

Weili Xu<sup>1</sup>, Chengxuan Qiu<sup>1</sup>, Bengt Winblad<sup>1, 2</sup>, Laura Fratiglioni<sup>1, 2</sup>

<sup>1</sup>Aging Research Center, Karolinska Institutet, Sztokholm, Szwecja

<sup>2</sup>Stockholm Gerontology Research Center, Sztokholm, Szwecja

# Wpływ granicznej glikemii na ryzyko wystąpienia demencji i choroby Alzheimera

The effect of borderline diabetes on the risk of dementia and Alzheimer's disease

Przedrukowano za zgodą z: *Diabetes* 2007; 56: 211–216

## STRESZCZENIE

W celu zbadania hipotezy, zgodnie z którą graniczna glikemia może zwiększać ryzyko wystąpienia demencji i choroby Alzheimera, 3-krotnie zbadano populację składającą się z 1173 osób w wieku  $\geq 75$  lat bez depresji i cukrzycy w celu zdiagnozowania chorych z demencją i cukrzycą (kryteria zgodne z: *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*, wyd. III poprawione). Jako graniczną glikemię definiowano przygodną wartość 7,8–11 mmol/l. Dane analizowano, stosując modele proporcjonalnego ryzyka Coxa. Podczas 9-letniego okresu obserwacji u 397 chorych rozwinęła się demencja (w tym zaobserwowano 307 przypadków choroby Alzheimera). Na początku badania u 47 uczestników stwierdzono graniczną glikemię. Występowanie granicznej glikemii wiązało się ze skorygowanymi współczynnikami ryzyka zdarzenia (95% CI) wynoszącymi 1,67 (1,04–2,67) dla demencji i 1,77 (1,06–2,97) dla choroby Alzheimera; po dodatkowym skorygowaniu stwierdzono istotny związek dla rozwoju cukrzycy w przyszłości. Analiza warstwowa sugeruje istotny związek między granicznymi wartościami glikemii

oraz występowaniem choroby Alzheimera tylko wśród osób niebędących nosicielami alleli APOE  $\epsilon 4$ . Obserwowano interakcję między granicznymi wartościami glikemii i wysokimi wartościami ciśnienia skurczowego a ryzykiem choroby Alzheimera ( $p = 0,04$ ). Na podstawie powyższych wyników autorzy wnioskują, że graniczne wartości glikemii wiążą się ze zwiększonym ryzykiem rozwoju choroby Alzheimera; efekt ryzyka jest niezależny od rozwoju cukrzycy w przyszłości. Może istnieć interakcja między granicznymi wartościami glikemii a wysokim nadciśnieniem skurczowym, zwiększająca ryzyko rozwoju choroby Alzheimera.

Słowa kluczowe: graniczna glikemia, cukrzyca, demencja, choroba Alzheimera

## ABSTRACT

To verify the hypothesis that borderline diabetes may increase the risk of dementia and Alzheimer's disease, a community-based cohort of 1,173 dementia- and diabetes-free individuals aged  $\geq 75$  years was longitudinally examined three times to detect patients with dementia and Alzheimer's disease (*Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Revised Third Edition* criteria). Borderline diabetes was defined as a random plasma glucose level of 7.8–11.0 mmol/l. Data were analyzed using Cox proportional hazards models. During the 9-year follow-up, 397 subjects developed dementia, including 307 Alzheimer's cases. At baseline, 47 subjects were identified with borderline diabetes. Borderline diabetes was associated with adjusted hazard ratios (95% CIs)

Adres do korespondencji: Weili Xu, MD  
Aging Research Center, Gävlegatan 16  
S-113 30 Stockholm, Sweden  
e-mail: weili.xu@ki.se

*Diabetologia Praktyczna* 2007, tom 8, 5, 178–185  
Copyright © 2007 by the *American Diabetes Association*  
Tłumaczenie: dr med. Anna Korzon-Burakowska  
Wydanie polskie: VM Group, Grupa Via Medica

of 1.67 (1.04–2.67) for dementia and 1.77 (1.06–2.97) for Alzheimer’s disease; the significant associations were present after additional adjustment for future development of diabetes. Stratified analysis suggested a significant association between borderline diabetes and Alzheimer’s disease only among noncarriers of *APOE*  $\epsilon$ 4 allele. There was an interaction between borderline diabetes and severe systolic hypertension on the risk of Alzheimer’s disease ( $p = 0.04$ ). We conclude that borderline diabetes is associated with increased risks of dementia and Alzheimer’s disease; the risk effect is independent of the future development of diabetes. Borderline diabetes may interact with severe systolic hypertension to multiply the risk of Alzheimer’s disease.

**Key words:** borderline diabetes, dementia, Alzheimer’s disease

## Wstęp

W badaniach prowadzonych w różnych populacjach systematycznie wykazywano istnienie związku między cukrzycą a zaburzeniami funkcji poznawczych lub demencją [1–12], ale związek cukrzycy z demencją o charakterze choroby Alzheimera pozostaje dyskusyjny. Już we wcześniejszych badaniach [10] wykazano, że cukrzyca zwiększa ryzyko demencji, zwłaszcza na tle naczyniowym. U większości chorych na cukrzycę stwierdza się insulinooporność i wiąże się ona z kompensacyjną hiperinsulinemią, która stanowi jeden z sugerowanych mechanizmów tłumaczących zwiększone ryzyko choroby Alzheimera u osób z cukrzycą [13]. W badaniu *Honolulu-Asia Aging Study* [14] wykazano, że wpływ wysokich wartości insulinemii na ryzyko demencji nie zależy od cukrzycy i glikemii. Z pogorszeniem funkcji poznawczych wiązano również występowanie zespołu metabolicznego, na który składa się wiele wzajemnie powiązanych metabolicznych czynników ryzyka, takich jak cukrzyca, otyłość oraz nadciśnienie tętnicze [15].

