

Neurologiczne powikłania cukrzycy

Maria Ejma

Katedra i Klinika Neurologii Akademii Medycznej we Wrocławiu

STRESZCZENIE

Cukrzyca jest obecnie jedną z najbardziej rozpowszechnionych chorób cywilizacyjnych. W jej przebiegu dochodzi do licznych powikłań, w tym do zaburzeń czynności obwodowego i ośrodkowego układu nerwowego. Istotne jest zatem jak najlepsze poznanie patomechanizmu choroby, jej odmian klinicznych oraz optymalnych metod leczenia.

Na podstawie najnowszego piśmiennictwa autorka przedstawiła dane dotyczące patomechanizmów powikłań cukrzycy oraz problemów diagnostycznych w neuropatii, zaburzeniach funkcji poznawczych oraz zaburzeniach snu u chorych na cukrzycę.

Polski Przegląd Neurologiczny 2010; 6 (4): 179–189

Słowa kluczowe: cukrzyca, zaburzenia funkcji poznawczych, zaburzenia snu, neuropatia cukrzycowa, padaczka

Wprowadzenie

Cukrzyca (DM, *diabetes mellitus*) jest obecnie jedną z najbardziej rozpowszechnionych chorób cywilizacyjnych. W Polsce u co 20.–40. osoby w wieku produkcyjnym występują zaburzenia tolerancji glukozy lub jawna cukrzyca, najczęściej cukrzyca typu 2 (DM2) (85–95% przypadków) [1]. W przebiegu DM dochodzi do licznych powikłań i upośledzenia czynności wielu układów i narządów, w tym obwodowego i ośrodkowego układu nerwowego (OUN). Wyniki badań klinicznych wykazały

znamienną zależność między metabolicznym wyrównaniem DM a zmniejszeniem częstości niektórych jej powikłań [1]. Istotne jest zatem jak najlepsze poznanie patomechanizmu choroby, jej wariantów klinicznych oraz optymalnych metod leczenia.

Cukrzyca typu 1 (DM1) jest chorobą autoimmunologiczną, w której pośredniczą limfocyty T. Pojawia się w dzieciństwie. Uważa się, że czynniki środowiskowe (np. zakażenie wirusowe), obok podatności genetycznej, mają istotne znaczenie dla jej rozwoju. Cukrzyca typu 2 nie ma podłoża immunologicznego. Charakteryzuje się różnym stopniem oporności na insulinę, zaburzeniami jej wydzielania i zwykle jest związana z otyłością. Najczęściej ma skąpoobjawowy, powolny, wieloletni przebieg oraz utajony początek (w ponad połowie przypadków pozostaje nierozpoznana przez długi czas) [1]. Powikłania neurologiczne w cukrzycy są częste i mogą się pojawić w każdym okresie choroby. U niektórych chorych mogą wyprzedzać rozpoznanie schorzenia podstawowego.

Zmiany naczyniowe w cukrzycy

Podłożem wielu powikłań cukrzycy są postępujące zmiany naczyniowe obejmujące zarówno małe, jak i duże naczynia.

Mikroangiopatia cukrzycowa dotyczy zaburzeń czynności naczyń włosowatych oraz przed- i pozawłosowatych. Charakteryzuje się zwiększoną przepuszczalnością i przebudową ściany naczyń krwionośnych, nasiloną angiogenezą oraz zmianami zapalnymi [2]. Zaburzenia czynnościowe i strukturalne w cukrzycy zachodzące w mikrokrążeniu powodują upośledzenie przepływu w łożysku naczyniowym, wzmożoną krzepliwość krwi, a w dalszej kolejności niedotlenienie i uszkodzenie okolicznych tkanek.

Adres do korespondencji: dr hab. n. med. Maria Ejma
 Katedra i Klinika Neurologii AM
 ul. Borowska 213, 50-556 Wrocław
 tel.: 71 734 31 50, faks: 71 734 31 09
 e-mail: mejma@interia.pl
 Polski Przegląd Neurologiczny 2010, tom 6, 4, 179–189
 Wydawca: „Via Medica sp. z o.o.” sp.k.
 Copyright © 2010 Via Medica

Naczynia mikrokrążenia nie mają budowy warstwowej; składają się ze śródbłonka, błony podstawnej, pojedynczych komórek mięśni gładkich oraz pericytów, pełniących funkcje odżywcze, bardzo wrażliwych na wszelkie zmiany hemodynamiczne. W komórkach śródbłonka układ białek transportujących glukozę, GLUT2 (*glucose transporter*), nie podlega ujemnej regulacji zwrotnej, dlatego nawet niewielki wzrost stężenia glukozy nasila metabolizm wewnątrzkomórkowy i zaburza czynność mitochondriów [2]. W komórkach mięśni gładkich ściany naczyniowej w warunkach hiperglikemii wykorzystanie glukozy ulega zmniejszeniu, gdyż działający tam system GLUT4 podlega ujemnej regulacji zwrotnej.

W wyniku braku możliwości zmetabolizowania nadmiaru glukozy w komórkach śródbłonka zostają uruchomione dodatkowe szlaki przemian — szlak glikacji białek, tor heksozaminowy oraz tor poliolowy (alkoholi wielowodorotlenowych). Prowadzą one do wzrostu produkcji wolnych rodników tlenowych, rozwoju stresu oksydacyjnego oraz apoptozy komórek śródbłonka [3]. Wykazano, że szczególnie negatywne działania wywołują duże wahania glikemii we krwi [4]. Następstwami zmienionej przemiany glukozy są między innymi: aktywacja kinazy białkowej C (PKC, *protein kinase C*), spadek aktywności Na^+/K^+ ATP-azy, zmniejszenie biodostępności tlenu azotu i zwiększone uwalnianie endoteliny 1, która ma właściwości zwięzające naczynia. Aktywacja PKC pośrednio stymuluje proliferację komórek oraz uwalnianie śródbłonkowo-naczyniowego czynnika wzrostu (VEGF, *vascular endothelial growth factor*), odpowiedzialnego za wzmożoną przepuszczalność naczyń i tworzenie nowych kapilar. Prawdopodobnie indukuje również ekspresję tkankowego czynnika wzrostu β (TGF- β , *transforming growth factor β*), fibronektyny, kolagenu IV, prozакrzepowego inhibitora aktywatora plazminogenu (PAI-1, *plasminogen activator inhibitor 1*) oraz prozapalnego jądrowego czynnika transkrypcyjnego κB (NF κB , *nuclear factor κB*), który inicjuje przewlekłą reakcję zapalną [5].

Glikozylacja (glikacja) białek jest nieenzymatycznym procesem polegającym na łączeniu grup karbonylowych cukrów z grupami aminowymi białek. Prowadzi do zmiany trzeciorzędowej struktury białek i ich krzyżowych połączeń wewnątrz- i międzycząsteczkowych. Zaburza czynność białek strukturalnych, receptorowych, transportowych i enzymatycznych. Rozwija się w przebiegu starzenia i zapaleń, jak również w warunkach hiperglikemii [2, 6]. Ma wówczas nasilony charakter.

