologia 2005; 48(12):2460-9.
- Crawford JG. Alzheimer's disease risk factors as related to cerebral blood flow. Med Hypotheses 1996; 46:367-77.
- Pavlović DM. Depresija i demencija. Engrami 2002; 24(3-4):63-80.
- Pavlović DM. Demencije – klinička dijagnostika. Beograd; 2002.
- Pavlović AM. Patologija bele mase. Niške sveske. II jugoslovenski simpozijum o moždanom udaru. Niš; 2001. p.64-71.
- Korf ES, Scheltens P, Barkhof F, de Leeuw FE. Blood pressure, white matter lesions and medial temporal lobe atrophy: closing the gap between vascular pathology and Alzheimer's disease? Dement Geriatr Cogn Disord 2005; 20(6):331-7.
- Pavlović DM, Pavlović AM. Terapija vaskulne demencije. Arh Farm 2004; 54:807-22.
- Nash DT, Fillit H. Cardiovascular disease risk factors and cognitive impairment. Am J Cardiol 2006; 97(8):1262-5.
- Pavlović DM, Ilanković N, Milovanović S. Demencije. In: Milovanović D, Milovanović S, editors. Klinička psihofarmakoterapija. Beograd: Banex; 2005. p.256-265.
- Rosenberg RN. The molecular and genetic basis of AD: The end of the beginning. Neurology 2000; 54(11):2045-54.
- Hyman BT, Strickland D, Rebeck GW. Role of the low-density lipoprotein receptor-related protein in beta-amyloid metabolism and Alzheimer's disease. Arch Neurol 2000; 57(5):646-50.
- Bartus RT, Dean RL, Beer B, Lippa AS. The cholinergic hypothesis of geriatric memory dysfunction. Science 1982; 217(4558):408-14.
- Pedersen WA, Kloczewiak MA, Blusztajn JK. Amyloid beta-protein reduces acetylcholine synthesis in a cell line derived from cholinergic neurons of the basal forebrain. Proc Natl Acad Sci USA 1996; 93(15):8068-71.
- Gargiulo L, Bermejo M, Liras A. Disminución de los niveles de óxido nítrico sintasa y proteína quinasa C neuronales en la enfermedad de Alzheimer. Rev Neurol 2000; 30(4):301-3.
- Gasparini L, Xu H. Potential roles of insulin and IGF-1 in Alzheimer's disease. Trends Neurosci 2003; 26(8):404-6.
- Cook DG, Leverenz JB, McMillan PJ, et al. Reduced hippocampal insulin-degrading enzyme in late-onset Alzheimer's disease is associated with the apolipoprotein E-epsilon4 allele. Am J Pathol 2003; 162(1):313-9.
- Craft S. Insulin resistance syndrome and Alzheimer's disease: Age- and obesity-related effects on memory, amyloid, and inflammation. Neurobiol Aging 2005; 1(Suppl 1):S65-9.
- Fishel MA, Watson GS, Montine TJ, et al. Hyperinsulinemia provokes synchronous increases in central inflammation and beta-amyloid in normal adults. Arch Neurol 2005; 62(10):1539-44.
- Donohoe RT, Benton D. Cognitive functioning is susceptible to the level of blood glucose. Psychopharmacology 1999; 145(4):378-85.
- Riedel WJ, Jorissen BL. Nutrients, age and cognitive function. Clin Nutr Metab Care 1998; 1(6):579-85.
- Brands AMA, Biessels GJ, De Haan EHF, Kappelle LJ, Kessels RPC. The effects of type 1 diabetes on cognitive performance: a meta-analysis. Diabetes Care 2005; 28(3):726-35.
- Awad N, Gagnon M, Messier C. The relationship between impaired glucose tolerance, type 2 diabetes, and cognitive function. J Clin Exp Neuropsychol 2004; 26(8):1044-80.
- Biessels GJ, De Leeuw FE, Lindeboom J, Barkhof F, Scheltens P. Increased cortical atrophy in patients with Alzheimer's disease and type 2 diabetes mellitus. J Neurol Neurosurg Psychiatry 2006; 77(3):304-7.
- Ott A, Stolk RP, Van Harskamp F, Pols HA, Hofman A, Breteler MM. Diabetes mellitus and the risk of dementia: the Rotterdam Study. Neurology 1999; 53(9):1937-42.

