
Alzheimerio ligos ir cukrinio diabeto ryšys

G. Ramanauskaitė*

E. Audronytė**

G. Kaubrys**

**Vilniaus universiteto
Medicinos fakultetas*

***Vilniaus universiteto
Neurologijos ir
neurochirurgijos klinika,
Neurologijos centras*

Santrauka. Alzheimerio liga – tai lėtinis progresuojantis neurodegeneracinis susirgimas, kurio metu palaipsniui blogėja kognityvinės funkcijos. Milijonai vyresnio amžiaus žmonių pasaulyje kenčia nuo šios ligos ir sergančiųjų skaičius vis didėja.

Nagrinėjant Alzheimerio ligos patogenezę, nustatyta, kad tam tikri patofiziologiniai mechanizmai šią ligą sieja su cukriniu diabetu. Tai rezistentiškumas insulinui, uždegiminiai procesai, oksidacinis stresas, galutinių glikozilimo produktų kaupimasis, nutukimas ir kiti. Daugybė studijų įrodė, kad sergantieji cukriniu diabetu turi didesnę riziką išsivystyti kognityviniams sutrikimams ar net Alzheimerio ligai. Nustačius ryšį tarp šių dviejų ligų, netgi buvo bandyta vaistus, skirtus cukriniam diabetui gydyti, pritaikyti Alzheimerio liga sergantiems pacientams.

Šie du susirgimai yra glaudžiai susiję, o pati Alzheimerio liga dažnai pavadinama „trečio tipo cukriniu diabetu“.

Raktažodžiai: Alzheimerio liga, cukrinis diabetas, trečio tipo diabetas.

Neurologijos seminarai 2016; 20(70): 186–190

ĮVADAS

Alzheimerio liga (AL) – tai lėtinė neurodegeneracinė liga, pasireiškianti progresuojančiais atminties ir kitų kognityvinių funkcijų sutrikimais, taip pat elgesio ir asmenybės pokyčiais. Pastaruoju metu AL tampa vis didesne sveikatos priežiūros problema. Tai dažniausia demencijos priežastis. The Delphi studijos duomenimis, 2001 m. pasaulyje buvo 24 milijonai demenciją turinčių žmonių ir šis skaičius turėtų dvigubėti kas 20 metų. Manoma, kad 2020 m. pasaulyje bus 42 milijonai turinčiųjų demenciją, o 2040 m. – net 81 milijonas [1, 2].

Pagrindiniai pokyčiai, aptinkami sergančiųjų AL smegenyse, yra ekstraląstelinės beta amiloido sankaupos (senilinės plokštelės) ir intraląstelinės fosforilinto tau baltymo sankaupos (neurofibriliniai tinkeliai). AL patogenezėje yra svarbūs daugelis veiksnių, tokių kaip oksidacinis stresas, cholinerginė disfunkcija, sinapsių praradimas, regioninė neuronų degeneracija ir smegenų žievės atrofija [3, 4].

Taigi, AL yra sudėtinga patologija, kurios patogenezėje yra svarbūs daugelis genetinių ir aplinkos faktorių. Vienas iš jų yra rezistentiškumas insulinui [2, 5]. Pastaraisiais metais atlikta nemažai tyrimų, nagrinėjusių AL ir cukrinio diabeto (CD) ryšį. Nustatyta, kad šias ligas sieja daugelis molekulinų, histologinių, patofiziologinių veiksnių [6]. Įvertinęs glaudžias šių ligų sąsajas, 2005 m. De la Monte pasiūlė Alzheimerio ligą vadinti „trečio tipo cukriniu diabetu“ [7].

Adresas:

Greta Ramanauskaitė

Vilniaus universiteto Medicinos fakultetas

M. K. Čiurlionio g. 21, LT-03101 Vilnius

Tel. (8 5) 239 8700, el. paštas gretaramanauskaite@gmail.com

STRAIPSNIO TIKSLAS

Šio straipsnio tikslas – atkreipti dėmesį į AL ir CD panašumus. Straipsnyje apžvelgiami bendri šioms ligoms būdingi patogenezės mechanizmai, epidemiologiniuose tyrimuose pastebėtos sąsajos ir patirtis, sukaupta CD gydymui skirtus vaistus bandant pritaikyti gydyti AL.