W wyniku glikozylacji tworzą się początkowo wczesne produkty (ketoaminy), a następnie nieodwracalne, pośrednie i końcowe produkty glikacji białek (AGE, *advanced glycation end-products*), które, łącząc się ze swoistymi receptorami (RAGE, *receptors for AGE*), powodują rozwój i nasilanie stresu oksydacyjnego oraz reakcji zapalnej. Najbardziej znanym, zmienionym w przebiegu glikozylacji białkiem jest hemoglobina glikowana (HbA_{1c}), będąca przydatnym wskaźnikiem wyrównania cukrzycy.

Aktywacja szlaku heksozaminowego powoduje gromadzenie urydynodifosfo-N-acetyloglukozaminy (UDP-GlcNAc) i jej tlenowych pochodnych; UDP-GlcNAc może się łączyć z białkami cytozolu i jądra komórkowego, tworząc nowy system przekazników [2].

Aktywacja toru poliolowego w cukrzycy prowadzi do redukcji glukozy do sorbitolu pod wpływem enzymu reduktazy aldozowej. Sorbitol ulega przemianie do fruktozy z udziałem dehydrogenazy sorbitolu. Gromadzące się sorbitol, fruktoza oraz toksyczne związki pośrednie działają patogenie. Wykazano, że nadekspresja genu dehydrogenazy sorbitolu była związana z uszkodzeniem pericytów w ścianie śródbłonka [7]. Uruchomienie szlaku poliolowego powoduje również wtórną aktywację PKC [3].

Kolejnym patologicznym zjawiskiem w mikrokrążeniu w cukrzycy jest leukoembolizacja, czyli występowanie zatorów tworzonych przez obojętne granulocyty. Z powodu glikozylacji białek błony komórkowej granulocyty tracą fizjologiczną zdolność do odkształcania, co uniemożliwia im przechodzenie przez naczynia o średnicy poniżej 1 μm . Wykazano ich nadmierną adhezję do komórek śródbłonka, przechodzenie przez ścianę naczyń oraz naciekanie warstwy podśródbłonkowej. Procesom tym towarzyszył wzrost produkcji interleukiny 8, uwalniania enzymów proteolitycznych z ziarnistości granulocytów oraz apoptozy komórek śródbłonka [8].

Zmiany miażdżycowe, obejmujące błonę wewnętrzną i środkową tętnic dużego, średniego oraz małego kalibru, u chorych na cukrzycę są określane mianem makroangiopatii cukrzycowej, czyli tak zwanej przedwczesnej miażdżycy [9]. Różnią się od zmian obserwowanych u osób bez zaburzeń gospodarki węglowodanowej: mają nietypową lokalizację, rozsiany charakter, szerszy zasięg, bardziej nasilony przebieg oraz niestabilne blaszki miażdżycowe. Rozwijają się w młodszej populacji chorych, a obraz kliniczny wtórnych schorzeń układu sercowo-naczyniowego może być nietypowy, rokowanie zaś — gorsze.

W warunkach hiperglikemii zmiany w ścianie dużych naczyń prawdopodobnie nie są bezpośrednim następstwem uszkodzenia śródbłonka [9]. Hipoteza *outside-in* przyjmuje, że proces zapalny może się rozpoczynać w przydanie, w której gromadzą się obojętnochłonne granulocyty, makrofagi i inne komórki apoptotyczne, a fibroblasty zostają przekształcone w miofibroblasty. Pod wpływem TGF- β , produkowanego przez miofibroblasty, oraz niektórych aktywnych czynników uwalnianych z okolonaczyniowej tkanki tłuszczowej zgromadzone komórki migrują do wnętrza ściany naczynia, inicjując tworzenie blaszki miażdżycowej. W warunkach hiperglikemii wykazano również zależności między odmiennym przebiegiem miażdżycy a mikroangiopatią [9].

W patogenezie chorób naczyniowych mózgu w DM istotne znaczenie mają również zmiany współczulnego i przywspółczulnego unerwienia naczyń mózgowych [3]. Nieodpowiednia autoregulacja przepływu krwi sprawia, że naczynia mózgowe stają się bardziej podatne na uszkodzenie. Czynnikiem obciążającym jest również przewaga układu współczulnego w godzinach nocnych, z przyspieszeniem rytmu serca i wzrostem ciśnienia tętniczego.

Cukrzyca należy do głównych czynników ryzyka chorób naczyniowych mózgu, a niedostateczna kontrola glikemii dodatkowo pogarsza rokowanie i zwiększa śmiertelność u chorych z zaburzeniami gospodarki węglowodanowej [3, 10]. Obraz kliniczny mózgowych zmian naczyniowych w DM jest bardzo zróżnicowany i może być następstwem zarówno udaru zakrzepowo-zatorowego, krwotocznego, zatokowego, jak i krwawienia podpajęczynówkowego [11]. U chorych na cukrzycę częściej niż w populacji ogólnej obserwuje się martwicę w pniu mózgu i w mózdzku [3]. Ogólne względne ryzyko udaru u chorych na DM jest 1,5–3-krotnie wyższe niż w populacji ogólnej, a u chorych poniżej 55. roku życia — 10-krotnie wyższe. W przypadku współistnienia cukrzycy z nadciśnieniem ryzyko udaru wzrasta aż 12-krotnie [10]. Ponowny udar występuje 2 razy częściej, leczenie szpitalne jest dłuższe, a objawy deficytu neurologicznego — bardziej nasilone. W pierwszym roku po udarze śmiertelność jest 2-krotnie wyższa u chorych na cukrzycę, a 5 lat przeżywa jedynie 1/5 z nich. Dane dotyczące częstości występowania przejściowego napadu niedokrwiennego (TIA, *transient ischaemic attack*) w zaburzeniach gospodarki węglowodanowej są rozbieżne [10, 12]. Air i Kissela [12] uważają, że TIA w DM występuje rzadziej.

W tej grupie chorych, z powodu bardziej zaawansowanych zmian miażdżycowych naczyń, bardziej prawdopodobny jest rozwój udaru niż przemijające niedokrwienie.