Jako graniczną glikemię określa się stan zaburzonej gospodarki węglowodanowej, w którym wartości glikemii są wyższe od prawidłowych, ale nie spełniają kryteriów rozpoznania cukrzycy [16]. U osób z granicznymi wartościami glikemii istnieje ryzyko rozwoju cukrzycy typu 2 [17]. Częstość występowania granicznej glikemii wynosi około 4–7% w populacji osób w wieku 65 lat lub starszych [18, 19]. Stwierdzono, że występowanie granicznej glikemii wiąże się z deficytami w zakresie funkcji poznawczych. W badaniach populacyjnych wykazano nie-

korzystny wpływ zaburzeń regulacji glukozy na funkcje poznawcze [19–21]. W przedstawianym badaniu autorzy starali się: zbadać związek między granicznymi wartościami glikemii a ryzykiem rozwoju demencji i choroby Alzheimera, ocenić ten efekt niezależnie od ryzyka rozwoju cukrzycy w przyszłości, określić jej łączny wpływ na ryzyko demencji z dwoma innymi składowymi zespołu metabolicznego (nadciśnienie tętnicze i otyłość) poprzez analizę danych z 9-letniego okresu obserwacji badanej populacji składającej się z osób dorosłych w starszym wieku.

## Plan badania i metody

Badana populacja wywodziła się z *Kungsholmen Project*, kohortowego badania dotyczącego starzenia się i demencji, które szczegółowo opisano w innym miejscu [22, 23]. W skrócie: do udziału w badaniu zaproszono wszystkie osoby zamieszkujące Kungsholmen (dzielnicę Sztokholmu), którzy w dniu 1 października 1987 roku mieli przynajmniej 75 lat. Na początku badania (1987–1989) wdrożono dwuczęściowy sondaż składający się z fazy przesiewowej oraz części klinicznej. Faza przesiewowa obejmowała wywiad dotyczący zdrowia oraz badanie oceniające stan funkcji poznawczych (MMSE, *Mini Mental State Examination*) u wszystkich 1810 uczestników badania. W części klinicznej wszystkie osoby z pozytywnym wynikiem części przesiewowej (MMSE  $\leq 23$ ), jak również wybrana losowo grupa pacjentów, podzielona zależnie od wieku i płci, z negatywnym wynikiem (MMSE  $> 23$ ) zostały zaproszone do poddania się kompleksowemu badaniu przedmiotowemu, psychiatrycznemu oraz neurologicznemu, które zazwyczaj przeprowadzano w ośrodku zdrowia. W trakcie trwania części klinicznej 10 pacjentów odmówiło udziału, a u 225 stwierdzono obecność demencji zgodnie z *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders* (wyd. III poprawione) [24]. Tak więc u 1475 z 1810 osób na początku badania wykluczono obecność demencji. Z tej liczby u 2 pacjentów rozpoznano zaburzenia intelektualne, a 172 albo odmówiło udziału w pierwszym badaniu w okresie obserwacji, albo się przeprowadziło; dodatkowo 128 osób wykluczono z badania z powodu rozpoznania cukrzycy (tj. cukrzyca w wywiadzie, stosowanie leków przeciw cukrzycowych lub przygodna wartość glikemii  $\geq 11,0$  mmol/l) [10] lub z powodu braku informacji o wartości glikemii na początku badania. Tak więc analizie poddano dane pochodzące od 1173 osób.

W czasie pierwszego okresu obserwacji u 914 osób przeprowadzono badanie kliniczne i u 738 wykluczono demencję. Spośród tych osób 536 wzięło udział w kolejnym badaniu (1994–1996), a 41 od-

mówiło dalszego udziału. W trzecim okresie obserwacyjnym (1997–1998) 306 z 435 osób bez demencji w czasie, gdy przeprowadzono drugie badanie, poddano ocenie w kierunku występowania demencji i 30 osób nie ukończyło badania z powodu odmowy lub przeprowadzki. Dostępne były dokumentacja medyczna i akty zgonu wszystkich, którzy zmarli w czasie pierwszego (n = 259), drugiego (n = 161) oraz trzeciego (n = 99) okresu obserwacji.

Świadomą zgodę uzyskano od wszystkich uczestników badania lub ich opiekunów, jeśli u pacjentów występowały zaburzenia funkcji poznawczych. Wszystkie fazy badania uzyskały aprobatę Komisji Etyki w *Karolinska Institutet*.

### Gromadzenie danych na początku badania

Na początku badania przeszkolone pielęgniarki, wykorzystując standaryzowane protokoły, zbierały od uczestników badania dane dotyczące wieku, płci oraz wykształcenia [22, 23]. Funkcje poznawcze oceniano na podstawie MMSE. Pacjentów ważono i mierzono w lekkim ubraniu, bez butów. Wskaźnik masy ciała (BMI, *body mass index*) obliczano według wzoru: waga w kilogramach podzielona przez wzrost w metrach podniesiony do kwadratu. Pielęgniarki mierzyły wartość ciśnienia tętniczego (tj. skurczowe – I faza Korotkowa, rozkurczowe – II faza Korotkowa). Pacjenci pozostawali w pozycji siedzącej, a ciśnienie mierzono po co najmniej 5-minutowym odpoczynku. Informacje na temat cukrzycy (ICD-8 i ICD-9, kod 250), chorób serca (ICD-8 i ICD-9, kody 410–414, 427 i 428) oraz udarów mózgu (ICD-8 i ICD-9, kody 430–438) uzyskiwano z komputerowego rejestru chorych hospitalizowanych, który obejmuje wszystkie przyjęcia do szpitala w obszarze Sztokholmu od 1969 roku [25]. Dane dotyczące leków przyjmowanych w okresie 2 tygodni poprzedzających przeprowadzenie początkowego wywiadu uzyskano od chorych oraz zweryfikowano na podstawie danych z recept, a także zawartości pojemników na leki. Preparaty zadowolano zgodnie z wybranym systemem klasyfikacji (*Anatomical Therapeutic and Chemical Classification System*) [26]. Jako leki hipotensyjne kwalifikowano wszystkie preparaty potencjalnie stosowane w celu obniżenia ciśnienia (kody C02, C03 i C07 w *Anatomical, Therapeutic and Chemical Classification System*). DNA przygotowano z próbek krwi obwodowej pobranych na początku badania, a allele APOE określono za pomocą standardowych procedur.