KAS BENDRA TARP AL IR CD?

Sergamumas 2 tipo CD sparčiai didėja. Šiuo metu pasaulyje 415 milijonų žmonių serga CD. Manoma, kad 2040 m. šis skaičius pasieks 642 milijonus [8].

Dėl sparčiai tobulėjančių gydymo metodų ir išplėstinės priežiūros sergančiųjų diabetu labai padidėjo išgyvenamumas. Kadangi diabetu sergantys pacientai išgyvena ilgiau, susiduriama su daugiau CD sukeltų komplikacijų. Viena jų yra kognityviniai sutrikimai [9]. Per pastaruosius tris dešimtmečius daugelis epidemiologinių studijų pastebėjo aiškų ryšį tarp 2 tipo CD ir AL išsivystymo rizikos [10].

Tačiau nėra visiškai aiškus vienas mechanizmas, kuris galėtų susieti AL ir CD. Nustatyta daugelis veiksnių, svarbių abiejų ligų patogenezėje, tokių kaip rezistentiškumas insulinui, oksidacinis stresas, insulino stoka, sutrikusi į insuliną panašaus augimo faktoriaus apykaita, gliukozės toksiškumas, galutinių glikozilimo produktų sukeltas pažeidimas, kraujagyslių pakenkimas ir kiti [11, 12].

CD metu galvos smegenyse atsirandantys pokyčiai yra labai panašūs į stebimus AL sergantiems pacientams [13].

Atsižvelgdamas į šiuos panašumus, De la Monte Alzheimerio ligą pavadino „trečio tipo CD“, pabrėždamas ryšį tarp šių dviejų patologijų.

Plačiau aptarsime pagrindinius ir plačiausiai ištirtus mechanizmus, siejančius AL ir CD.

1. Rezistentiškumas insulinui

Tam tikrose galvos smegenų srityse, neuronuose ir neuroglijoje yra ekspresuojami insulino receptoriai (IR). Daugiausia jų ekspresuojama hipokampe, pagumburyje, smegenėlėse, smegenų žievėje ir uodžiamajame stormenyje [15]. Smegenų žievė ir hipokampus yra labai svarbios sritys išmokimui ir atminčiai, jos svarbios AL patogenezėje, todėl sutrikusi insulino receptorių veikla šiose zonose galėtų būti glaudžiai susijusi su AL išsivystymu [16].

Anksčiau galvota, kad gliukozės patekimas į smegenis nuo insulino nepriklauso, kadangi GLUT-1 ir GLUT-3 transporteriai insulinui nėra jautrūs [14]. Tačiau labai padidėjus gliukozės poreikiui smegenyse į procesą gali būti įtraukti ir insulino receptoriai. Sutrikusi insulino receptorių veikla gali nulemti funkcinę hipoglikemiją, kuri sulėtina gliukozės metabolizmo greitį smegenyse ir sukelia disfunkciją.

Esant lėtinei hiperinsulinemijai, kuri yra būdinga 2 tipo CD, rezistentiškumas insulinui didėja. Tai sutrikdo gliukozės įsisavinimą ir metabolizmą smegenyse. Taigi, insulinas ir jo receptoriai yra kritiškai svarbūs kognityvinėms funkcijoms [14].

2. Oksidacinis stresas

Oksidacinį stresą sukelia sutrikusi pusiausvyrą tarp laisvųjų deguonies radikalų susidarymo ir neutralizavimo [18]. Jis siejamas su daugelio ligų, tarp jų ir AL bei CD, išsivystymu.

Laisvieji radikalai pažeidžia visus ląstelių komponentus ir sukelia jų apoptozę. Jautriausios oksidaciniam stresui yra ląstelių membranos, kuriose gausu lipidų. Laisvųjų radikalų pažeisti baltymai, nukleorūgštys, lipidai kaupiasi ir, jų kiekiui viršijus detoksikacinio mechanizmo galimybes, pasireiškia sutrikimai – toks mechanizmas būdingas tiek AL, tiek ir CD [19].