Pozanaczyniowe mechanizmy uszkodzenia układu nerwowego w cukrzycy

Zmiany naczyniowe nie są jedyną przyczyną uszkodzenia układu nerwowego w cukrzycy. Wykazano uszkodzenie i zaburzenia przepuszczalności bariery krew–mózg, pozwalające na przechodzenie przeciwciał przeciw antygenom neuronalnym [11, 13]. W badaniach doświadczalnych stwierdzono, że mózgi szczurów z cukrzycą są bardziej podatne na stres cieplny, a skuteczność leków neuroprotekcyjnych — znacznie zmniejszona [14]. Aktywacja mikrogleju w jądrach podwzgórza bywa przyczyną hemi- lub bibalizmu [15, 16]. Podobnie jak w starzejącym się mózgu lub w chorobach neurodegeneracyjnych, również w DM może dochodzić do zaburzeń wewnątrzkomórkowej homeostazy wolnego Ca²⁺ [17]. Zmiany te mogą być przyczyną zaburzeń podstawowych czynności komórki i jej śmierci w wyniku aktywacji wielu wapniowo zależnych enzymów. Zgodnie z hipotezą wapniową niewielkie zmiany stężenia wolnego Ca²⁺, utrzymujące się przez długi czas, mogą powodować podobne szkody, jak jego duże, krótkotrwałe wahania. W modelach zwierzęcych DM wykazano zaburzenia procesów uczenia się, związane ze zmianami plastyczności synaptycznej hipokampa zależnej od jonów Ca²⁺ [17]. Stwierdzono również zmiany w dystrybucji i ekspresji białek synaptycznych oraz dysfunkcję receptora glutaminianowego (NMDA, *N-methyl-D-aspartate*), która może powodować upośledzenie długotrwałego wzmocnienia synaptycznego w hipokampie [18–22]. Podczas hiper- i hipoglikemii wykazano w mózdzku uszkodzenie neuroprzebieżności cholinergicznego [23]. Zwrócono również uwagę na związek układu serotonergicznego z rozwojem DM [24, 25]. W najnowszych badaniach Iordanidou i wsp. [26] wykazali zależność obecności S allelu serotoninowego transportera 5-HTTLPR i rozwoju DM2 oraz prawdopodobnie ochronną dla rozwoju cukrzycy typu 2 rolę genotypu 5-HTTLPR LL.

W badaniach doświadczalnych na zwierzęcych modelach DM1 stwierdzono istotne zmniejszenie efektywnej neurogenezy w zakręcie zębatym oraz wzrost stężenia kwaśnego glicynowego białka włókienkowego (GFAP, *glial fibrillary acid protein*) w hipokampie [22, 27]. Defekt proliferacji komórek stwierdzano już w stanach przedcukrzycowych

lub wczesnych stadiach cukrzycy [28]. Dodatkowo obserwowano nieprawidłową ekspresję neuropeptydów w podwzgórzu oraz rozrost astrogleju w obrębie hipokampa.

Bezpośrednim skutkiem działania insuliny jest zwiększenie transportu błonowego glukozy, aminokwasów i jonów K^+ do komórek docelowych. Skutkami pośrednimi są: stymulacja syntezy białka i zahamowanie jego rozpadu, aktywacja syntezy glikogenu i enzymów szlaku glikolitycznego oraz zahamowanie fosforylacji i enzymów glukoneogenezy [29]. To działanie insuliny w tkankach obwodowych organizmu jest znane, natomiast jej udział w przemianach glukozy w mózgu, poza regulacją metabolizmu energetycznego i sytości w podwzgórzu, nie został w pełni wyjaśniony. Insulina i receptor insulinowy są znajdowane w różnych obszarach OUN — w podwzgórzu, korze mózgowej, móżdżku, węchomózgowiu i układzie limbicznym [30]. Wyniki ostatnich badań sugerują, że insulina może modulować funkcje poznawcze, w tym pamięć. Sygnalizacja insulinowa odgrywa prawdopodobnie istotną rolę w synaptycznej plastyczności mózgu poprzez modulowanie działania receptorów pobudzających i hamujących, takich jak glutaminian i GABA, oraz wpływa na ekspresję genów, które są konieczne w procesie konsolidacji pamięci [6]. Wykazano, że miejscowe podanie insuliny do hipokampa u szczurów nasilało miejscowy metabolizm glikolityczny i poprawiało pamięć przestrzenną, natomiast wybiórcze zablokowanie endogennej wewnątrzhipokampalnej sygnalizacji insulinowej pogarszało pamięć [31]. W szczurzym modelu DM2 obserwowano pogorszenie podstawowych funkcji poznawczych oraz obniżenie poznawczej i metabolicznej odpowiedzi na podanie insuliny do hipokampa. W badaniach metodą pozytonowej tomografii emisyjnej (PET, *positron emission tomography*) wykazano upośledzony wychwyt glukozy w mózgu osób insulinoopornych [30].

W patogenezie zmian mózgowych w DM biorą udział także czynniki neurotroficzne. Insulinopodobny czynnik wzrostu 1 (IGF-1, *insulin-like growth factor 1*) jest czynnikiem antyapoptotycznym i wpływa na przeżycie neuronów [30]. Prozapalne cytokiny oraz ekscytotoksyczność, które występują w przebiegu DM, mogą powodować zaburzenia przekazywania sygnałów indukowanych przez IGF-1. Zmniejszoną ekspresję receptorów dla insuliny i IGF-1, którą wiązano z udziałem w patogenezie encefalopatii cukrzycowej, opisano u 2 chorych na DM1 z niedostatecznie kontrolowaną glikemią, ketokwasicią i śmiertelnym obrzękiem

mózgu [32]. Natomiast poprawę pamięci i zmniejszenie zaburzeń uczenia, widoczne w teście labiryntu u szczurów, obserwowano po podaniu glukagonopodobnego białka 1 (GLP-1, *glucagon-like peptide 1*) [21].

Zaburzenia funkcji poznawczych w cukrzycy

W 1684 roku Thomas Willis jako pierwszy zauważył upośledzenie funkcji poznawczych u chorych na cukrzycę w porównaniu z osobami zdrowymi [za 33]. Od tego czasu wyniki wielu obserwacji klinicznych, badań neuropsychologicznych, neuroelektrofizjologicznych oraz eksperymentalnych potwierdzają, że DM powoduje zaburzenia poznawcze oraz upośledzenie długotrwałego wzmocnienia synaptycznego w hipokampie [19, 34, 35]. Talarowska i wsp. [33] wykazali istotnie niższą sprawność funkcjonowania poznawczego chorych na cukrzycę w porównaniu z osobami zdrowymi. Różnice dotyczyły: sprawności i szybkości psychomotorycznej, efektywności pamięci wzrokowej i słuchowej, zdolności uczenia się, koncentracji uwagi, płynności słownej oraz pamięci operacyjnej i funkcji wykonawczych. Chorzy na DM1 wykazywali upośledzenie sprawności i szybkości psychomotorycznej oraz słuchowej pamięci odroczonej, a chorzy na DM2 — deficyt myślenia abstrakcyjnego, szybkości i sprawności psychomotorycznej, fluencji słownej, bezpośredniej i odroczonej pamięci słuchowej oraz pamięci operacyjnej i funkcji wykonawczych.

