

MAREK DERKACZ¹, IWONA CHMIEL-PERZYŃSKA²,
KRZYSZTOF MARCZEWSKI³

ZABURZENIA FUNKCJI POZNAWCZYCH W CUKRZYCY

COGNITIVE FUNCTIONS DISORDERS IN DIABETES

НАРУШЕНИЯ ПОЗНАВАТЕЛЬНЫХ ФУНКЦИЙ ПРИ САХАРНОМ ДИАБЕТЕ

ПОРУШЕННЯ ПІЗНАВАЛЬНИХ ФУНКЦІЙ ПРИ ЦУКРОВОМУ ДІАБЕТИ

¹ Z Kliniki Endokrynologii UM w Lublinie

Kierownik Prof. dr hab. A. Nowakowski

² Z Katedry i Zakładu Medycyny Rodzinnej UM w Lublinie

Kierownik Prof. dr hab. J. Scharowski

³ Z Oddziału Nefrologii, Endokrynologii, Chorób Metabolicznych

i Chorób Wewnętrznych ze stacją dializ SPSW

im Papieża Jana Pawła II w Zamościu

Ordynator Prof. dr hab. K. Marczeński

Cukrzyca jest chorobą wymagającą od pacjenta ścisłego stosowania się do zaleceń lekarskich, przestrzegania właściwej diety, niekiedy korygowania dawek leków. Niezaburzone funkcje poznawcze umożliwiają prowadzenie właściwego leczenia oraz pozwalają na opóźnienie lub uniknięcie wystąpienia groźnych dla życia powikłań. W przebiegu cukrzycy dochodzi do upośledzenia funkcji kognitywnych, a proces ten wydaje się być ściśle związany z czasem trwania choroby, stopniem kontroli metabolicznej oraz z obecnością przewlekłych powikłań.

SŁOWA KLUCZOWE: cukrzyca, kontrola glikemii, zaburzenia funkcji poznawczych, encefalopatia cukrzycowa.

KEY WORDS: diabetes, glycaemia control, cognitive functions disorders, diabetic encephalopathy.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: сахарный диабет, контроль гликемии, нарушения познавательных функций, диабетическая энцефалопатия.

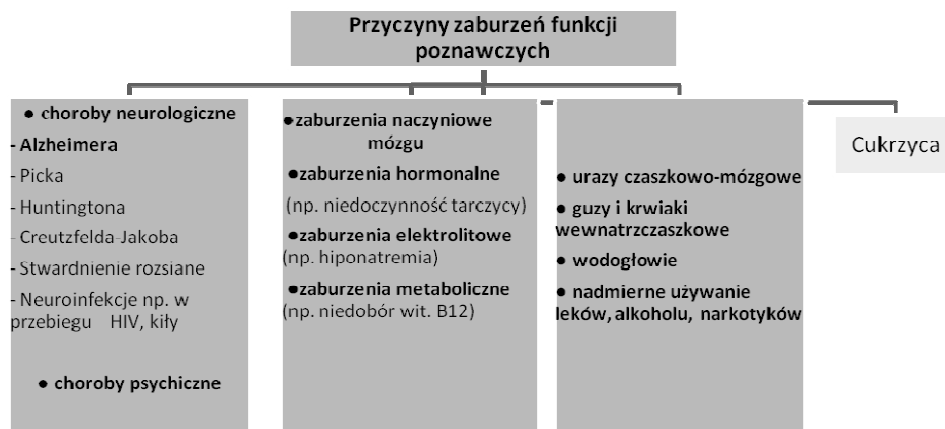
КЛЮЧОВІ СЛОВА: цукровий діабет, контроль глікемії, порушення пізнавальних функцій, діабетична енцефалопатія.

Skuteczne leczenie cukrzycy polega nie tylko na prawidłowo prowadzonej opiece diabetologicznej, ale przede wszystkim na stosowaniu się chorego do zaleceń lekarskich. O ile w przypadku młodych osób chorujących na cukrzycę właściwe zrozumienie istoty choroby, zapobieganie jej powikłaniom i zaakceptowanie zasad leczenia nie stanowi istotnego problemu, o tyle w przypadku starszych pacjentów mogą pojawić się komplikacje wynikające z osłabienia procesów poznawczych. Osłabienie funkcji kognitywnych jest czynnikiem w istotnym stopniu utrudniającym leczenie i współpracę z pacjentem.

W wyniku zaburzeń tych funkcji może dochodzić do szybszego rozwoju powikłań, co bez wątpienia stanowi czynnik niekorzystny rokowniczo.

Niezaburzone funkcje poznawcze, do których zaliczamy m. in. pamięć, uwagę, zdolność do przyswajania nowych informacji, funkcje wzrokowo-przestrzenne oraz językowe, warunkują prawidłowe postrzeganie własnej choroby, umożliwiają prowadzenie właściwego leczenia oraz pozwalają na opóźnienie lub uniknięcie wystąpienia groźnych dla życia powikłań.