### Definicja granicznych wartości glikemii

Próbki krwi pobrano na początku badania, a poziom glikemii oznaczono za pomocą metody

z oksydazą glukozy. Graniczne wartości glikemii określano jako wartość glikemii przygodnej większa lub równa 7,8 mmol/l i mniejsza bądź równa 11,0 mmol/l [27, 28].

### Rozpoznanie demencji i choroby Alzheimera

Przy okazji każdej wizyty w okresie obserwacji wszystkich chorych poddawano kompleksowym badaniom klinicznym oraz wykonywano u nich testy funkcji poznawczych [22, 23]. Funkcje poznawcze badano za pomocą pytań dotyczących powszechnie znanych faktów oraz informacji osobistych z przeszłości (pamięć semantyczna i epizodyczna), nazywania obiektów, a także rozumienia poleceń i stwierdzeń (język), rozwiązywania problemów i interpretacji przysłów (myślenie abstrakcyjne) oraz zadań dotyczących liczenia i rozwiązywania problemów z zakresu matematyki (liczenie). Demencję rozpoznawano poprzez ocenę kliniczną na podstawie kryteriów *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders* (wyd. III poprawione), w których stosowano 3-stopniową procedurę poddaną uprzednio walidacji, jak opisano to wcześniej [29]. W skrócie: dwóch badających lekarzy stawiało niezależnie wstępną diagnozę, a jeśli nie była ona podobna, zasięmano trzeciej opinii. Rozpoznanie choroby Alzheimera było zgodne z międzynarodowymi kryteriami dla prawdopodobnej choroby Alzheimera [30]. Do rozpoznania były konieczne: stopniowy początek, postępujący przebieg oraz brak innych specyficznych przyczyn demencji. W przypadku pacjentów, którzy zmarli między wizytami, rozpoznanie demencji stawiało dwóch lekarzy, wykorzystując dokładną analizę historii choroby oraz aktów zgonu.

### Analiza statystyczna

Wyjściowe parametry dotyczące osób z granicznymi wartościami glikemii i bez tych wartości porównywano za pomocą za pomocą testu  $\chi^2$  dla zmiennych kategoriycznych oraz testu *t* dla zmiennych ciągłych. Wskaźnik zapadalności obliczono jako liczbę zdarzeń występujących w czasie całego okresu obserwacji podzieloną przez liczbę osobolat okresu obserwacji. Model proporcjonalnego ryzyka Coxa zastosowano w celu oszacowania ryzyka zdarzenia (HR, *hazard ratio*) i 95-procentowego przedziału ufności (CI, *confidence interval*) dla choroby Alzheimera. Dla osób bez demencji czas obserwacji obliczono jako okres od początkowego wywiadu do ostatniego badania lub zgonu. U pacjentów z demencją okres obserwacji oszacowano jako cały okres bez demencji plus połowa okresu, w czasie którego doszło do rozwoju zaburzenia [25]. Założenie proporcjonalnego

ryzyka potwierdzono za pomocą testów opartych na resztach Schonefelda (*Schonefeld residuals*), który wykazał, że w okresie obserwacji ryzyko było proporcjonalne między grupami uczestników badania z granicznymi wartościami glikemii i bez tych wartości. Łączny efekt obu czynników oceniano poprzez stworzenie fikcyjnych zmiennych na podstawie łącznego narażenia na oba czynniki. Autorzy zbadali statystyczną interakcję poprzez włączenie niezależnych zmiennych i iloczynu wektorowego do tego samego modelu. Wiek, płeć, wykształcenie, wyjściowy wynik MMSE, BMI oraz czynniki naczyniowe (tj. schorzenia serca, udar mózgu, stosowanie leków hipotensyjnych i ciśnienie tętnicze) uznano za potencjalne czynniki zakłócające, ponieważ występowanie granicznych wartości glikemii wiąże się ze zwiększoną śmiertelnością [31] i możliwe, że występowanie demencji było nieoszacowane u osób, które zmarły, dlatego skorygowano dane przeżycia w okresie obserwacji. Rozwój cukrzycy w okresie obserwacji i jej interakcję z granicznymi wartościami glikemii również uwzględniono w modelu. Wszystkie przypadki demencji, choroby Alzheimera oraz zgony zakwalifikowane jako osobne zdarzenia końcowe w analizie regresji Coxa.

## Wyniki

Na początku badania graniczne wartości glikemii stwierdzono u 47 (4,0%) spośród 1173 pacjentów

bez cukrzycy i demencji. Częstość występowania przypadków granicznej glikemii wynosiła 4,2% u kobiet i 3,4% u mężczyzn ( $\chi^2 = 0,34$ ;  $p > 0,50$ ). U osób z granicznymi wartościami glikemii istniało większe prawdopodobieństwo niższego wyniku MMSE i wyższego ciśnienia tętniczego niż u badanych z prawidłowym stężeniem glukozy we krwi, ale obie grupy nie różniły się istotnie między sobą pod względem wieku, płci, wykształcenia, obecności choroby serca, udaru mózgu, stosowania leków hipotensyjnych, występowania alleli APOE  $\epsilon 4$  lub BMI (tab. 1).