Niektórzy autorzy wskazują na istnienie głębszych deficytów poznawczych w DM2 niż w DM1 [33, 36]. Różnice te mogą być częściowo tłumaczone bardziej nasilonymi powikłaniami naczyniowymi w grupie chorych na DM2, zbyt późnym rozpoznawaniem zaburzeń gospodarki węglowodanowej i późnym włączeniem leczenia. Typowo współistniejące otyłość, zaawansowany wiek oraz brak aktywności fizycznej mogą również w znacznym stopniu, pośrednio i bezpośrednio, wpływać na funkcjonowanie poznawcze chorych. Stwierdzono, że u młodzieży chorej na DM2 sama cukrzyca może mieć negatywny wpływ na czynność mózgu i jego struktury, zanim rozwiną się istotne objawy choroby naczyń [37]. Wzrasta liczba doniesień sugerujących neurodegeneracyjne podłoże obniżenia efektywności poznawczych w DM2, a ten typ cukrzycy został zidentyfikowany jako czynnik ryzyka rozwoju choroby Alzheimera, szczególnie w połączeniu z allelem APOE $\epsilon 4$ [6, 11, 30–44]. Domózgowe lub pozaotrzewnowe podanie streptozotocyny powoduje w mózgu zwierząt zmiany analogiczne do stwierdzanych w chorobie Alzheimera [11]. Podstawę deficytu poznawczego

w DM2 może stanowić oporność na insulinę w kresomózgowiu [31, 40].

Związek zaburzeń funkcji poznawczych ze zmianami w obrazach rezonansu magnetycznego (MR, *magnetic resonance*) jest niejednoznaczny, choć niektórzy autorzy pisali o zmniejszeniu objętości hipokampa i okolicy przedczołowej u chorych z zaburzeniami pamięci [39, 45]. Stwierdzono korelację między wynikami badań neuropsychologicznych a stężeniem HbA_{1c}, czasem trwania cukrzycy, wskaźnikiem masy ciała (BMI, *body mass index*), współistniejącymi zaburzeniami gospodarki lipidowej oraz stężeniem kortyzolu [38, 39, 45]. Cooray i wsp. [46] wykazali poprawę funkcji poznawczych oraz czynności bioelektrycznej mózgu w warunkach intensywnego leczenia przeciwcukrzycowego w porównaniu z leczeniem standardowym. Zależności funkcji poznawczych od płci badano na mysim modelu DM2 [47]. Myszy płci żeńskiej cechowały: istotnie gorsze wyniki w testach oceniających funkcje poznawcze, większa oporność na insulinę oraz wyższa produkcja nadtlenków niż myszy płci męskiej. Estrogen wywierał niewielki wpływ na funkcje poznawcze.

Do rozwoju zaburzeń poznawczych dochodzi również w DM1. Występujące wówczas deficyty są prawdopodobnie następstwem licznych epizodów hipoglikemii i mogą mieć charakter odwracalny [33]. Silne, krótkotrwałe wahania glikemii mają ograniczony wpływ na neuronalną transmisję, o ile stężenie glukozy nie zmniejsza się poniżej 2 mmol/l [48]. Uznaje się zatem, że krótkotrwała duża zmiana stężenia glukozy nie wpływa bezpośrednio na pogorszenie funkcji poznawczych u chorych na cukrzycę.

U chorych na DM1 wykazano zależność funkcji poznawczych od wieku zachorowania, czasu trwania choroby, występowania stanów hipoglikemicznych i kwasicy ketonowej [49]. Ujemne korelacje między kwasicą ketonową i dodatnim wywiadem rodzinnym wykazano w większości badanych funkcji poznawczych. Pozytywny wpływ na wyniki badań neuropsychologicznych wywierało efektywne leczenie insuliną.

Badania obrazowe mózgu w cukrzycy

Wyniki badań obrazowych w grupie chorych na DM nie są specyficzne. Van Harten i wsp. [50] na podstawie analizy wielu badań wyróżnili trzy najczęściej występujące zmiany: uszkodzenie istoty białej (zmiany okołokomorowe oraz głębokie ogniska uszkodzenia), udary lakunarne oraz zanik korowoty mózgu. Za uszkodzenie tego typu, obok hi-

perglikemii, odpowiadają również inne czynniki, takie jak: wiek, nadciśnienie tętnicze, podwyższone stężenie cholesterolu czy homocysteiny. Niektórzy autorzy podkreślają dodatnie korelacje między uszkodzeniem istoty białej oraz zanikiem korowoty mózgu a DM2 [51, 52]. Pomiar objętości i grubości kory mózgowej w obrazach MR wykazał niższe wartości u chorych na DM2 w porównaniu z grupą kontrolną [53]. Zanik był najbardziej nasilony w płacie skroniowym. Zmiany korelowały z obecnością objawów mikroangiopatii, nie wykazano jednak zależności między zanikiem a czasem trwania cukrzycy, nadciśnieniem tętniczym, makroangiopatią oraz HbA_{1c}. Natomiast w badaniach Zhou i wsp. [36] zanik istoty szarej korelował z wartościami BMI i HbA_{1c}.

W funkcjonalnym rezonansie magnetycznym (fMRI, *functional magnetic resonance imaging*) u chorych na DM2 hipokamp wykazywał redukcję czynnościowych połączeń w szerokich obszarach obejmujących zakręty wrzecionowate, czołowe, skroniowe, przednią i tylną część zakrętu obręczy, przedklinek i dolne części płata ciemieniowego w porównaniu z grupą zdrowych osób [38].

W badaniach MR u osób z chorobą Alzheimera ze współistniejącą DM2 i bez cukrzycy wykazano bardziej nasilony zanik mózgu u chorych na cukrzycę [54]. Mimo że w tej grupie częściej stwierdzano również obecność ognisk niedokrwiennych, to analiza statystyczna wyników wykazała istotny udział nienaczyniowych mechanizmów w rozwoju atrofii. Zanik mózgu stwierdzano również u chorych na cukrzycę bez otyłości.

Protonowa spektroskopia rezonansu magnetycznego (MRS, *magnetic resonance spectroscopy*) wykazała w mózgu chorych na DM1 ze źle kontrolowaną glikemią obniżenie współczynników N-acetyloasparaginian/kreatyna (NAA/Cr; wskaźnik przeżywalności neuronów) oraz cholina/kreatyna (Cho/Cr; wskaźnik mielinizacji i metabolizmu błonowego komórki) [32, 55]. Wyniki sugerowały utratę lub upośledzenie czynności neurocytów oraz możliwość zmian w błonach lipidowych. Wskaźniki nie korelowały z liczbą epizodów hipoglikemii. W podobnych badaniach przeprowadzonych ostatnio u chorych na DM2 nie wykazano zmian NAA/Cr i Cho/Cr, mimo stwierdzonego obniżenia funkcji poznawczych [56].

Wyniki badań doświadczalnych na zwierzętach z użyciem PET ze znakowaną glukozą wykazały upośledzony wychwyt glukozy w mózgu oraz brak jego odpowiedniej reaktywności na zmiany metaboliczne [57]. U chorych zwierząt przewlekła hi-

perglikemia powodowała wysoki wychwyt glukozy na czczo, który prawie całkowicie znosił fizjologiczną odpowiedź na obciążenie glukozą.