Wśród wielu przyczyn zaburzeń funkcji poznawczych obok najczęstszej choroby *Alzheimera* coraz częściej wymienia się cukrzycę.



Ryc. 1. Przyczyny zaburzeń funkcji poznawczych.

Fig. 1. Causes of cognitive functions.

Рис. 1. Причины расстройств познавательных функций..

Мал. 1. Причини розладів пізнавальних функцій..

Sugestia, że funkcje poznawcze chorych na cukrzycę mogą różnić się od funkcji poznawczych osób zdrowych pojawiła się po raz pierwszy już w 1684 roku. Jej autorem był angielski lekarz *Thomas Willis* [45]. Przez kilka następnych wieków zainteresowanie związkiem łączącym cukrzycę z zaburzeniami poznawczymi praktycznie nie istniało. Dopiero pod koniec drugiej połowy XX wieku pojawiły się coraz liczniejsze badania oceniające wpływ choroby na funkcje poznawcze diabetyków. Przyczyną ponownego zainteresowania problemem stał się dynamiczny rozwój dziedzin takich jak neuropsychologia kliniczna, psychiatria i neurologia, a przede wszystkim wzrost ilości przypadków łagodnych i umiarkowanych zaburzeń funkcji poznawczych, czasem również otępienia w coraz liczniejszej grupie osób z cukrzycą. Również pojawienie się coraz nowocześniejszych radiologicznych metod obrazowania mózgu sprawiło, że możliwa stała się dokładniejsza ocena zmian strukturalnych w obrębie centralnego układu nerwowego (CUN) u pacjentów w różnych stadiach zaawansowania choroby.

U chorych na cukrzycę już przed 50. r.ż. można obserwować mniejszą szybkość psychomotoryczną, a także gorszą selektywność uwagi i słabszą pamięć. Z kolei

u diabetyków po 50. r.ż. wyraźnie pogarsza się zdolność do analizy złożonych informacji, a następnie upośledzeniu ulega pamięć [13].

Zaburzenia funkcji poznawczych w cukrzycy wydają się być ściśle związane z czasem trwania choroby, stopniem kontroli metabolicznej oraz z obecnością przewlekłych powikłań. Wykazano, że osoby z zaburzeniami funkcji poznawczych w porównaniu do osób o prawidłowych funkcjach kognitywnych charakteryzują się niższym poziomem ochronnej frakcji cholesterolu HDL i wyższym poziomem cholesterolu frakcji LDL [12]. Wydaje się, że dyslipidemia towarzysząca cukrzycy może pogarszać te funkcje, poprzez wpływ na właściwości reologiczne krwi i zwiększenie jej gęstości. Będący tego efektem gorszy przepływ przez najmniejsze naczynia mózgowe i większa skłonność do miażdżycy najprawdopodobniej akcelerują zaburzenia tych funkcji.

Ryzyko pogorszenia pamięci oraz zdolności do nauki według innych badaczy pojawia się u cukrzyków dopiero powyżej 60.-65. roku życia i ma ścisły związek z procesami starzenia się ośrodkowego układu nerwowego oraz wieloletnimi zaburzeniami metabolicznymi wywołanymi przez cukrzycę [35].

Pacjenci, u których występują zaburzenia funkcji poznawczych mogą nie być w stanie prawidłowo prowadzić i monitorować leczenia swojej choroby lub zupełnie go zaniechać. Niewątpliwie najważniejszym warunkiem prowadzącym do zrozumienia celu leczenia cukrzycy, prawidłowego stosowania leków, przestrzegania diety, prowadzenia higienicznego trybu życia i monitorowania choroby są niezaburzone funkcje poznawcze. Zaburzenia tych funkcji zwiększają ryzyko nieodpowiedniego stosowaniem się do zaleceń lekarskich. Skutkiem tego może być gorsza kontrola glikemii wynikająca z nieprzestrzegania diety cukrzycowej, nieodpowiedniego dawkowania leków polegającego na przykład na przyjęciu niewłaściwej dawki lub zupełnym jej pominięciu.

Chorzy z zaburzonymi funkcjami poznawczymi mogą mieć również większy problem ze zrozumieniem konieczności całkowitego zaprzestania lub maksymalnego ograniczenia czynników szkodliwych takich jak palenie tytoniu i/lub spożywanie alkoholu. Pacjent cierpiący na zaburzenia kognitywne może mieć problem z prowadzeniem dzienniczka samokontroli. Obsługa glukometru i/lub wstrzykiwacza insuliny może stać się również istotnym problemem, uniemożliwiającym samodzielne leczenie choroby.