W okresie 9 lat obserwacji obejmującym ogółem 6076 osobolat (średnio dla osoby 5,0 lat, maksymalnie 10 lat) u 397 osób stwierdzono demencję, łącznie z 307 przypadkami choroby Alzheimera. Jak przedstawiono w tabeli 2, u osób z granicznymi wartościami glikemii obserwowano wyższą zachorowalność na demencję i chorobę Alzheimera. Związany z granicznymi wartościami glikemii hazard względny (HR, *hazard ratio*) wynosił 1,61 (95% CI: 1,02–2,58) dla demencji i 1,68 (1,03–2,86) dla choroby Alzheimera po skorygowaniu względem wieku, płci i wykształcenia. Dalsza analiza regresji Coxa sugerowała, że związek między granicznymi wartościami glikemii oraz zwiększonym ryzykiem demencji i choroby Alzheimera istniał niezależnie od wielu czynników zakłócających (tab. 2). Autorzy powtórzyli analizę u osób, które przeżyły do czasu, gdy oceniono ich

Tabela 1. Dane badanej populacji na początku badania w zależności od występowania granicznych wartości glikemii

Parametry	Graniczne wartości glikemii		
	Tak	Nie	p
n	47	1126	
Wiek (lata)	82,1 ± 5,4	81,4 ± 4,9	0,298
Płeć żeńska	37 (79,1)	844 (75,0)	0,558
Wykształcenie (edukacja ≥ 8 lat)	19 (40,4)	471 (41,8)	0,848
Wynik MMSE*	25,9 ± 2,3	26,7 ± 2,7	0,049
Choroba serca	6 (12,8)	171 (15,2)	0,835
Udar mózgu	2 (4,3)	134 (11,9)	0,109
Ciśnienie skurczowe [mm Hg]**	155,5 ± 21,2	152,0 ± 18,6	0,263
Ciśnienie rozkurczowe [mm Hg]**	81,4 ± 10,8	76,3 ± 9,7	0,002
Stosowanie leków hipotensyjnych	20 (42,6)	488 (43,3)	0,915
APOE $\epsilon 4$ **	6 (18,8)	257 (29,5)	0,190
Wskaźnik masy ciała [kg/m <sup>2</sup> ]			
< 25	29 (61,7)	664 (59,0)	
25–29,99	11 (23,4)	272 (24,2)	
≥ 30	2 (4,3)	52 (4,6)	0,981

Dane stanowią n (%) lub średnie ± SD\*; wyniki MMSE wahały się od 0 (najgorszy) do 30 (najlepszy)\*\*; liczba pacjentów, u których brakowało danych, wynosiła 269 dla genotypu APOE (14 z granicznymi wartościami glikemii), 143 dla BMI (7 z granicznymi wartościami glikemii) i 21 dla ciśnienia tętniczego krwi (1 z granicznymi wartościami glikemii)

Tabela 2. Nieskorygowane współczynniki zachorowalności i skorygowane HR demencji i choroby Alzheimera w relacji do granicznych wartości glikemii

	Przypadki	Zachorowalność (na 100 osobolat)	Skorygowane HR*	HR bez dodatkowych korekt**
Demencja				
Graniczne glikemie				
Nie	378	64,4	1,00 (ref.)	1,00 (ref.)
Tak	19	90,0	1,67 (1,04–2,67)	1,77 (1,02–3,12)
Choroba Alzheimera				
Graniczne glikemie				
Nie	291	52,5	1,00 (ref.)	1,00 (ref.)
Tak	16	82,3	1,77 (1,06–2,97)	1,98 (1,12–3,50)

HR (*hazard ratio*) — hazard względny. Dane stanowią n lub HR (95% CI); \*HR i 95% CI oszacowane po skorygowaniu względem wieku, płci, wykształcenia, stanu przeżycia, wyjściowego wyniku MMSE, udaru mózgu, choroby serca, skurczowego ciśnienia tętniczego, stosowania leków hipotensyjnych i BMI; \*\*zmienna wskazująca rozwój cukrzycy w okresie obserwacji i jej interakcja z granicznymi wartościami glikemii zostały uwzględnione w modelu oprócz wszystkich współzmiennych w modelu skorygowanym względem wielu czynników

stan pod względem demencji (n = 653; 348 przypadków demencji i 281 przypadków choroby Alzheimera). Podobne wyniki uzyskano po skorygowaniu względem potencjalnych czynników zakłócających; związane z granicznymi wartościami glikemii HR wynosiły 2,02 (95% CI: 1,23–3,34) dla demencji i 2,23 (1,32–3,67) dla choroby Alzheimera.

Autorzy zbadali łączny wpływ granicznych wartości glikemii i ciężkiego nadciśnienia tętniczego ( $\geq 180$  mm Hg) [32]. Graniczne wartości glikemii w połączeniu z ciężkim nadciśnieniem tętniczym istotnie zwiększały ryzyko demencji i choroby Alzheimera (tab. 3). Skorygowane HR odnoszące się do interakcji granicznych glikemii w zależności od poważnego

Tabela 3. Skorygowany hazard względny (HR) demencji i choroby Alzheimera dla łącznego wpływu granicznych glikemii, ciśnienia tętniczego, wskaźnika masy ciała oraz alleli APOE  $\epsilon 4$ 

Łączny stan narażenia		Graniczne glikemie w grupie ryzyka (n)	Demencja*	Choroba Alzheimera*
Skurczowe ciśnienie tętnicze [mm Hg]*				
< 180	Nie	899	1,00 (ref.)	1,00 (ref.)
< 180	Tak	38	1,54 (0,93–2,58)	1,63 (0,94–2,82)
$\geq 180$	Nie	207	1,00 (0,74–1,34)	0,98 (0,70–1,38)
$\geq 180$	Tak	8	4,41 (1,08–17,99)	6,27 (1,53–25,80)
Wskaźnik masy ciała $\geq 30$ [kg/m <sup>2</sup> ]*				
Nie	Nie	1079	1,00 (ref.)	1,00 (ref.)
Nie	Tak	40	1,52 (0,91–2,53)	1,57 (0,89–2,79)
Tak	Nie	52	1,00 (0,58–1,73)	1,15 (0,64–2,08)
Tak	Tak	2	1,62 (0,23–11,69)	1,75 (0,24–12,68)
APOE $\epsilon 4$ **				
Nie	Nie	623	1,00 (ref.)	1,00 (ref.)
Nie	Tak	18	2,28 (1,31–3,98)	2,52 (1,35–4,70)
Tak	Nie	257	1,41 (1,11–1,80)	1,56 (1,19–2,05)
Tak	Tak	6	0,60 (0,08–4,32)	0,86 (0,12–6,21)