Zaburzenia snu w cukrzycy

We współczesnych badaniach epidemiologicznych i klinicznych wskazuje się, że nadzór nad stanami snu i czuwania może być ważnym czynnikiem w regulacji przemian energetycznych organizmu [58]. Wykazano, że zaburzenia rytmu dobowego i snu stanowią czynniki ryzyka dla takich schorzeń, jak: otyłość, cukrzyca, choroby układu sercowo-naczyniowego, zakrzepica, a nawet zapalenie [59, 60]. Zaburzenia snu należą do typowych objawów DM. Stwierdzono, że zwyczaj zbyt krótkiego lub długiego spania, zespół obturacyjnego bezdechu śródsewnego (OSA, *obstructive sleep apnea*) oraz zespół niespokojnych nóg zwiększają ryzyko rozwoju tej choroby [61–65]. Dokładny patomechanizm wpływu ilości i jakości snu na zaburzenia gospodarki węglowodanowej nie został jeszcze poznany. Wykazano, że deprywacja snu powoduje nietolerancję glukozy poprzez obniżenie wrażliwości obwodowych receptorów na insulinę, co może ewentualnie prowadzić do wyczerpania insuliny w trzustce po dłuższych okresach niedoboru snu [66]. Zwrócono również uwagę na działanie leptyny, hormonu syntetyzowanego głównie w adipocytach (komórkach tłuszczowych), wiążącego się z receptorami podwzgórza. Pierwotne działanie leptyny jest związane z regulacją przemian energetycznych organizmu, a wtórne — z modulacją tkankowej wrażliwości na insulinę. Wykazano, że sygnały leptyny pełnią również regulującą rolę w cyklu snu i czuwania, przez co może ona stanowić łącznik między rytmem dobowym snu a procesami metabolicznymi [58]. Wyniki badań doświadczalnych wykazały u myszy db/db (tzw. myszy cukrzycowe, posiadające zmieniony wariant receptora leptynowego, niezdolny do przekazywania sygnału) szeroki zakres zaburzeń snu — wzrost snu całkowitego, wybitny wzrost fragmentacji snu, zaburzenia architektury snu oraz obniżenie wyrównawczej odpowiedzi na deprywację snu [58]. Podanie szczurom dużych dawek leptyny powodowało wzrost ilości snu wolnofalowego i obniżenie snu REM.

U chorych na DM2 wykazano zaburzenia architektury snu — istotnie mniejszą ilość snu wolnofalowego, procentowy wzrost ilości snu REM oraz wyższy wskaźnik wybudzania w porównaniu z osobami o prawidłowych stężeniach glikemii [67]. Stwierdzono zależność między jakością i ilością

snu a stężeniem HbA_{1c} [66]. Spadek wrażliwości na insulinę korelował ze zmniejszeniem ilości snu wolnofalowego *non*-REM.

Na podstawie obserwacji kobiet w ciąży wykazano wzrost ryzyka rozwoju cukrzycy w okresie ciąży (GDM, *gestational diabetes mellitus*) u kobiet śpiących mało (≤ 4 godz.) w porównaniu z tymi, u których odpoczynek nocny trwał 9 godzin [65]; GDM występowała częściej u kobiet z nadwagą w porównaniu ze szczupłymi, a chrapanie zwiększało ryzyko GDM prawie 2-krotnie. W porównaniu ze szczupłymi kobietami, które nie chrapały, u otyłych chrapiących ryzyko GDM wzrastało prawie 7-krotnie.

Badania potwierdzają również współwystępowanie OSA z nietolerancją glukozy, opornością na insulinę oraz DM2 [64]. Wzrost ciężkości OSA korelował ze wzrostem ryzyka rozwoju DM. Wykazano, że OSA podwyższa ryzyko rozwoju cukrzycy niezależnie od innych czynników ryzyka tego zespołu. Regularne leczenie z użyciem aparatów z ciągłym dodatnim ciśnieniem w górnych drogach oddechowych (CPAP, *continuous positive airway pressure*) może niwelować to ryzyko.

Neuropatia

Neuropatia jest jednym z najczęstszych i najwcześniej obserwowanych przewlekłych następstw cukrzycy. To zespół heterogenny o złożonej patogenezie. W jej rozwoju współuczestniczą te same procesy metaboliczne, które stanowią o powstaniu mikroangiopatii cukrzycowej: szlak polioliowy, heksozaminowy, PKC, nieenzymatyczna glikacja białek, zaburzenia potencjału oksydo-redukcyjnego komórki, niewydolność sieci antyoksydacyjnej [68]. Prowadzą one do: niedoboru mioinozytolu we włóknach nerwowych, powstania związków toksycznych (ksylitol, dulcitol), obniżenia aktywności błonowej Na⁺/K⁺ ATP-azy, zaburzenia transportu aksonalnego, uszkodzenia błony komórkowej, obrzęku neuronów, odcinkowej demielinizacji [69]. W wyniku mikroangiopatii naczyń krwionośnych nerwów oraz zmniejszonej zdolności wiązania i oddawania tlenu przez erytrocyty dochodzi do niedotlenienia obwodowego układu nerwowego. W neuropatii cukrzycowej upośledzone są również funkcja czynników neurotroficznych oraz proces regeneracji włókien nerwowych. W patomechanizmie zmian chorobowych może mieć znaczenie zaburzony sygnał aktywacji receptora insulinowego i insulinowego czynnika wzrostu 1. Dodatkowym czynnikiem patogennym może być reakcja immunologiczna z produkcją

przeciwił przeciw neoantygenom — białkom powierzchniowym zmienionym w wyniku glikacji [68].

Częstość występowania neuropatii zwiększa się z wiekiem, czasem trwania cukrzycy i niedostateczną kontrolą glikemii, a także jest większa u osób płci męskiej, wysokich, chorujących na nadciśnienie tętnicze i zaburzenia gospodarki lipidowej, palących papierosy i nadużywających alkoholu [70, 71]. Czynniki genetyczne (genotyp APOE, nadmierna aktywność genu reduktazy aldozy, genotyp enzymu konwertazy angiotensyny) również mogą odgrywać rolę w indywidualnej podatności na neuropatię cukrzycową [72]. Wykazano korelacje między zaawansowaniem neuropatii a czasem trwania cukrzycy, jej niedostateczną kontrolą metaboliczną oraz współistnieniem retinopatii [70]. Wiek chorych, niewydolność nerek, podwyższone wartości HbA_{1c} oraz stężenie glukozy na czczo były istotnie związane z somatyczną neuropatią, z kolei tylko ciśnienie skurczowe było statystycznie związane z neuropatią autonomiczną [73]. Nasilenie neuropatii nie korelowało z zanikiem mózgu ani zaburzeniami funkcji poznawczych [51].

W przebiegu cukrzycy mogą zostać uszkodzone wszystkie rodzaje nerwów, sploty nerwowe i korzenie rdzeniowe [74]. Częstą postacią jest przewlekła zapalna poliradikuloneuropatia (ok. 8%) [75]. Prawdopodobieństwo wystąpienia więcej niż jednej formy neuropatii wzrasta z czasem trwania choroby podstawowej [72].