Pojawiające się w ostatnich latach coraz liczniejsze doniesienia potwierdzające istnienie związku zaburzeń gospodarki węglowodanowej z zaburzeniami funkcji poznawczych wskazują na wiele potencjalnych przyczyn tego zjawiska. Obok encefalopatii cukrzycowej, spowodowanej trwającą latami przewlekłą hiperglikemią jak i przemijającymi, powtarzającymi się stanami hipoglikemii, równie często wymienia się bezpośredni wpływ insuliny na funkcjonowanie CUN. Interesujące wydają się być również modulujący wpływ choroby na neuroprzeżywalność, jak i coraz częściej dyskutowane podobieństwa i związek pomiędzy cukrzycą a chorobą *Alzheimera*.

HIPERGLIKEMIA, HIPOGLIKEMIA I ENCEFALOPATIA CUKRZYCOWA

W warunkach fizjologicznych glukoza jest jedynym substratem energetycznym dla CUN. Mózg nie posiada zdolności do jej syntezy i magazynowania, a inne substraty, które mogą być metabolizowane, takie jak np. ketony, mleczany, kwasy tłuszczowe czy glicerol nie przenikają w wystarczającym stopniu przez barierę krew-mózg. Dlatego utrzymanie właściwego stężenia glukozy we krwi decyduje o prawidłowym funkcjonowaniu CUN [1, 2].

Krótkotrwała hiperglikemia wywołana podaniem glukozy wpływa korzystnie na funkcje poznawcze. Poprawa pamięci występująca po jej podaniu jest jednak większa w grupie osób cechujących się niezaburzoną regulacją stężenia glukozy [30]. Początkowo, właśnie na podstawie wyników badań wskazujących na ochronny wpływ hiperglikemii na komórki CUN, przez długi okres czasu wykluczano niekorzystny wpływ cukrzycy na komórki układu nerwowego. Okazało się jednak, że nawet krótkotrwałe zbyt wysokie wartości glikemii rzędu 360-540 mg% mogą powodować pogorszenie wyników osiąganych w testach badających inteligencję o około 10%, w porównaniu z wynikami osiąganymi w okresie normoglikemii [11]. Wieloletni przebieg choroby i zaburzenia gospodarki węglowodanowej w niej występujące mogą powodować zmiany ośrodkowe polegające na uszkodzeniu CUN.

W przebiegu choroby mogą pojawić się dwa typy cukrzycowej encefalopatii – encefalopatia pierwotna, będąca efektem hiperglikemii i niedostatecznego działania insuliny wynikającego głównie z jej bezwzględnej niedoboru i prowadząca do apoptozy neuronów [37]. Encefalopatia wtórna, spowodowana jest natomiast zmianami niedokrwieniami będącymi następstwem mikroangiopatii, ale także będąca wynikiem ciężkich hipoglikemii [37].

Wydaje się, że hipoglikemia która jest dość częstym zjawiskiem, szczególnie u chorych stosujących insulinoterapię, w zależności od stopnia jej nasilenia może prowadzić zarówno do okresowych jak i trwałych zaburzeń funkcji poznawczych. Prawdopodobieństwo uszkodzeń CUN wzrasta wraz ze stopniem ciężkości niedocukrzeń, jak i częstością występowania epizodów hipoglikemii.

Wśród diabetyków, u których kilkakrotnie doszło do ciężkiej śpiączki hipoglikemicznej, stwierdzano centralną atrofię mózgu i sugerujący wodogłowie normotensyjne nieprawidłowy przepływ płynu mózgowo-rdzeniowego [25]. Również wśród pacjentów z ciężkimi, powtarzającymi się epizodami hipoglikemii w wywiadzie uwidaczniano w obrazowych badaniach radiologicznych ubytki w jądrze ogoniastym i soczewkowatym, w substancji czarnej oraz w odpowiadającym m.in. za pamięć świeżą i procesy uczenia się hipokampie [17]. W doświadczeniach przeprowadzonych na zwierzętach opisywano upośledzenie pamięci i funkcji przestrzennych związane z wywołanym przez hipoglikemie uszkodzeniem hipokampa [39], co może mieć również odniesienie do osób chorych na cukrzycę.

Morfologicznie ciężka hipoglikemia wywołana omyłkowym przyjęciem zbyt dużych dawek insuliny, może prowadzić do rozległych martwiczych zmian w korze mózgu z towarzyszącym rozrostem tkanki glejowej, szczególnie

w częściach skroniowych mózgu, ciele migdałowatym i hipokampie. Zmiany patologiczne obecne są również w skorupie, zaś mniej nasilone zmiany dotyczą gałki bladej i wzgórze [27]. Do trwałych uszkodzeń neuronalnych może dochodzić nawet w przypadku jednorazowego przedłużającego się spadku glikemii poniżej 18 mg/dl. Dochodzi wówczas do wzrostu poziomu kwasu asparaginianowego w przestrzeni pozakomórkowej mózgu. Efektem tego jest zwiększony napływ jonów Ca^{+2} powodujący pęknięcie błon komórkowych i szybkie obumieranie neuronów [3].