Dane stanowią HR (95% CI), chyba że zaznaczono inaczej; \*HR i 95% CI oszacowane ze skorygowaniem względem wieku, płci, edukacji, przeżycia w okresie obserwacji, wyjściowego wyniku MMSE, udaru mózgu, choroby serca, rozkurczowego ciśnienia tętniczego, stosowania leków hipotensyjnych oraz, jeśli było to wskazane, rozkurczowego ciśnienia tętniczego i BMI. Wyników pomiarów ciśnienia brakowało u 21 osób, danych dotyczących BMI u 143 osób, a danych na temat genotypu APOE nie było u 269 uczestników badania

nadciśnienia tętniczego wynosiły 3,77 (95% CI: 0,84–16,91;  $p = 0,08$ ) dla demencji i 4,89 (1,07–22,42;  $p = 0,04$ ) dla choroby Alzheimera. Autorzy przeprowadzili również warstwową analizę dla granicznych wartości glikemii i APOE  $\epsilon 4$ . Wśród osób niebędących nosicielami APOE  $\epsilon 4$  graniczne wartości glikemii były w istotny sposób związane ze zwiększonym ryzykiem choroby Alzheimera, natomiast u nosicieli graniczne glikemie wiązały się ze zwiększonym ryzykiem demencji. Jednak tylko kilku chorych z granicznymi wartościami glikemii było nosicielami APOE  $\epsilon 4$  w chwili rozpoczęcia badania. Nie stwierdzono statystycznej interakcji glikemii granicznej z APOE  $\epsilon 4$ . Nie wykazano również łącznego wpływu z otyłością ( $BMI \geq 30 \text{ kg/m}^2$ ) na ryzyko demencji i choroby Alzheimera.

W okresie 9-letniej obserwacji cukrzyca rozwinęła się u 17% osób z graniczną glikemią i u 1,1% osób z prawidłowymi wartościami glikemii ( $\chi^2 = 68,5$ ;  $p < 0,001$ ). Spośród 47 uczestników badania z granicznymi wartościami glikemii 22 zmarły. Wieloczynnikowo skorygowana analiza regresji Coxa, wykazała że występowanie granicznych wartości glikemii wiązało się istotnie z podwyższoną śmiertelnością (HR 1,48; 95%CI: 1,06–2,06). Uzyskane wyniki świadczyły o tym, że analizując związek między występowaniem granicznych wartości glikemii a rozwojem demencji oraz choroby Alzheimera, należy skorygować dane pod względem potencjalnych czynników zakłócających, wpływających na przeżywalność chorych oraz na rozwój cukrzycy.

## Dyskusja

Wyniki tego obserwacyjnego badania populacji dorosłych w starszym wieku sugerują, że graniczne wartości glikemii powodują częste występowanie choroby Alzheimera i demencji, a wpływ podwyższonej glikemii na demencję i chorobę Alzheimera jest niezależny od tego, czy w przyszłości u chorego rozwinię się cukrzyca, czy też nie. Przypuszczalnie sumują się wpływ granicznych wartości glikemii i ciężkiego nadciśnienia tętniczego (tj.  $\geq 180 \text{ mm Hg}$ ) na chorobę Alzheimera.

Wystąpienie cukrzycy poprzedzają zaburzenia regulacji glukozy, które mogą trwać przez wiele lat, zanim dojdzie do ich klinicznego ujawnienia się [33]. Dane uzyskane przez autorów wskazują, że podczas 9-letniego okresu obserwacji zachorowalność na cukrzycę u osób z granicznymi wartościami glikemii jest znacznie wyższa w porównaniu z badanymi z prawidłowymi wartościami glikemii. Wyniki badań klinicznych i przekrojowych sugerują, że zaburzenia tolerancji glikemii wiążą się z zaburzeniami funkcji poznawczych [20, 21, 34]. W badaniach prospektywnych

wykazano, że występowanie stanu przedcukrzycowego zwiększało ryzyko rozwoju zaburzeń funkcji poznawczych u kobiet w starszym wieku [19]. Nie było dotychczas prospektywnego, kohortowego badania, które oceniałoby związek między występowaniem granicznych glikemii a ryzykiem demencji. W niniejszej pracy stwierdzono, że obecność granicznych glikemii wiązała się z około 70-procentowym zwiększeniem ryzyka rozwoju demencji albo choroby Alzheimera po skontrolowaniu względem najważniejszych czynników zakłócających. Wcześniej stwierdzono, że cukrzyca wiąże się ze zwiększeniem ryzyka wystąpienia demencji oraz demencji na tle naczyniowym, niezależnie od innych schorzeń na tym tle oraz z marginalnym wyższym ryzykiem rozwoju choroby Alzheimera [10]. Teraz było możliwe rozszerzenie obserwacji i wykazanie, że występowanie granicznych wartości glikemii wiąże się z chorobą Alzheimera.