U niektórych chorych na cukrzycę może się rozwinąć ostra, bolesna neuropatia w okresie intensywnego leczenia i wyrównywania stężeń glukozy [76], nazywana insulinowym zapaleniem nerwów (*insulin neuritis*) lub neuropatią cukrzycową wywołaną leczeniem (*treatment-induced diabetic neuropathy*). Dotyczy ona cienkich włókien nerwowych zmielinizowanych i niezmielinizowanych. Typowym objawem jest nasilony ból, który pojawia się zwykle w ciągu 8 tygodni od zastosowania insuliny. Często stwierdza się równoczesne uszkodzenie układu wegetatywnego oraz narastanie objawów retinopatii. Badanie histopatologiczne bioptatu skóry wykazuje zmniejszenie gęstości śródskórkowych włókien nerwowych. Najczęściej po około 18 miesiącach leczenia cukrzycy obserwuje się wyraźną poprawę dotyczącą zarówno bólu, jak i objawów wegetatywnych, a ponadto zwiększenie ilości włókien nerwowych śródskórkowych. Poprawa jest zwykle bardziej widoczna u chorych na DM1 niż u osób z DM2.

Dosiebna neuropatia cukrzycowa (PDN, *proximal diabetic neuropathy*) jest względnie rzadką formą neuropatii u chorych z zaburzeniami gospodarki węglowodanowej. Rozwija się zwykle ostro lub podostro. Charakteryzuje się nasilonym bólem, osłabieniem i zanikiem mięśni dosiebnych odcinków kończyn dolnych, często początkowo występującym jednostronnie. U wielu chorych obserwuje się zmniejszenie masy ciała. Obecnie dyskutuje się nad autoimmunologicznym podłożem tej formy neuropatii, za czym przemawiają zmiany zapalne (*vasculitis*) małych naczyń pni nerwowych, widoczne w biopsji nerwów, oraz dobra reakcja na leczenie dożylnymi immunoglobulinami lub kortykosteroidami [77–79].

Stwierdzenie uszkodzenia grubych włókien nerwowych, mierzonego poprzez oznaczenie progu czucia wibracji (VPT, *vibration perception threshold*), stanowi istotny klinicznie wskaźnik prognostyczny [80]. Podwyższony próg wibracji jest związany ze wzrostem występowania zgorzeli, owrzodzeń stóp, amputacji kończyn, zabiegów pomostowania naczyń kończyn dolnych oraz śmiertelnością w cukrzycy. Odsetek nieprawidłowego VPT wzrasta z czasem trwania cukrzycy, niedostateczną kontrolą glikemii oraz współistniejącymi chorobami układu sercowo-naczyniowego.

Wyniki badań doświadczalnych prowadzonych na zwierzętach wykazały istotny udział komórek mikrogleju i receptorów kanabinoidowych (CB, *cannabinoid*), których ekspresja występuje na neuronach i komórkach mikrogleju, w patomechanizmie bólu neuropatycznego [81]. Wraz z rozwojem indukowanej cukrzycą neuropatii i pojawieniem się bólu neuropatycznego obserwowano wzrost fosforylacji wskaźnika aktywacji mikrogleju (p38 MAPK) oraz gęstości mikrogleju w sznurach tylnych rdzenia i we wzgórzu. Podawanie myszom, od chwili indukcji cukrzycy, kannabidiolu (agonista CB2) zapobiegało aktywacji i rozrostowi mikrogleju oraz rozwojowi bólu, nawet po odstawieniu preparatu. Zastosowanie agonistów CB1 i CB2 u myszy, u których ból neuropatyczny pojawił się wcześniej, powodowało efekt przeciwbólowy aż do momentu zaprzestania ich podawania. Antagoniści CB1 i CB2 nie wykazywali działania bólowego.

Neuropatia autonomiczna

Neuropatia autonomiczna może się rozwinąć nawet u chorych we wczesnym okresie cukrzycy, bez cech neuropatii somatycznej [82]. Z reguły dotyczy kilku układów (np. układu sercowo-naczynio-

wego, żołądkowo-jelitowego, moczowo-płciowego), tym niemniej klinicznie najczęściej dominują objawy ze strony jednego z nich [83].

W nerwie błędnym szczurów z indukowaną cukrzycą wykazano zaburzoną ekspresję kanałów aktywowanych hiperpolaryzacją (HCN, *hyperpolarization-activated cyclic nucleotide-gated channel*) [84], utworzonych przez białka błonowe wrażliwe na hiperpolaryzację błony komórkowej i wewnątrzkomórkowe gromadzenie się cyklicznego adenylo-3'-5'-monofosforanu (cAMP, *cyclic adenosine monophosphate*). Mogą być utworzone z czterech podjednostek HCN1–4. U szczurów z indukowaną cukrzycą we włóknach A stwierdzono ekspresję HCN2 oraz nadmierną ekspresję HCN1 i HCN3, natomiast we włóknach C — wzmocnienie ekspresji HCN2 i HCN3. Uważa się, że zmiany te mogą powodować zaburzenia pobudliwości włókien wegetatywnych. Eksperymentalna cukrzyca u zwierząt nie zmieniała całkowitej liczby neuronów aferentnych ani wskaźnika ilościowego włókien A do włókien C.

Obraz kliniczny uszkodzenia włókien wegetatywnych obejmuje: objawy sercowo-naczyniowe, żołądkowo-jelitowe, moczowo-płciowe, zaburzenia odruchów źrenicznych, zaburzenia termoregulacji, brak reakcji na hipoglikemię, upośledzenie nerkowego mechanizmu oszczędzania sodu, nadwrażliwość oskrzeli na zimno oraz wysiłek fizyczny i inne [76, 83, 85–87]. Zaburzenia odruchów źrenicznych można stwierdzić wcześniej niż inne zaburzenia funkcji włókien autonomicznych i uważa się je za pierwszy objaw neuropatii autonomicznej w przebiegu cukrzycy [88]. Zaleca się zatem wykorzystanie badania odruchu źrenicznego na światło w celu wstępnego wykrycia autonomicznej neuropatii cukrzycowej.

W neuropatii sercowej u chorych z DM stwierdza się uszkodzenie zarówno włókien czuciowych, jak i wegetatywnych [89]. Jest ona odpowiedzialna za nieme zawały serca. Wielu chorych na cukrzycę, mimo istotnego zwężenia tętnic wieńcowych, nie odczuwa objawów choroby niedokrwiennej serca. Nieme niedokrwienie serca udokumentowano u 30% chorych na DM [90]. We wczesnym okresie neuropatii dominują zaburzenia ze strony nerwów przywspółczulnych, co objawia się względną przewagą unerwienia współczulnego [89]. Objawem klinicznym może być wówczas spoczynkowa tachykardia oraz skurcz naczyń wieńcowych. Wraz z postępem choroby i zajęciem części współczulnej rozwija się bradykardia, a niekiedy — zaburzenia rytmu serca, które mogą być przyczyną nagłego

zgonu [89, 91]. Neuropatię układu autonomicznego serca (CAN, *cardiac autonomic neuropathy*) stwierdzano u 30–70% chorych na cukrzycę [90]. Wiąże się ona z niekorzystnym rokowaniem; po około 6-letnim okresie obserwacji częstość zgonów u chorych na cukrzycę z CAN była 5-krotnie wyższa niż u chorych na cukrzycę bez CAN. Większość zgonów miała podłoże kardiologiczne.