Konsekwencją ciężkiej hipoglikemii występującej u w okresie niemowlęctwa może być trwałe upośledzenie funkcji poznawczych o różnym stopniu nasilenia: od zaburzeń o charakterze łagodnym do upośledzenia umysłowego. U dzieci z niedocukrzeniami dużego stopnia opisywano trwałe zmiany w obrazie EEG [34]. Epizody ostrej hipoglikemii mające miejsce już we wczesnym dzieciństwie wpływają negatywnie na pamięć, zdolność koncentracji i sprawność psychomotoryczną w późniejszym wieku [5, 15].

U dzieci, u których przed 5 rokiem życia występowały częste hipoglikemie obserwowano w wieku późniejszym trwałe obniżenie ilorazu inteligencji (IQ).

INSULINA A FUNKCJE POZNAWCZE I CHOROBA ALZHEIMERA

Przeprowadzone w ostatnich latach badania potwierdzają istnienie związku pomiędzy zaburzeniami poziomu i metabolizmu insuliny w CUN a procesami poznawczymi [19, 21]. Stosunkowo duża gęstość receptorów dla insuliny występująca w podwzgórze korze mózgowej, a w szczególności w hipokampie nie może pozostawać bez wpływu na procesy związane z pamięcią i uczeniem się [20, 23]. Podawana donosowo, nawet u osób zdrowych, może poprawiać pamięć, uwagę i nastrój [4]. Insulina poza wpływem na funkcje poznawcze, charakteryzuje się również działaniem ochronnym na komórki CUN [32]. Jej działanie neuroprotektoryjne, polegające na ochronie neuronów przed procesem nekrozy udowodniono w warunkach doświadczalnej hipoksji [46]. Wydaje się więc, że niedobór insuliny występujący w cukrzycy może negatywnie wpływać na procesy poznawcze. *Watson* i *Craft* wykazali, że obniżenie stężenia insuliny i zaburzenia funkcji jej receptorów mogą wiązać się ze zmianami neurodegeneracyjnymi występującymi zarówno w chorobie *Alzheimera* jak i w cukrzycy [43].

Wielu autorów zaobserwowało częstsze występowanie choroby *Alzheimera* wśród chorych na cukrzycę. Dokładne mechanizmy związane z większym ryzykiem zachorowania na chorobę *Alzheimera* wśród diabetyków nie są dokładnie zbadane. Obecność receptorów insulinowych, występujących w CUN wydaje się pozostawać nie bez znaczenia na funkcje poznawcze [16]. Zaburzenia ich funkcji mogą wiązać się ze zwiększonym ryzykiem występowania chorób degeneracyjnych układu nerwowego, nie tylko takich jak choroba *Alzheimera*, ale także demencji pochodzenia naczyniowego, choroby *Parkinsona* i *Huntingtona* [10]. W latach 90-tych postawiono hipotezę, sugerującą, że choroba *Alzheimera* może być wywołana cukrzycą insulinoniezależną ograniczającą się wyłącznie

do mózgu [24]. Inni badacze uważają jednak, że to raczej obecność choroby *Alzheimera* zwiększa ryzyko zachorowania na cukrzycę typu 2, nie wykluczają jednak wpływu zaburzeń gospodarki węglowodanowej na rozwój choroby degeneracyjnej mózgu [26].

Wydaje się, że insulina, a właściwie zaburzenia jej poziomu w CUN, poprzez swój wpływ na metabolizm beta-amyloidu i fosforylację białka tau [18] może wpływać na występowanie i przebieg choroby *Alzheimera*. Nadmierna fosforylacja białka tau powoduje bowiem powstawanie zwyrodnień neurofibrylarnych, których ilość koreluje z nasileniem objawów choroby *Alzheimera*. Umiarkowana hiperinsulinemia towarzysząca insulinooporności może prowadzić do wzrostu poziomu markerów zapalnych i amyloidu β 42 (A β 42) w mózgu, co może być przyczyną wzrostu ryzyka tej choroby [14]. Niewykluczone, że istotną rolę odgrywa również wywołane przewlekłą hiperglikemią uszkodzenie naczyń, które przyspiesza postęp choroby.

ZABURZENIA NEUROPRZEKAŹNICTWA W CUKRZYCY

Zaburzenia gospodarki węglowodanowej mające miejsce w cukrzycy wywierają istotny wpływ na neuroprzeżyźnictwo w CUN, co nie pozostaje bez znaczenia dla funkcji poznawczych osób chorych. Badania przeprowadzone na zwierzętach z hiperglikemią potwierdzają wzrost ilości neuroprzeżyźników w CUN, takich jak adrenalina, noradrenalina i dopamina [7, 41]. Długotrwała hiperglikemia może niekorzystnie wpływać na funkcjonowanie układu GABA-ergicznego mózgu [28]. Podwyższony poziom glikemii we krwi może również wpływać hamująco na proces przechodzenia cholinej przez barierę krew-mózg [31], co potencjalnie prowadzi do zaburzeń wytwarzania acetylocholinej, będącej neurotransmiterem odpowiedzialnym m.in. za prawidłowe funkcjonowanie pamięci. U zwierząt z indukowaną cukrzycą stwierdzono spadek poziomu serotoniny w mózgu z towarzyszącym jej wzrostem ilości receptorów 5-HT (1A) i 5-HT₂, co może mieć wpływ na zaburzenia nastroju występujące w cukrzycy [36]. Jak sugerują niektórzy autorzy zwiększona gęstość receptorów 5-HT_{2A} zwiększa ryzyko wystąpienia zaburzeń depresyjnych [40].