Wiadomo, że cukrzyca zwiększa ryzyko schorzeń naczyniowych, które stanowią jeden z elementów rozpoznania demencji na tle naczyniowym. Dlatego nie dziwi fakt, że zwiększone ryzyko demencji na tle naczyniowym wiąże się z cukrzycą. Prawdopodobne jest, że u chorych na cukrzycę lekarze są bardziej skłonni do rozpoznawania demencji na tle naczyniowym niż choroby Alzheimera. Jednak w przedstawianym badaniu jest mało prawdopodobne, aby graniczne wartości glikemii odgrywały rolę w rozpoznaniu demencji, ponieważ ani badający uczestników badania lekarze, ani sami pacjenci nie wiedzieli o istnieniu tych zaburzeń w chwili, gdy rozpoznawano demencję.

Graniczne wartości glikemii mogą wpływać poprzez wiele mechanizmów na powstanie i progresję zmian powodujących demencję [35]. Po pierwsze, podwyższone wartości glikemii mogą mieć bezpośredni, niekorzystny wpływ na śródbłonek naczyń lub blaszki miażdżycowe. Zaburzenia regulacji glikemii mogą się rozwinąć wśród innych czynników ryzyka, takich jak otyłość, insulinooporność, dyslipidemia oraz nadciśnienie tętnicze. Te czynniki składają się na zespół metaboliczny, który uważa się za predyktor schorzeń naczyniowych mózgu, udaru niedokrwiennego oraz przyspieszenia zaburzeń funkcji poznawczych i demencji [11, 15, 36, 37]. Po drugie, toksyczny wpływ wyższych wartości glikemii może prowadzić do powolnie postępujących czynnościowych i strukturalnych zaburzeń mózgu. U gryzoni z przewlekłą hiperglikemią stwierdzono pogorszenie funkcji poznawczych i zaburzenia plastyczności synaps [38]. Ten proces mógłby mieć bezpośredni wpływ na tkankę mózgową, ale może również pro-

wadzić do zmian w małych naczyniach. Zależny od glukozy wpływ na funkcje poznawcze i strukturę mózgu można nazwać „przyspieszonym procesem starzenia się mózgu” [35, 37]. Po trzecie, zaburzenia regulacji glukozy można wiązać z nieprawidłowościami metabolizmu amyloidu oraz przez zmiany insuliny i jej receptora w mózgu oraz poprzez tworzenie zaawansowanych produktów glikacji [39]. Insulina prawdopodobnie stymuluje wydzielanie amyloidu  $\beta$  i hamuje pozakomórkową degradację amyloidu  $\beta$ , ponieważ konkurencyjnie wiąże się do enzymu degradującego glukozę.

Autorzy ocenili łączny wpływ granicznych glikemii oraz innych czynników naczyniowych i genetycznych. Po pierwsze, sumuje się wpływ granicznych wartości glikemii i ciężkiego nadciśnienia ( $\geq 180$  mm Hg) na ryzyko rozwoju choroby Alzheimera. Obserwacja ta jest zgodna z wcześniejszymi wynikami [10, 40] wykazującymi, że jednoczesne występowanie nadciśnienia tętniczego oraz cukrzycy typu 2 nasilało zaburzenia funkcji poznawczych i u takich pacjentów ryzyko wystąpienia choroby Alzheimera było znacznie większe. Z kolei w badaniu obejmującym osoby pozostające pod opieką ubezpieczalni *Medicare* w wieku co najmniej 65 lat stwierdzono, że chorzy na cukrzycę wśród osób z nadciśnieniem tętniczym cechowali się mniejszym ryzykiem wystąpienia choroby Alzheimera [12]. Jednak w tej pracy nadciśnienie tętnicze definiowano jako ciśnienie skurczowe większe lub równe 140 mm Hg lub rozkurczowe co najmniej 90 mm Hg albo stosowanie leków hipotensyjnych. Po drugie, graniczne wartości glikemii oraz otyłość ( $BMI \geq 30$  kg/m<sup>2</sup>) nie wykazywały łącznego wpływu na ryzyko demencji w badanej przez autorów populacji osób w podeszłym wieku. Po trzecie, autorzy stwierdzili że wśród osób niebędących nosicielami APOE  $\epsilon 4$  graniczne wartości glikemii prowadziły do zwiększenia ryzyka wystąpienia choroby Alzheimera. Obserwacja ta potwierdza ostatnie doniesienia, zgodnie z którymi związek między cukrzycą a zachorowaniem na chorobę Alzheimera dotyczył tylko osób APOE  $\epsilon 4$ -negatywnych [41]. Można to tłumaczyć faktem, że siła związku między APOE  $\epsilon 4$  a chorobą Alzheimera zmniejsza się wraz z wiekiem [42, 43], a APOE  $\epsilon 4$  wiąże się także ze zwiększoną śmiertelnością [44]. Tak więc jest prawdopodobne, że osoby z allelem  $\epsilon 4$  albo zmarły, albo zdiagnozowano u nich demencję i obserwowany związek między granicznymi wartościami glikemii a chorobą Alzheimera wśród osób niebędących nosicielami APOE  $\epsilon 4$  może się łączyć z selektywnym przeżyciem [45]. Ponadto u nosicieli alleli  $\epsilon 4$  rozwija się w ciągu życia dostateczna liczba patologii związanych z chorobą Alzheimera, aby ujawniły się

objawy demencji, natomiast u osób bez alleli  $\epsilon 4$  konieczne są inne czynniki, takie jak cukrzyca, aby ujawniła się demencja [46]. Osoby z chorobą Alzheimera i APOE  $\epsilon 4$  mają zwykle prawidłowe wartości glikemii i insulinemii, a u chorych bez APOE  $\epsilon 4$  częściej obserwuje się wyższe wartości glikemii i insulinemii [47]. Moc statystyczna tych analiz była jednak ograniczona ze względu na niewielką liczbę osób które miały cukrzycę, poważne nadciśnienie tętnicze, były otyłe ( $BMI \geq 30$  kg/m<sup>2</sup>) lub były nosicielami APOE  $\epsilon 4$  na początku okresu obserwacji.