29. Xu WL, Qiu CX, Wahlin A, Winblad B, Fratiglioni L. Diabetes mellitus and risk of dementia in the Kungsholmen project: a 6-year follow-up study. *Neurology* 2004; 63(7):1181-6.
30. Biessels GJ, Staekenborg S, Brunner E, Brayne C, Scheltens P. Risk of dementia in diabetes mellitus: a systematic review. *Lancet Neurol* 2006; 5(1):64-74.
31. Blair CK, Folsom AR, Knopman DS, Bray MS, Mosley TH, Boerwinkle E. Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study Investigators. APOE genotype and cognitive decline in a middle-aged cohort. *Neurology* 2005; 64(2):268-76.
32. Pavlovic AM, Pekmezovic T, Zidverc-Trajkovic J, et al. Is there a difference in risk factors for single and multiple symptomatic lesions in small vessel disease? What is the difference between one and plenty – experience from 201 Serbian patients. *Clin Neurol Neurosurg* 2006; 108(4):358-62.
33. Meigs JB. Invited commentary: insulin resistance syndrome? Syndrome X? Multiple metabolic syndrome? A syndrome at all? Factor analysis reveals patterns in the fabric of correlated metabolic risk factors. *Am J Epidemiol* 2000; 152(10):908-11.
34. Novak V, Last D, Alsop DC, et al. Cerebral blood flow velocity and periventricular white matter hyperintensities in type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2006; 29(7):1529-34.
35. Biessels GJ, Kamal A, Ramakers GM, et al. Place learning and hippocampal synaptic plasticity in streptozotocin-induced diabetic rats. *Diabetes* 1996; 45(9):1259-66.
36. Brownlee M. Biochemistry and molecular cell biology of diabetic complications. *Nature* 2001; 414(6865):813-20.
37. Markesbery WR. The role of oxidative stress in Alzheimer's disease. *Arch Neurol* 1999; 56(12):1449-52.
38. Sasaki N, Toki S, Chowei H, et al. Immunohistochemical distribution of the receptor for advanced glycation end products in neurons and astrocytes in Alzheimer's disease. *Brain Res* 2001; 888(2):256-62.
39. Yamagishi S, Nakamura K, Inoue H, Kikuchi S, Takeuchi M. Serum or cerebrospinal fluid levels of glyceraldehyde-derived advanced glycation end products (AGEs) may be a promising biomarker for early detection of Alzheimer's disease. *Med Hypotheses* 2005; 64(6):1205-7.
40. Sato T, Shimogaito N, Wu X, Kikuchi S, Yamagishi S, Takeuchi M. Toxic advanced glycation end products (TAGE) theory in Alzheimer's disease. *Am J Alzheimers Dis Other Demen* 2006; 21(3):197-208.
41. Yan SD, Chen X, Fu J, et al. RAGE and amyloid- β peptide neurotoxicity in Alzheimer's disease. *Nature* 1996; 382(6593):685-91.
42. Sasaki N, Fukatsu R, Tsuzuki K, et al. Advanced glycation end products in Alzheimer's disease and other neurodegenerative diseases. *Am J Pathol* 1998; 153(4):1149-55.
43. Nelson TJ, Alkon DL. Insulin and cholesterol pathways in neuronal function, memory and neurodegeneration. *Biochem Soc Trans* 2005; 33(Pt 5):1033-6.
44. Strachan NWJ. Insulin and cognitive function in humans: experimental data and therapeutic considerations. *Biochemical Society Transactions* 2005; 33(Pt 5):1037-40.
45. Abbatecola AM, Paolisso G, Lamponi M, et al. Insulin Resistance and Executive Dysfunction in Older Persons. *J Am Geriatr Soc* 2004; 52(10):1713-8.
46. Luchsinger JA, Tang MX, Shea S, Mayeux R. Hyperinsulinemia and risk of Alzheimer's disease. *Neurology* 2004; 63(7):1187-92.
47. Frolich L, Blum-Degen D, Bernstein HG, et al. Brain insulin and insulin receptors in aging and sporadic Alzheimer's disease. *J Neural Transm* 1998; 105(4-5):423-38.
48. Craft S, Newcomer J, Kanne S, et al. Memory improvement following induced hyperinsulinemia in Alzheimer's disease. *Neurobiol Aging* 1996; 17(1):123-30.
49. Benedict C, Hallschmid M, Hatke A, et al. Intranasal insulin improves memory in humans. *Psychoneuroendocrinology* 2004; 29(10):1326-34.
50. Watson GS, Reger MA, Cholerton BA, et al. Rosiglitazone preserves cognitive functions in patients with early Alzheimer's disease. *Neurobiol Aging* 2004; 25:S82-S83.
51. Freude S, Plum L, Schnitker J, et al. Peripheral hyperinsulinemia promotes tau phosphorylation in vivo. *Diabetes* 2005; 54(12):3343-8.
52. Pavlović DM, Pavlović AM, Žugić S. Patogeneza Alzheimerove bolesti. *Vojnosanit Pregl* 2007; 64(11):765-72.

DEMENTIA AND DIABETES MELLITUS

Dragan M. PAVLOVIĆ, Aleksandra M. PAVLOVIĆ
Institute of Neurology, Clinical Centre of Serbia, Belgrade

ABSTRACT

Dementia and Diabetes mellitus (DM) are major health problems nowadays. DM leads to a significant cognitive decline and increases the risk of dementia, mostly Alzheimer's Disease (AD) and vascular dementia (VaD) by 50-100% and 100-150%, respectively. Amyloid beta (Abeta), the main pathogenic factor in AD development, is eliminated by advanced glycation end products (AGEs) and degraded by insulin degrading enzyme (IDE) for which it competes with insulin. Insulin stimulates secretion of Abeta and promotes brain inflammation. DM I and II cause slowing down of mental speed, lowering of mental flexibility and DM II learning and memory disturbances. DM acts both directly by hyperglycaemia and hyperinsulinaemia and by the blood vessel changes. Hyperglycaemia changes synapse plasticity and leads to cognitive decline. AGEs disrupt the neuron function and bonding to Abeta increases its aggregability. Glycation of tau protein promotes production of neurofibrillary tangles (NFT), the main intracellular pathogenic factor in AD. AGE2 in DM causes pathological angiogenesis and apoptosis of neurons. AGE receptor (RAGE) is also

the specific Abeta receptor with which it produces reactive oxygen species that has, as a result, disruption of mitochondrial function and reduction of neuronal energy resources. Insulinoreistance is linked with the dysexecutive syndrome, and hyperinsulinaemia increases the risk of AD especially by enhancing phosphorylation of tau protein and formation of NFT. Application of insulin showed improvement of memory, behaviour and affect in AD patients. Good glycoregulation emerged as an important factor in dementia prevention, and a better insight in relations of DM and brain function will lead to new potential dementia therapies.

Key words: dementia; diabetes mellitus; risk factors

Dragan M. PAVLOVIĆ
Institut za neurologiju
Klinički centar Srbije
Dr Subotića 6, 11000 Beograd
Tel.: 011 3614 122, lokal 126
Faks: 011 2684 577
E-mail: dpavlovic53@hotmail.com