Nieprawidłowa gospodarka węglowodanowa częściej także współistnieje z ciężkimi chorobami psychicznymi [6, 8]. Neuroprzeżyźnictwo serotoninowe najprawdopodobniej odgrywa również rolę w procesach związanych z uczeniem się i pamięcią [44]. Leczenie cukrzycy insuliną może odwracać zaburzenia funkcji receptorów [33]. W badaniach doświadczalnych na zwierzętach wykazano, że wpływ na ilość i metabolizm monoamin w mózgu ma nie tylko hiperglikemia, ale również stężenie insuliny w surowicy [22].

Istotny wpływ na procesy związane z neuroprzeżyźnictwem wywiera również występująca, szczególnie w typie 1 cukrzycy, ciężka hipoglikemia. W jej przebiegu dochodzi do zmniejszenia wewnątrzkomórkowego stężenia związków, takich jak kwas γ -aminomasłowy (GABA), glutamina, glutaminian, alanina oraz zwiększenia poziomu asparaginianu. Wzrastające pozakomórkowo stężenie glutaminianu poprzez oddziaływanie na receptory NMDA prowadzi do ekscytotoksyczności

[29], której wynikiem może być apoptoza komórek nerwowych spowodowana nadmiernym napływem Ca^{2+} do ich wnętrza.

PODSUMOWANIE

Warunkiem zrozumienia celu leczenia cukrzycy, określenia osobistych celów zdrowotnych, a także motywacji i prawidłowej postawy wobec leczenia są niewątpliwie niezaburzone funkcje poznawcze. Pacjent bez zaburzeń funkcji kognitywnych jest w stanie samodzielnie monitorować wyniki leczenia, a w razie potrzeby wykrywać i zwalczać powikłania leczenia cukrzycy, w tym właściwie reagować w przypadku hipoglikemii. Pacjent taki znacznie chętniej korzysta z pomocy zespołu diabetologicznego i zazwyczaj prawidłowo z nim współpracuje. Osoby bez zaburzeń funkcji poznawczych mając świadomość istoty i znaczenia właściwej kontroli swej choroby, częściej także stają się członkami stowarzyszeń osób chorych na cukrzycę. Chory, którego funkcje poznawcze nie są zaburzone nie ma z reguły problemu ze zrozumieniem zaleceń lekarskich, jest w stanie lepiej radzić sobie z późnymi uszkodzeniami tkankowymi, będącymi efektem choroby oraz właściwie postępować z cukrzycą w przypadku współwystępujących często innych chorób.

W celu zwiększenia efektywności opieki nad chorymi na cukrzycę wydaje się zasadne wprowadzenie prostyh testów przesiewowych oceniających funkcje poznawcze. Ze względu na zbyt małą liczbę lekarzy sprawujących opiekę diabetologiczną i zbyt krótki czas wizyty z powodów organizacyjno-technicznych nie będzie możliwe badanie wszystkich diabetyków. Badaniem przesiewowym powinni zostać objęci przynajmniej starsi chorzy cechujący się złym wyrównaniem metabolicznym. Uzyskane wyniki mogłyby stanowić cenny wskaźnik potencjalnych problemów mogących wystąpić w przyszłości.

Łatwym do przeprowadzenia dla każdego lekarza i nieabsorbującym czasowo **testem jest Test Rysowania Zegara (TRZ)**. Przeprowadzenie testu zajmuje zaledwie kilku minut. Chorzy na cukrzycę w starszym wieku, którzy mają zazwyczaj problemy z samodzielnym leczeniem preparatami insuliny nie są zazwyczaj w stanie prawidłowo wykonać TRZ [9, 38]. Wprowadzenie testu mogłoby pozwolić na uzyskanie informacji o potencjalnych problemach mogących wystąpić w przyszłości związanych np. z wspomnianym samodzielnym leczeniem preparatami insuliny [42]. Posiadanie takiej informacji pomogłoby w ocenie i prognozowaniu stopnia samodzielności pacjentów, a także pozwoliłoby na otoczenie chorych z zaburzonymi funkcjami poznawczymi odpowiednią opieką.