Głównymi zaletami badania autorów są stosunkowo długi czas obserwacji dużej grupy osobników oraz pełna ocena w celu postawienia diagnozy demencji lub choroby Alzheimera. Należy jednak wspomnieć o kilku ograniczeniach opisywanej pracy. Po pierwsze, autorzy definiowali graniczne wartości glikemii na podstawie przygodnych wartości stężenia glukozy we krwi, co może powodować osłabienie obserwowanych związków [27]. Po drugie, autorzy analizowali tylko graniczne wartości glikemii na początku badania w odniesieniu do demencji. U niektórych uczestników badania graniczne wartości glikemii wystąpiły już w okresie trwania badania, co prowadziło do niedoszacowania związku między ryzykiem demencji a granicznymi wartościami glikemii. Po trzecie, ponieważ zdefiniowana populacja w prezentowanym badaniu składała się z osób w wieku co najmniej 75 lat w chwili rozpoczęcia próby, należy zachować ostrożność, przenosząc uzyskane wyniki badań na młodszą populację. Po czwarte, autorzy nie byli w stanie ocenić wpływu insulinoporności *per se* na demencję, ponieważ w swoim badaniu nie mierzyli insulinemii.

Podsumowując, najważniejsza obserwacja, że graniczne wartości glikemii wiążą się ze zwiększonym ryzykiem rozwoju demencji i choroby Alzheimera, potwierdza pogląd, iż zaburzenia regulacji glikemii mogą prowadzić do rozwoju demencji, łącznie z chorobą Alzheimera. Te wnioski mają implikacje dla zdrowia publicznego, ponieważ w poprzednich badaniach [33, 48] wykazano, że we wczesnych stadiach cukrzycę można skorygować poprzez zmianę stylu życia. Obserwacje autorów podkreślają również znaczenie wczesnego wykrywania granicznie podwyższonych wartości glikemii w celu skutecznej prewencji zarówno demencji, jak i choroby Alzheimera.

## PIŚMIENNICTWO

1. Wahlin A., Nilsson E., Fastbom J. Cognitive performance in very old diabetic persons: the impact of semantic structure, preclinical dementia, and impending death. *Neuropsychology* 2002; 16: 208–216.