Labai svarbu tai, kad oksidacinis stresas gali sukelti baltymų struktūros, pvz., tau baltymų, pokyčius, kurie ypač svarbūs AL atveju [14].

3. Uždegimas

Uždegimas yra svarbi tiek AL, tiek CD patogenezės dalis. Manoma, kad būtent jis atlieka kritinį vaidmenį abiejų ligų išsivystymo metu.

2 tipo CD būdingas rezistentiškumas insulinui, sukeliantis mitochondrijų disfunkciją, kuri indukuoja uždegiminį atsaką. Uždegimą indukuoja ir galutiniai glikozilimo produktai. Didėja išskiriamų citokinų, tokių kaip IL-6, IL-1, IL-18, TNF- α , -1-antichimotripsino ir C reaktyviojo baltymo kiekiai [17, 20, 21].

Panašūs procesai matomi ir AL atveju [14, 22]. Įrodyta, kad padidėjusi C reaktyvaus baltymo koncentracija yra susijusi su AL rizika [23].

Uždegiminiai procesai didina galutinių glikozilimo produktų, tau baltymo ir amiloido kiekį [17]. Taip pat pastebėta, kad tarp CD sergančių pacientų, vartojusių nesterooidinius vaistus nuo uždegimo, sergančių AL buvo mažiau [24].

4. Galutiniai glikozilimo produktai

Kitas galimas AL ir 2 tipo CD siejantis mechanizmas yra padidėjusi galutinių glikozilimo produktų (GGP) gamyba. Normalaus senėjimo metu GGP kaupiasi įvairiose ląstelėse, tačiau sergant AL ar 2 tipo CD jų kaupimosi greitis reikšmingai padidėja [25, 26].

Žinoma, kad GGP dalyvauja cukrinio diabeto komplikacijų patogenezėje. Taip pat nustatyta, kad jie yra toksiški smegenims [27, 28]. GGP skatina amiloido oligomerų agregaciją ir tau baltymo porinių spiralinių filamentų formavimąsi, taip dalyvaudami AL patogenezėje [29, 30].

5. Cholinerginė disfunkcija

Acetilcholinai (ACh) yra neuromediatorius, svarbus ne tik signalui perduoti, bet ir sinapsių plastiškumui [17]. Nustatyta, kad insulinas ir į insuliną panašaus augimo faktoriaus-1 receptoriai kontroliuoja acetilcholintransferazės, už acetilcholino sintezę atsakingo fermento, ekspresiją [31].

Rezistentiškumas insulinui ar insulino stoka sutrikdo acetilcholino sintezę ir taip prisideda prie galvos smegenų plastiškumo sumažėjimo, sinapsių disfunkcijos ir neurodegeneracijos procesų [32].

6. Nutukimas

Nutukimas sukelia rezistentiškumą insulinui, sutrikdo gliukozės metabolizmą, skatina oksidacinį stresą ir GGP kaupimąsi. Taip pat jis svarbus hipertenzijos ir dislipidemijos išsivystymui. Taigi, nutukimas lemia net keletą procesų, svarbių tiek CD, tiek AL patogenezėje [33, 34].

Švedijoje atlikto tyrimo metu 18 metų buvo stebimi 392 vyresnio amžiaus gyventojai. Pastebėta, kad vyresnėms nei 70 m. moterims 1 balu padidėjęs kūno masės indeksas riziką susirgti AL padidino net 36 %. Tarp vyrų tokios asociacijos nepastebėta [35].

7. Tirpūs amiloido oligomerai

Tirpūs amiloido oligomerai sukelia oksidacinį stresą, sutrikdo sinapsių veiklą, sumažina galvos smegenų plastiškumą ir lemia tau baltymo hiperfosforilizaciją. Šie mechanizmai yra svarbūs AL patogenezėje [36, 37].

Taip pat šios dalelės sutrikdo neuroninių insulino receptorių veiklą, prisideda prie rezistentiškumo insulinui ir jo trūkumo smegenyse [14].