M. Derkacz, I. Chmiel-Perzyńska, K. Marczewski

COGNITIVE FUNCTIONS DISORDERS IN DIABETES

Summary

The precondition for an understanding of the treatment of diabetes, specification of personal health goals, as well as motivation and adequate attitude towards treatment are undoubtedly non-disrupted

cognitive functions. The weakening of these functions is a factor which, to a considerable degree, hinders treatment and co-operation with a patient. It has been confirmed that in the course of diabetes there occurs impairment of the cognitive functions, and the process seems to be closely connected with the duration of the disease, degree of metabolic control and presence of chronic complications. In diabetics, a decreased psychomotor pace is observed, a deteriorated concentration selectivity and capability for analysing complex information, as well as worsening of memory. Among the causes of the occurrence of cognitive functions disorders, diabetic encephalopathy is most frequently mentioned, caused by chronic hyperglycemia lasting for years, and transitory, repeated states of hypoglycemia – a direct effect of insulin, presence of chronic complications, and even more frequent occurrence of Alzheimer's disease among diabetic patients. Disorders of carbohydrates metabolism present in diabetes exert an important effect on neurotransmission in the CNS, which is not without influence on the patient's cognitive functions.

In order to increase the effectiveness of care of diabetic patients, the introduction of simple screening tests evaluating cognitive functions seems justifiable. The distinguishing of a group of people with cognitive functions disorders would enable covering them with proper care, and allow the adjustment of doctor's recommendations to the cognitive capabilities of patients.

М. Деркач, И. Хмель - Пежиньска, К. Марчевски

НАРУШЕНИЯ ПОЗНАВАТЕЛЬНЫХ ФУНКЦИЙ ПРИ САХАРНОМ ДИАБЕТЕ

Аннотация

Условиями понимания цели лечения сахарного диабета, определения собственных оздоровительных целей, а также мотивации и правильной позиции по отношению к лечению, несомненно, являются ненарушенные познавательные функции. Ослабление этих функций является фактором, в существенной степени затрудняющим, лечение и сотрудничество с пациентом. Зафиксировано, что в ходе сахарного диабета доходит до дегенерации когнитивных функций, а этот процесс тесно связан с длительностью течения болезни, степенью метаболического контроля, а также с присутствием хронических осложнений. У диабетиков наблюдается снижение психомоторной активности, селективного внимания и способности к анализу сложной информации, а также слабая память. Среди причин наличия расстройств познавательных функций чаще всего упоминается о диабетической энцефалопатии, спровоцированной протекающей годами длительной гипергликемией, а также проходящих, повторяющихся состояниях гипогликемии, непосредственном влиянии инсулина, присутствии хронических осложнений, а также более частом проявлении болезни Альцгеймера среди больных сахарным диабетом. Нарушение углеводного обмена при сахарном диабете имеет существенное влияние на нейротрансдукцию в центральную нервную систему, что влияет на познавательные функции больных.

С целью увеличения эффективности осмотра над больными сахарным диабетом кажется уместным введение простых скрининговых тестов, оценивающих познавательные функции. Выделение группы лиц с расстройствами когнитивных функций позволило бы организовать им соответствующий осмотр, а также сделало бы возможным адаптацию врачебных рекомендаций к познавательным возможностям пациентов.

М. Деркач, И. Хмель - Пежиньска, К. Марчевски

ПОРУШЕННЯ ПІЗНАВАЛЬНИХ ФУНКЦІЙ ПРИ ЦУКРОВОМУ ДІАБЕТИ

Анотація

Умовами розуміння мети лікування цукрового діабету, визначення власних оздоровчих цілей, а також мотивації і правильної позиції по відношенню до лікування, поза сумнівом, є непорушені пізнавальні функції. Ослаблення цих функцій є чинником, в істотній мірі що утрудняє, лікування і співпрацю з пацієнтом. Зафіксовано, що в ході цукрового діабету

доходить до дегенерації когнітивних функцій, а цей процес тісно пов'язаний з тривалістю перебігу хвороби, мірою метаболічного контролю, а також з присутністю хронічних ускладнень. У діабетиків спостерігається зниження психомоторної активності, селективної уваги і здібності до аналізу складної інформації, а також слабка пам'ять. Серед причин наявності розладів пізнавальних функцій найчастіше згадується про діабетичну енцефалопатію, спровоковану тривалою гіперглікемією, котра протікає роками, а також стани гіпоглікемії, що минають і повертаються, безпосереднього впливу інсуліну, присутність хронічних ускладнень, а також про частішу прояву хвороби Альцгеймера серед хворих цукровим діабетом. Порушення вуглеводного обміну при цукровому діабеті має істотний вплив на нейрорепродукцію в центральну нервову систему, що впливає на пізнавальні функції хворих.

З метою збільшення ефективності догляду над хворими цукровим діабетом здається доречним введення простих скрінінгових тестів, оцінюючих пізнавальні функції. Відокремлення групи осіб з розладами когнітивних функцій дозволило б забезпечити їм відповідний догляд, а також уможливило б пристосування лікарських рекомендацій до пізнавальних можливостей пацієнтів.