Neuropatia autonomiczna u cukrzycy może powodować zaburzenia motoryki przewodu pokarmowego, najczęściej żołądka (gastroparę), również dwunastnicy i całego jelita cienkiego, niekiedy także nietrzymanie stolca. W początkowym okresie choroby stwierdza się tachygastrię, a w miarę narastania uszkodzenia układu autonomicznego — bradygastrię [83]. Objawy kliniczne neuropatii przewodu pokarmowego obejmują: uczucie pełności w nadbrzuszu, ulewianie pokarmów, nudności, wymioty, biegunkę i zaparcia. U chorych na DM1 zaburzenia połykania występują w 42% przypadków, a zaburzenia czynności żołądka — w 38–60% [83]. Gastropareza może przebiegać bezobjawowo. Następstwem spowolnienia motoryki przewodu pokarmowego jest opóźniony szczyt wchłaniania substratów pokarmowych i późniejszy, poposiłkowy szczyt glikemii. Objawy te są wskazaniem do insulinoterapii. U chorych na DM1 wykazano również zmiany czynności neuronów ośrodkowych dróg unerwiających trzewia, które mogą brać udział w powstawaniu dolegliwości żołądkowo-jelitowych [92].

Zaburzenia czynności pęcherza moczowego u cukrzycy wynikają z dysfunkcji nerwów czuciowych oraz autonomicznych. Objawiają się atonią pęcherza. Wyniki badań doświadczalnych u szczurów wykazały, że leczenie insuliną normalizowało kurczliwość pęcherza [93]. Zaburzenia wzrodu występują u 28–59% chorych na cukrzycę, częściej u osób z DM2 niż z DM1 [94]. Ich przyczynami są: neuropatia cukrzycowa, mikro- i makroangiopatia, stan zapalny, a także czynniki psychogenne. Zaburzenia erekcji u cukrzycy pojawiają się u młodszych pacjentów niż w ogólnej populacji, średnio po około 10 latach trwania choroby. Zaburzenia funkcji dolnego odcinka dróg moczowych w DM narastają z wiekiem chorego, czasem trwania schorzenia podstawowego oraz współistniejącymi powikłaniami cukrzycy [95].

U chorych na cukrzycę mogą się pojawić również zaburzenia termoregulacji i potliwości. Obserwuje się wówczas nadmierną potliwość górnej części ciała, zwłaszcza twarzy, natomiast zmniejszoną w części dolnej. W kończynach dolnych u chorych na DM wykazano istotnie mniejszą gę-

stość gruczołów potowych oraz mniejsze wydzielanie potu przez gruczoł i badany obszar skóry [96]. Zaburzenia autonomiczne stwierdzono również u chorych bez objawów klinicznych.

Napady padaczkowe u chorych na cukrzycę

Hipoglikemia może modyfikować pobudliwość kory mózgowej. Niektóre struktury mózgu, takie jak płaty skroniowe i hipokamp, są prawdopodobnie szczególnie podatne na hipoglikemię. Stosując automatyczną analizę elektroencefalograficzną, można wykazać zmiany czynności bioelektrycznej mózgu podczas hipoglikemii, poprzedzające rozwój ciężkiego niedoboru glukozy z obniżeniem stężenia glukozy do 2–3,4 mmol/l [97].

Najczęstszym ostrym objawem hipoglikemii są drgawki, które zwykle występują w sposób uogólniony, toniczno-kloniczny; wyjątkowo mogą mieć charakter ogniskowy [98].

Padaczka może być również objawem nadmiernej podwyższonego stężenia glukozy we krwi. W hiperglikemii nieketonowej częste są ogniskowe drgawki, tylko wyjątkowo obserwowano napady padaczkowe z obszaru potylicznego [99]. Rzadkim powikłaniem bywa także ciągła padaczka częściowa (*epilepsia partialis continua*), która zwykle odpowiada na normalizację metaboliczną [100]. Opisano chorego, u którego 5 miesięcy po rozpoznaniu DM1 rozwinęła się ciągła padaczka częściowa oporna na leczenie. W płynie mózgowo-rdzeniowym chorego stwierdzono prącki oligoklonalne oraz przeciwciała przeciw dekarboksylazie kwasu glutaminowego (GAD, *glutamic acid decarboxylase*). Przeciwciała te odgrywają kluczową rolę w procesach autoimmunologicznych, które prowadzą do klinicznego ujawnienia DM1. Wykryto je również w rzadkich postaciach padaczek opornych na leczenie.

Podsumowanie

Przedstawiony przegląd piśmiennictwa pokazuje, jak istotnie zmieniła się wiedza dotycząca cukrzycy w ostatnich latach. Wskazuje również, że wiele zagadnień czeka jeszcze na wyjaśnienie.