EPIDEMIOLOGINIAI TYRIMAI

Yra nustatyta daugelis patogenezės mechanizmų, siejančių AL ir CD, tačiau ar šis ryšys pastebimas ir epidemiologinių tyrimų metu?

CD reikšmė kognityvinių funkcijų prastėjimui buvo įrodyta ne kartą [38, 39]. Vertinant CD ir AL rizikos ryšį, reikėtų paminėti Cheng ir bendraautorių 2012 m. publikuotą darbą. Autoriai atliko metaanalizę, kurios metu išanalizavo 6184 pacientų, sergančių AL ir CD, ir 38 530 pacientų, sergančių AL, tačiau nesergančių CD, duomenis. Buvo nustatyta, kad sergančiųjų CD rizika susirgti AL padidėja 1,46 (95 % CI: 1,20–1,77) karto [40].

Ryšys tarp CD eigos ir AL progresavimo mažiau aiškus. 2016 m. publikuota Li ir bendraautorių sisteminė apžvalga, kurioje apžvelgta 10 tyrimų, atrinktų iš *Pubmed*, *Embase* ir *Cochrane* duomenų bazėse iki 2015 m. kovo mėnesio publikuotų studijų, vertinusių CD reikšmę AL sergantiems ar kognityvinių funkcijų sutrikimą turintiems pacientams [41]. Nustatyta, kad tyrimų rezultatai nėra viena reikšmiški. Dviejų studijų metu pastebėta, kad CD yra nepriklausomai susijęs su kognityvinių sutrikimų progresavimu AL sergantiems pacientams. Tačiau trijų studijų duomenimis, CD su AL sergančiųjų kognityvinių sutrikimų gilumu nekoreliuoja. Įdomu tai, kad, net pusės sisteminėje apžvalgoje nagrinėtų studijų duomenimis, CD yra susijęs su lėtesniu kognityvinių funkcijų prastėjimu, sergant AL.

Taigi, nustatytas ryšys tarp CD ir didesnės AL išsivystymo rizikos, tačiau lieka neaišku, kaip CD eiga veikia kognityvinių sutrikimų progresavimą AL metu.

VAISTAI, SKIRTI DIABETUI GYDYTI, IR AL

Randama vis daugiau įrodymų, kad AL ir CD patogenezėje dalyvauja tie patys veiksniai, o insulinas yra labai svarbus neuronų augimui ir vystymuisi. Tokie įrodymai verčia susimąstyti, ar vaistai, skirti gydyti CD, negalėtų būti pritaikyti ir AL gydyti.

Sisteminis insulino vartojimas yra susijęs su daugeliu šalutinių reiškinių. O intranazalinis insulinas didina insulino koncentraciją likvoro, neveikdamas sisteminės insulino ir gliukozės apykaitos, todėl yra laikomas saugiu ir efektyviu. Klinikinių tyrimų metu įrodyta, kad intranazalinis insulinas gerina atmintį kognityviškai sveikiems jauniems suaugusiems [42] ir verbalinę atmintį AL sergantiems ar lengvą kognityvinį sutrikimą turintiems pacientams [43]. Vis dėlto, kai kurių studijų duomenimis, intranazalinio insulino skyrimas efektyvus tik ApoE 4 alelio neturintiems pacientams [44].

Kita CD gydymo kryptis yra receptorių jautrumą insulinui didinantys vaistai, tokie kaip tiazolidinedionai ar gliukagoną panašaus peptido-1 (GLP-1) receptorių agonistai. Šių vaistų skyrimo rezultatai panašūs į intranazalinio insulino [45]. Tiazolidinedionai per insulinui jautrių audinių branduolių receptorių veikia genų, atsakingų už

lipidų ir gliukozės metabolizmą, transkripciją. Žinomiausi tiazolidinedionų atstovai – pioglitazonas ir rosiglitazonas. Ankstyvųjų tyrimų metu nustatyta, kad jie teigiamai veikia kognityvines funkcijas, tačiau kai kuriose šalyse šie vaistai iš rinkos buvo pašalinti dėl šalutinio poveikio [46]. GLP-1 receptorių agonistai stimuliuoja kasos alfa bei beta ląsteles ir pagal gliukozės koncentraciją kraujyje stimuliuoja insulino bei slopina gliukagono sekreciją [47]. Nustatyta, kad GLP-1 receptorių agonistai padidina galvos smegenų plastiškumą, gerina neuronų išgyvenamumą ir kognityvines funkcijas. Taigi, šie vaistai galėtų būti pritaikyti AL gydyti [48].