PIŚMIENNICTWO

1. Amiel SA: Glucose counterregulation in health and disease: current concepts in hypoglycaemia recognition and response. *Q. J. Med.* 1991, 293, 707-727.
2. Amiel SA, Archibald HR, Chusney G, Williams AJ, Gale EA: Ketone infusion lowers hormonal responses to hypoglycaemia: evidence for acute cerebral utilisation of a non glucose fuel. *Clin. Sci.* 1991, 81, 189-194.
3. Auer RN: Hypoglycemic brain damage. *Metab Brain Dis.* 2004, 19 (3-4), 169-175.
4. Benedict C, Hallschmid M, Hatke A, Schultes B, Fehm HL, Born J i wsp.: Intranasal insulin improves memory in humans. *Psychoneuroendocrinology.* 2004, 29(10), 1326-1334.
5. Bjorgaas M, Gimse R, Vik T, Sand T.: Cognitive function in type 1 diabetic children with and without episodes of severe hypoglycaemia. *Acta Paediatr.* 1997, 86 (2), 148-153.
6. Bushe C, Holt R: Prevalence of diabetes and impaired glucose tolerance in patients with schizophrenia. *Br J Psychiatry* 2004, 47, S67-S71.
7. Chen CC, Yang JC: Effects of short and long-lasting diabetes mellitus on mouse brain monoamines. *Brain Res.* 1991, 552 (1), 175-179.
8. Chmiel-Perzyńska I, Szyrowska E, Perzyński A, Masiak M: Współwystępowanie schizofrenii i zaburzeń gospodarki węglowodanowej. *Badania nad Schizofrenią.* 2005, VI, 6, 73-80.
9. Coscelli C, Calabrese G, Fedele D i wsp.: Use of premixed insulin among the elderly. Reduction of error in patient preparation of mixtures. *Diabetes Care.* 1992, 15, 1628-1630.
10. Craft S, Watson GS.: Insulin and neurodegenerative disease: shared and specific mechanisms. *Lancet Neurol.* 2004, 3 (3), 169-178.
11. Davis EA, Soong SA, Byrne GC, Jones TW: Acute hyperglycaemia impairs cognitive function in children with IDDM. *J Pediatr Endocrinol Metab.* 1996, 9 (4), 455-461.
12. Derkacz M, Marczewski K, Maciejewski M: Przydatność badania funkcji poznawczych na przykładzie testu rysowania zegara w ocenie stanu klinicznego chorych na cukrzycę *Fam. Med. Prim. Care Rev.* 2007, 9 (3), 411-414.
13. Derkacz M, Sawicka A, Marczewski K: Łagodne zaburzenia funkcji poznawczych u chorych na cukrzycę — obserwacje ośrodka terenowego. *Diabetol. Dośw. Klin.* 2005, 5, 273-278.
14. Fishel MA, Watson GS, Montine T: Hyperinsulinemia Provokes Synchronous Increases in Central Inflammation and β -Amyloid in Normal Adults. *Arch Neurol.* 2005, 62, 1539-1544.
15. Flykanka-Gantenbein C: Hypoglycemia in childhood: long-term effects. *Pediatr Endocrinol Rev.* 2004, 1 (3), 530-536.