2. Nilsson E., Fastbom J., Wahlin A. Cognitive functioning in a populationbased sample of very old non-demented and non-depressed persons: the impact of diabetes. *Arch. Gerontol. Geriatr.* 2002; 35: 95–105.
3. Ott A., Stolk R.P., van Harskamp F., Pols H.A., Hofman A., Breteler M.M. Diabetes mellitus and the risk of dementia: the Rotterdam Study. *Neurology* 1999; 53: 1937–1942.
4. Hassing L.B., Johansson B., Nilsson S.E. i wsp. 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.
5. MacKnight C., Rockwood K., Awalt E., McDowell I. 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.
6. Peila R., Rodriguez B.L., Launer 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. Schnaider Beerl M., Goldbourt U., Silverman J.M. i wsp. Diabetes mellitus in midlife and the risk of dementia three decades later. *Neurology* 2004; 63: 1902–1907.
8. Arvanitakis Z., Wilson R.S., Bienias J.L., Evans D.A., Bennett D.A. Diabetes mellitus and risk of Alzheimer disease and decline in cognitive function. *Arch. Neurol.* 2004; 61: 661–666.
9. Luchsinger J.A., Tang M.X., Shea S., Mayeux R. Hyperinsulinemia and risk of Alzheimer disease. *Neurology* 2004; 63: 1187–1192.
10. Xu W.L., Qiu C.X., 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: 1181–1186.
11. Whitmer R.A., Sidney S., Selby J., Johnston S.C., Yaffe K. Midlife cardiovascular risk factors and risk of dementia in late life. *Neurology* 2005; 64: 277–281.
12. Luchsinger J.A., Reitz C., Honig L.S., Tang M.X., Shea S., Mayeux R. Aggregation of vascular risk factors and risk of incident Alzheimer disease. *Neurology* 2005; 65: 545–551.
13. Qiu W.Q., Folstein M.F. Insulin, insulin-degrading enzyme and amyloid-beta peptide in Alzheimer's disease: review and hypothesis. *Neurobiol. Aging* 2006; 27: 190–198.
14. Peila R., Rodriguez B.L., White L.R., Launer L.J. Fasting insulin and incident dementia in an elderly population of Japanese-American men. *Neurology* 2004; 63: 228–233.
15. Yaffe K., Kanaya A., Lindquist K. i wsp. The metabolic syndrome, inflammation, and risk of cognitive decline. *JAMA* 2004; 292: 2237–2242.
16. Awad N., Gagnon M., Messier C. The relationship between impaired glucose tolerance, type 2 diabetes, and cognitive function. *J. Clin. Exp. Neuropsychol.* 2004; 26: 1044–1080.
17. Hara H., Egusa G., Yamakido M. Incidence of non-insulin-dependent diabetes mellitus and its risk factors in Japanese-Americans living in Hawaii and Los Angeles. *Diabet. Med.* 1996; 13: S133–S142.
18. Harris M.L., Flegal K.M., Cowie C.C. i wsp. Prevalence of diabetes, impaired fasting glucose, and impaired glucose tolerance in US adults: the Third National Health and Nutrition Examination Survey, 1988–1994. *Diabetes Care* 1998; 21: 518–524.
19. Yaffe K., Blackwell T., Kanaya A.M., Davidowitz N., Barrett-Connor E., Krueger K. Diabetes, impaired fasting glucose, and development of cognitive impairment in older women. *Neurology* 2004; 63: 658–663.
20. Lindeman R.D., Romero L.J., LaRue A. i wsp. A biethnic community survey of cognition in participants with type 2 diabetes, impaired glucose tolerance, and normal glucose tolerance: the New Mexico Elder Health Survey. *Diabetes Care* 2001; 24: 1567–1572.
21. Vanhanen M., Koivisto K., Kuusisto J. i wsp. Cognitive function in an elderly population with persistent impaired glucose tolerance. *Diabetes Care* 1998; 21: 398–402.
22. Fratiglioni L., Viitanen M., Backman L., Sandman P.O., Winblad B. Occurrence of dementia in advanced age: the study design of the Kungsholmen Project. *Neuroepidemiology* 1992; 11 (supl. 1): 29–36.
23. Fratiglioni L., Viitanen M., von Strauss E., Tontodonati V., Herlitz A., Winblad B. Very old women at highest risk of dementia and Alzheimer's disease: incidence data from the Kungsholmen Project, Stockholm. *Neurology* 1997; 48: 132–138.
24. American Psychiatric Association: Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 3rd ed.-Revised (DSM III R). American Psychiatric Association. DC, Washington 1987.
25. Qiu C.X., Winblad B., Marengoni A., Klarin I., Fastbom J., Fratiglioni L. Heart failure and risk of dementia and Alzheimer disease: a population-based cohort study. *Arch. Intern. Med.* 2006; 166: 1003–1008.
26. Nordic Council on Medicines: Guidelines for ATC Classification. Uppsala, Sweden, Nordic Council on Medicines 1985 (NLN publ. no. 16).
27. Simmons D., Thompson C.F., Engelgau M.M. Controlling the diabetes epidemic: how should we screen for undiagnosed diabetes and dysglycaemia? *Diabet. Med.* 2005; 22: 207–212.
28. World Health Organization: Definition, Diabetes and Classification of Diabetes Mellitus ND ITS Complications. Geneva, World Health Org. 1999.
29. Fratiglioni L., Grut M., Forsell Y., Viitanen M., Winblad B. Clinical diagnosis of Alzheimer's disease and other dementias in a population survey: agreement and causes of disagreement in applying Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders. Revised. Wyd. 3. Criteria. *Arch. Neurol.* 1992; 49: 927–932.
30. McKhann G., Drachman D., Folstein M., Katzman R., Price D., Stadlan E.M. Clinical diagnosis of Alzheimer's disease: report of the NINCDS-ADRDA Work Group under the auspices of Department of Health and Human Services Task Force on Alzheimer's Disease. *Neurology* 1984; 34: 939–944.
31. Fox C.S., Coady S., Sorlie P.D. i wsp. Trends in cardiovascular complications of diabetes. *JAMA* 2004; 292: 2495–2499.
32. Qiu C., von Strauss E., Fastbom J., Winblad B., Fratiglioni L. Low blood pressure and risk of dementia in the Kungsholmen project: a 6-year follow-up study. *Arch. Neurol.* 2003; 60: 223–228.
33. Uusitupa M.I. Early lifestyle intervention in patients with non-insulindependent diabetes mellitus and impaired glucose tolerance. *Ann. Med.* 1996; 28: 445–449.
34. Convit A., Wolf O.T., Tarshish C., de Leon M.J. Reduced glucose tolerance is associated with poor memory performance and hippocampal atrophy among normal elderly. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 2003; 100: 2019–2022.
35. Biessels G.J., Staekenborg S., Brunner E., Brayne C., Scheltens P. Risk of dementia in diabetes mellitus: a systematic review. *Lancet Neurol.* 2006; 5: 64–74.
36. Kernan W.N., Inzucchi S.E., Viscoli C.M., Brass L.M., Bravata D.M., Horwitz R.I. Insulin resistance and risk for stroke. *Neurology* 2002; 59: 809–815.
37. Launer L.J. Diabetes and brain aging: epidemiologic evidence. *Curr. Diab. Rep.* 2005; 5: 59–63.
38. Biessels G.J., Kamal A., Ramakers G.M. i wsp. Place learning and hippocampal synaptic plasticity in streptozotocin-induced diabetic rats. *Diabetes* 1996; 45: 1259–1266.
39. Smith M.A., Sayre L.M., Monnier V.M., Perry G. Radical AGEing in Alzheimer's disease. *Trends Neurosci.* 1995; 18: 172–176.
40. Hassing L.B., Hofer S.M., Nilsson S.E. i wsp. Comorbid type 2 diabetes mellitus and hypertension exacerbates cognitive decline: evidence from a longitudinal study. *Age Ageing* 2004; 33: 355–361.
41. Borenstein A.R., Wu Y., Mortimer J.A. i wsp. Developmental and vascular risk factors for Alzheimer's disease. *Neurobiol. Aging.* 2005; 26: 325–334.
42. Farrer L.A., Cupples L.A., Haines J.L. i wsp. Effects of age, sex, and ethnicity on the association between apolipoprotein E genotype and Alzheimer disease: a meta-analysis. *JAMA* 1997; 278: 1349–1356.
43. Qiu C., Winblad B., Fastbom J., Fratiglioni L. Combined effects of APOE genotype, blood pressure, and antihypertensive drug use on incident AD. *Neurology* 2003; 61: 655–660.
44. Tilvis R.S., Strandberg T.E., Juva K. Apolipoprotein E phenotypes, dementia and mortality in a prospective population sample. *J. Am. Geriatr. Soc.* 1998; 46: 712–715.
45. Launer L.J. The epidemiologic study of dementia: a life-long quest? *Neurobiol. Aging.* 2005; 26: 335–340.
46. Brownlee M. Biochemistry and molecular cell biology of diabetic complications. *Nature* 2001; 414: 813–820.
47. Craft S., Asthana S., Schellenberg G. i wsp. Insulin effects on glucose metabolism, memory, and plasma amyloid precursor protein in Alzheimer's disease differ according to apolipoprotein-E genotype. *Ann. NY Acad. Sci.* 2000; 903: 222–228.
48. Knowler W.C., Barrett-Connor E., Fowler S.E. i wsp. Reduction in the incidence of type 2 diabetes with lifestyle intervention or metformin. *N. Engl. J. Med.* 2002; 346: 393–403.