Duomenų apie diabetui gydyti skirtų vaistų efektyvumą, gydant AL, nėra daug. Tačiau kai kurių studijų metu buvo gauti teigiami rezultatai, todėl galima manyti, kad šių vaistų tyrimai bus tęsiami ir ateityje.

IŠVADOS

Sergamumas tiek AL, tiek CD sparčiai didėja. Nors atrodytų, kad šios ligos labai skirtingos, daugėja įrodymų, kad jas sieja daugelis bendrų patofiziologinių mechanizmų. Labai svarbu atkreipti dėmesį į šias sąsajas ir išnagrinėti jas detalčiau, kadangi gilesnis patogenezės supratimas galėtų padėti sukurti efektyvesnį šių ligų gydymą.

Literatūra

1. Ferri CP, Prince M, Brayne C, et al. Global prevalence of dementia: a Delphi consensus study. *Lancet* 2005; 366: 2112–7.
2. Alzheimer's Association. 2016 Alzheimer's disease facts and figures. *Alzheimers Dement* 2016;12(4): 459–509.
3. Kumar A, Singh A, Ekavali E. A review on Alzheimer's disease pathophysiology and its management: an update. *Pharmacological Reports* 2015; 67(2): 195–203.
4. Ashe KH, Zahs KR. Probing the biology of Alzheimer's disease in mice. *Neuron* 2010; 66: 631–45.
5. Craft S, Cholerton B, Baker LD. Insulin and Alzheimer's disease: untangling the web. *J Alzheimers Dis* 2013; 33: S263–75.
6. Cole AR, Astell A, Green C, Sutherland C. Molecular connexions between dementia and diabetes. *Neurosci Biobehav Rev* 2007; 31(7): 1046–63.
7. de la Monte SM, Wands JR. Review of insulin and insulinlike growth factor expression, signaling, and malfunction in the central nervous system: relevance to Alzheimer's disease. *J Alzheimers Dis* 2005; 7: 45–61.
8. International Diabetes Federation. *Diabetes atlas*. 7th edition. 2015.
9. Stachan MW, Reynolds RM, Marioni RE, Price JF. Cognitive function, dementia and type 2 diabetes mellitus in the elderly. *Nat Rev Endocrinol* 2011; 7(2): 108–14.
10. Li X, Song D, Sean XL. Link between type 2 diabetes and Alzheimer's disease: from epidemiology to mechanism and treatment. *Clin Interv Aging* 2015; 10: 549.
11. Luchsinger JA. Type 2 diabetes and cognitive impairment: linking mechanisms. *J Alzheimers Dis* 2012; 30(Suppl 2): S185–98.