16. Freychet P: Insulin receptors and insulin actions in the nervous system. : *Diabetes Metab Res Rev.* 2000; 16 (6), 390-392.
17. Fujioka M, Okuchi K, Hiramatsu KI, Skaki T, Sakaguchi S, Ishii Y: Specific changes in human brain after hypoglycemic injury. *Stroke* 1997, 28, 584-587.
18. Gasparini L, Netzer WJ, Greengard P, Xu H: Does insulin dysfunction play a role in Alzheimer's disease? *Trends Pharmacol Sci.* 2002, 23 (6), 288-293.
19. Gerozissis K: Brain insulin: regulation, mechanisms of action and functions. *Cell Mol Neurobiol.* 2003, 23 (1), 1-25.
20. Gerozissis K: Brain insulin and feeding: a bi-directional communication. *Eur J Pharmacol.* 2004, 490 (1-3), 59-70.
21. Gerozissis K, Rouch C, Lemierre S, Nicolaidis S: A potential role of central insulin in learning and memory related to feeding *Cellular and Molecular Neurobiology.* 2001, 21 (4), 389-401.
22. Gotoh M, Li C, Yatoh M, Okabayashi N, Habu S, Hirooka Y: Hypothalamic monoamine metabolism is different between the diabetic GK (Goto-Kakizaki) rats and streptozotocin-induced diabetic rats. *Brain Res.* 2006, 1073-1074, 497-501.
23. Hili JM, Leśniak MA, Pert CB, Roth J: Autoradiographic localization of insulin receptors in rat brain: prominences in olfactory and limbic areas. *Diabetologica.* 1986, 17, 1128-1138.
24. Hoyer S: Is sporadic Alzheimer disease the brain type of non-insulin dependent diabetes mellitus? A challenging hypothesis. *J Neural Transm.* 1998, 105 (4-5), 415-422.
25. Iino K, Yoshinari M, Yoshizumi H, Ichikawa K, Iwase M, Fujishima M: Normal pressure hydrocephalus in diabetic patients with recurrent episodes of hypoglycemic coma. *Diabetes Res Clin Pract.* 2000, 47 (2), 105-110.
26. Janson J, Laedtke T, Parisi JE, O'Brien P, Petersen RC, Butler PC: Increased risk of type 2 diabetes in Alzheimer disease. *Diabetes.* 2004, 53 (2), 474-481.
27. Kalimo H, Olsson Y: Effects of severe hypoglycemia on the human brain. *Neuropathological case reports. Acta Neurol Scand.* 1980, 62 (6), 345-356.
28. Martin P, Massol J, Pichat P, Puech AJ: Decreased central GABA B receptor binding sites in diabetic rats. *Neuropsychobiology.* 1988, 19 (3), 146-148.
29. McCall AL: Cerebral glucose metabolism in diabetes mellitus. *Eur J Pharmacol.* 2004, 490 (1-3), 147-158.
30. Meikle A, Riby LM, Stollery B: The impact of glucose ingestion and gluco-regulatory control on cognitive performance: a comparison of younger and middle aged adults. *Hum Psychopharmacol.* 2004, 19 (8), 523-535.
31. Mooradian AD: Blood-brain barrier choline transport is reduced in diabetic rats. *Diabetes.* 1987, 36 (10), 1094-1097.
32. Moosavi M, Naghdi N, Maghsoudi N, Zahedi Asl S: The effect of intrahippocampal insulin microinjection on spatial learning and memory. *Horm Behav.* 2006, 50 (5), 748-752.
33. Padayatti PS, Paulose CS: Alpha2 adrenergic and high affinity serotonergic receptor changes in the brain stem of streptozotocin-induced diabetic rats. *Life Sci.* 1999, 65 (4), 403-414.
34. Rovet JE, Ehrlich RM., Hoppe M.: Intellectual deficits associated with early onset of insulin-dependent diabetes mellitus in children. *Diabetes Care* 1987, 10, 510-515.
35. Ryan CM, Geckle M: Why is learning and memory dysfunction in Type 2 diabetes limited to older adults? *Diabetes Metab Res Rev.* 2000, 16 (5), 308-315.
36. Sandrini M, Vitale G, Vergoni AV, Ottani A, Bertolini A: Streptozotocin-induced diabetes provokes changes in serotonin concentration and on 5-HT1A and 5-HT2 receptors in the rat brain. *Life Sci.* 1997, 60 (16), 1393-1397.
37. Sima AA, Kamiya H, Li ZG: Insulin, C-peptide, hyperglycemia, and central nervous system complications in diabetes. *Eur J Pharmacol.* 2004, 490 (1-3), 187-197.

38. Sinclair AJ, Girling AJ, Bayer AJ: Cognitive dysfunction in older subjects with diabetes mellitus: impact on diabetes self-management and use of care services. *Diabetes Res Clin Prac.* 2000, 50, 203-212.
39. Suh SW, Aoyama K, Chen Y, Garnier P, Matsumori Y, Gum E, Liu J, Swanson RA: Hypoglycemic neuronal death and cognitive impairment are prevented by poly(ADP-ribose) polymerase inhibitors administered after hypoglycemia. *J Neurosci* 2003, 23, 10681–10690.
40. Sumiyoshi T, Ichikawa J, Meltzer HY: The effect of streptozotocin-induced diabetes on dopamine₂, serotonin_{1A} and serotonin 2A receptors in the rat brain. *Neuropsychopharmacology.* 1997, 16 (3), 183-190.
41. Tasaka Y, Matsumoto H, Inoue Y, Hirata Y: Brain catecholamine concentrations in hyperosmolar diabetic and diabetic rats. *Diabetes Res.* 1992, 19 (1), 1-7.
42. Trimble LA, Sundberg, Markham L, Janicijevic S, Beattie BL, Meneilly GS: Value of the Clock Drawing Test to Predict Problems With Insulin Skills in Older Adults. *Can J Diabetes.* 2005, 29 (2), 102-103.
43. Watson GS, Craft S: Modulation of memory by insulin and glucose: neuropsychological observations in Alzheimer's disease. *Eur J Pharmacol.* 2004, 490 (1-3), 97-113.
44. Weingartner H, Rudorfer MV, Buchsbaum MS, Linnoila M: Effects of serotonin on memory impairments produced by ethanol. *Science.* 1983, 221 (4609), 472-474.
45. Willis T: *Pharmaceutice Rationalis* (1684). In: *The works of Thomas Willis.* London: Dring Harpur & Lee, 1979, 74.
46. Zhao WQ, Chen H, Quon MJ, Alkon DL: Insulin and the insulin receptor in experimental models of learning and memory. *Eur J Pharmacol.* 2004, 490 (1-3), 71-81.

Data otrzymania: 26.06.2008.

Adres Autorów: 20-954 Lublin, ul. Jaczewskiego 8, Katedra i Klinika Endokrynologii.