12. de la Monte SM. Contributions of brain insulin resistance and deficiency in amyloid-related neurodegeneration in Alzheimer's disease. *Drugs* 2012; 72(1): 49–66.
13. Pasquier F, et al. Diabetes mellitus and dementia. *Diabetes Metab* 2006; 32(5): 403–14.
14. Mittal K, Katare DP. Shared links between type 2 diabetes mellitus and Alzheimer's disease: A review. *Diabetes & Metabolic Syndrome: Clinical Research & Reviews* 2016; 10(2, Suppl 1): S144–9.
15. Kuljiš RO, Salković-Petrišić M. Dementia, diabetes, Alzheimer's disease, and insulin resistance in the brain: progress, dilemmas, new opportunities, and a hypothesis to tackle intersecting epidemics. *J Alzheimers Dis* 2011; 25(1): 29–41.
16. Walker JM, Harrison FE. Shared neuropathological characteristics of obesity, type 2 diabetes and Alzheimer's disease: impacts on cognitive decline. *Nutrients* 2015; 7(9): 7332–57.
17. Kandimalla R, et al. Is Alzheimer's disease a type 3 diabetes? A critical appraisal. *Biochim Biophys Acta* 2016; dx.doi.org/10.1016/j.bbdis.2016.08.018.
18. Huang WJ, Zhang X, Chen WW. Role of oxidative stress in Alzheimer's disease. *Biomed Rep* 2016; 4: 519–22.
19. Stadtman R. Protein oxidation in aging and age-related diseases. *Ann NY Acad Sci* 2001; 928(1): 22–38.
20. Hak AE, Pols HA, Stehouwer CD, Meijer J, Kilian AJ, Hofman A, Breteler MM, Witteman JC. Markers of inflammation and cellular adhesion molecules in relation to insulin resistance in nondiabetic elderly: the Rotterdam study. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86: 4398–405.
21. Hotamisligil GS. Inflammatory pathways and insulin action. *Int J Obes Relat Metab Disord* 2003; 27(Suppl 3): S53–5.
22. Dá Mesquita S, Ferreira AC, Sousa JC, Correia-Neves M, Sousa N, Marques F. Insights on the pathophysiology of Alzheimer's disease: The crosstalk between amyloid pathology, neuroinflammation and the peripheral immune system. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews* 2016; 68: 547–62.
23. Veurink G, Fuller J, Atwood S, Martins N. Review genetics, lifestyle and the roles of amyloid b and oxidative stress in Alzheimer's disease. *Ann Hum Biol* 2003; 30(6): 639–67.
24. Mushtaq G, Khan JA, Kumosani TA, Kamal MA. Alzheimer's disease and type 2 diabetes via chronic inflammatory mechanisms. *Saudi J Biol Sci* 2015; 22(1): 4–13.
25. Takeuchi M, Yamagishi S. Possible involvement of advanced glycation end-products (AGEs) in the pathogenesis of Alzheimer's disease. *Curr Pharm Des* 2008; 14(10): 973–8.
26. Peppas M, Uribarri J, Vlassara H. Glucose, advanced glycation end products, and diabetes complications: what is new and what works. *Clinical Diabetes* 2003; 21(4): 186–7.
27. Ahmed N. Advanced glycation end products – role in pathology of diabetic complications. *Diabetes Research and Clinical Practice* 2005; 67(1): 3–21.
28. 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 Dement* 2006; 21: 197–208.
29. Woltjer RL, Maezawa I, Ou JJ, Montine KS, Montine TJ. Advanced glycation end product precursor alters intracellular amyloid-beta/A beta PP carboxyterminal fragment aggregation and cytotoxicity. *J Alzheimers Dis* 2003; 5: 467–76.
30. Kuhla B, Haase C, Flach K, Luth HJ, Arendt T, Munch G. Effect of pseudophosphorylation and cross-linking by lipid peroxidation and advanced glycation end product precursors on tau aggregation and filament formation. *J Biol Chem* 2007; 282: 6984–91.
31. de la Monte SM, Tong M, Lester N, Plater M, Wands R. Therapeutic rescue of neurodegeneration in experimental type 3 diabetes: relevance to Alzheimer's disease. *J Alzheimer's Dis* 2006; 10(1): 89–109.
32. Rivera EJ, Goldin A, Fulmer N, Tavares R, Wands JR, de la Monte SM. Insulin and insulin-like growth factor expression and function deteriorate with progression of Alzheimer's disease: link to brain reductions in acetylcholine. *J Alzheimers Dis* 2005; 8: 247–68.
33. Haan N. Therapy insight: type 2 diabetes mellitus and the risk of late-onset Alzheimer's disease. *Nat Clin Pract Neurol* 2006; 2(3): 159–66.
34. Martyn JAJ, Kaneki M, Yasuhara S. Obesity-induced insulin resistance and hyperglycemia: etiologic factors and molecular mechanisms. *Anesthesiology* 2008; 109(1): 137–48.
35. Gustafson D, Rothenberg E, Blennow K, Steen B, Skoog I. An 18-year follow-up of overweight and risk of Alzheimer disease. *Arch Int Med* 2003; 163(13): 1524–8.
36. Lambert MP, Barlow AK, Chromy BA, Edwards C, Freed R, Liosatos M, et al. Diffusible, nonfibrillar ligands derived from Abeta1-42 are potent central nervous system neurotoxins. *Proc Natl Acad Sci USA* 1998; 95: 6448–53.
37. Felice G, Lambert P, Fernandez S, Velasco T, Lacor N, Klein L. AD-type neuronal tau hyperphosphorylation induced by Ab oligomers. *Neurobiol Aging* 2008; 29(9): 1334–47.
38. Kawamura T, Umemura T, Hotta N. Cognitive impairment in diabetic patients: Can diabetic control prevent cognitive decline? *J Diabetes Investig* 2012; 3(5): 413–23.
39. Cukierman T, Gerstein HC, Williamson JD. Cognitive decline and dementia in diabetes—systematic overview of prospective observational studies. *Diabetologia* 2005; 48(12): 2460–9.
40. Cheng G, Huang C, Deng H, Wang H. Diabetes as a risk factor for dementia and mild cognitive impairment: a meta-analysis of longitudinal studies. *Intern Med J* 2012; 42(5): 484–91.
41. Li J, Cesari M, Liu F, Dong B, Vellas B. Effects of diabetes mellitus on cognitive decline in patients with Alzheimer disease: a systematic review. *Can J Diabetes* 2016 Sep 7; doi: 10.1016/j.cjcd.2016.07.003 [Epub ahead of print].
42. Benedict C, et al. Intranasal insulin as a therapeutic option in the treatment of cognitive impairments. *Exp Gerontol* 2011; 46(2): 112–5.
43. Benedict C, et al. Intranasal insulin improves memory in humans: superiority of insulin aspart. *Neuropsychopharmacology* 2007; 32(1): 239–43.
44. Reger M, et al. Effects of intranasal insulin on cognition in memory-impaired older adults: modulation by APOE genotype. *Neurobiol Aging* 2006; 27(3): 451–8.
45. Rani V, Deshmukh R, Jaswal P, Kumar P, Bariwal J. Alzheimer's disease: Is this a brain specific diabetic condition? *Physiology & Behavior* 2016; 164(Part A): 259–67.
46. Sridhar GR, Lakshmi G, Nagamani G. Emerging links between type 2 diabetes and Alzheimer's disease. *World Journal of Diabetes* 2015; 6(5): 744–51.
47. McIntyre RS, et al. The neuroprotective effects of GLP-1: possible treatments for cognitive deficits in individuals with mood disorders. *Behav Brain Res* 2013; 237: 164–71.
48. De Felice FG, Ferreira ST. Inflammation, defective insulin signaling, and mitochondrial dysfunction as common molecular denominators connecting type 2 diabetes to Alzheimer disease. *Diabetes* 2014; 63(7): 2262–72.

G. Ramanauskaitė, E. Audronytė, G. Kaubrys

CONNECTIONS BETWEEN ALZHEIMER'S DISEASE AND DIABETES MELLITUS

Summary

Alzheimer's disease is a chronic progressive neurodegenerative disorder which affects memory and other cognitive functions. Millions of elderly people around the world suffer from this disease and the number of patients is increasingly growing.

Studies on pathogenesis of Alzheimer's disease have identified certain pathophysiological mechanisms that link this disorder

to diabetes mellitus; they include insulin resistance, inflammation, oxidative stress, accumulation of advanced glycation end products, obesity, and others. It is proved that diabetes increases risk of developing cognitive dysfunction and even Alzheimer's disease. Some research has been conducted on antidiabetic drugs for treatment of Alzheimer's disease.

Hence, these two diseases are closely connected. Alzheimer's disease is sometimes even called "type three diabetes".

Keywords: Alzheimer's disease, diabetes mellitus, type three diabetes.

Gauta:
2016 11 26

Printa spaudai:
2016 12 06