PIŚMIENNICTWO

1. Biłski B., Perz S., Kara-Perz H. Cukrzyca jako problem orzecznicy dla lekarza medycyny pracy. *Medycyna Pracy* 2005; 56: 329–334.
2. Wierusz-Wysocka B. Związki patogenetyczne między mikro- i makroangiopatią cukrzycową. Część I. Mikroangiopatia cukrzycowa — co nowego? *Diabet. Prakt.* 2009; 10: 151–156.
3. Hatzitolios A.I., Didangelos T.P., Zantidis A.T., Tziomalos K., Giannakoulas G.A., Karamitsos D.T. Diabetes mellitus and cerebrovascular disease: which are the actual data? *J. Diabetes Complications.* 2009; 23: 283–296.
4. El-Osta A., Brasacchio D., Yao D. i wsp. Transient high glucose causes persistent epigenetic changes and altered gene expression during subsequent normoglycemia. *J. Exp. Med.* 2008; 205: 2409–2417.
5. Zozulińska D., Wierusz-Wysocka B. Type 2 diabetes mellitus as inflammatory disease. *Diabet. Res. Clin. Pract.* 2006; 74S: S12–S16.
6. Michałak S. Zaburzenia metabolizmu węglowodanów u układu nerwowego. *Pol. Przegl. Neurol.* 2009; 1: 13–23.
7. Amano S., Yamagishi S., Koda Y. i wsp. Polymorphisms of sorbitol dehydrogenase (SDH) gene and susceptibility to diabetic retinopathy. *Med. Hypotheses* 2003; 60: 550–551.
8. Dorweiler B., Torzewski M., Dahm M., Kirkpatrick C.J., Lackner K.J., Vahl C.F. Subendothelial infiltration neutrophil granulocyte and liberation of matrix-degrading enzymes in an experimental model of human neointima. *Thromb. Haemost.* 2008; 99: 373–381.
9. Wierusz-Wysocka B. Związki patogenetyczne między mikro- i makroangiopatią cukrzycową. Część II. Nowe spojrzenie na patogenezę makroangiopatii cukrzycowej. *Diabet. Prakt.* 2009; 10: 173–179.
10. Stępkowski T., Grzeszczak W. Ryzyko zgonu u chorych na cukrzycę typu 2 po przebytym incydencie mózgowym w porównaniu z osobami bez cukrzycy. *Diabetol. Dośw. Klin.* 2009; 9: 24–28.
11. Nelson P.T., Smith C.D., Abner E.A. i wsp. Human cerebral neuropathology of type 2 diabetes mellitus. *Biochim. Biophys. Acta* 2009; 1792: 454–469.
12. Air E.L., Kissela B.M. Diabetes, the metabolic syndrome, and ischemic stroke: epidemiology and possible mechanisms. *Diabetes Care* 2007; 30: 3131–3140.
13. Hovsepian M.R., Hass M.J., Boyajyan A.S. i wsp. Astrocytic and neuronal biochemical markers in the sera of subjects with diabetes mellitus. *Neurosci Lett.* 2004; 369: 224–227.
14. Muresanu D.F., Sharma A., Sharma H.S. Diabetes aggravates heat stress-induced blood-brain barrier breakdown, reduction in cerebral blood flow, edema formation, and brain pathology: possible neuroprotection with growth hormone. *Ann. NY Acad. Sci.* 2010; 1199: 15–26.
15. Maeda K., Katayama Y., Sugimoto T. i wsp. Activated microglia in the subthalamic nucleus in hyperglycaemic hemibalism: a case report. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* 2010; 10: 1175–1177.
16. Boughammoura-Bouatay A., Chebel S., Younes-Mhenni S., Frih-Ayed M. Biballism due to non-ketotic hyperglycaemia. *Diabetes Metab.* 2008; 34: 617–619.
17. Biessels G.J., Laak M.P., Hamers F.P.T., Gipsen W.H. Neuronal Ca²⁺ dysregulation in diabetes mellitus. *Eur. J. Pharmacology* 2002; 447: 201–209.
18. Anu J., Peeyush Kumar T., Nandhu M.S., Paulose C.S. Enhanced NMDAR1, NMDA2B and mGlu5 receptors gene expression in the cerebellum of insulin induced hyperglycaemic and streptozotocin induced diabetic rats. *Eur. J. Pharmacol.* 2010; 25: 61–68.
19. Trudeau F., Gagnon S., Massicotte G. Hippocampal synaptic plasticity and glutamate receptor regulation: influences of diabetes mellitus. *Eur. J. Pharmacol.* 2004; 490: 177–186.
20. Grillo C.A., Piroli G.G., Wood G.E., Reznikov L.R., McEwen B.S., Reagan L.P. Immunocytochemical analysis of synaptic proteins provides new insights into diabetes-mediated plasticity in the rat hippocampus. *Neuroscience* 2005; 136: 477–486.
21. Iwai T., Suzuki M., Kobayashi K., Mori K., Mogi Y., Oka J. The influences of juvenile diabetes on memory and hippocampal plasticity in rats: improving effects of glucagon-like peptide-1. *Neurosci Res.* 2009; 64: 67–74.
22. Beauquis J., Saravia F., Coulaud J. i wsp. Prominently decreased hippocampal neurogenesis in a spontaneous model of type 1 diabetes, the nonobese diabetic mouse. *Exp. Neurol.* 2008; 210: 359–367.
23. Antony S., Peeyush Kumar T., Mathew J., Anju T.R., Paulose C.S. Hypoglycemia induced changes in cholinergic receptor expression in the cerebellum of diabetic rats. *J. Biomed. Sci.* 2010; 17: 7.
24. Abraham P.M., Paul J., Paulose C.S. Down regulation of cerebellar serotonergic receptors in streptozotocin induced diabetic rats: effect of pyridoxine and Aegle marmelose. *Brain Res. Bull.* 2010; 82: 87–94.
25. Iordanidou M., Tavridou A., Vasiliadis M.V. i wsp. The –759C/T polymorphism of the 5-HT_{2C} receptor is associated with type 2 diabetes in male and female Caucasians. *Pharmacogenet Genomics* 2008; 18: 153–159.
26. Iordanidou M., Tavridou A., Petridis I. i wsp. The serotonin transporter promoter polymorphism (5-HTTLPR) is associated with type 2 diabetes. *Clin. Chim. Acta* 2010; 411: 167–171.
27. Beauquis J., Homo-Delarche F., Giroix M.H. i wsp. Hippocampal neurovascular and hypothalamic-pituitary-adrenal axis alterations in spontaneously type 2 diabetic GK rats. *Exp. Neurol.* 2010; 222: 125–134.
28. Lebed Yu.V., Orlovsky M.A., Lushnikova I.V., Skibo G.G. Neurodegenerative changes in the hippocampus within the early period of experimental diabetes mellitus. *Neurophysiology* 2008; 40: 26–33.
29. Konturek S. Wydzielanie wewnętrzne. W: Traczyk W.Z., Trzebski A. (red.). *Fizjologia człowieka z elementami fizjologii stosowanej i klinicznej. Wydziałnictwo Lekarskie PZWL, Warszawa* 2007: 331–394.

30. Michalak S. Hiperglikemia i cukrzyca a zwyrodnienie układu nerwowego. *Neuroskop*. 2005; 7: 163–166.
31. McNay E.C., Ong C.T., McCrimmon R.J., Cresswell J., Bogan J.S., Sherwin R.S. Hippocampal memory processes are modulated by insulin and high-fat-induced insulin resistance. *Neurobiol. Learn Mem.* 2010; 93: 546–553.
32. Hoffman W.H., Andjelkovic A.V., Zhang W., Passmore G.G., Sima A.A.F. Insulin and IGF-1 receptors, nitrotyrosin and cerebral neuronal deficits in two young patients with diabetic ketoacidosis and brain edema. *Brain Res.* 2010; 1343: 168–177.
33. Talarowska M., Florkowski A., Zbolarski K., Galecki P. Funkcjonowanie poznawcze pacjentów z rozpoznaniem cukrzycy. *Postępy Psychiatrii i Neurologii* 2008; 17: 327–336.
34. Pasquier F., Boulogne A., Leys D., Fontaine P. Diabetes mellitus and dementia. *Diabetes Metab.* 2006; 32: 403–414.
35. Verdelho A., Madureira S., Moleiro C. i wsp. White matter changes and diabetes predict cognitive decline in the elderly: the LADIS study. *Neurology* 2010; 75: 160–167.
36. Zhou H., Lu W.J., Zhang Z.J., Bai F., Chang J.H., Teng G.J. Study of cognitive function and brain volume in type 2 diabetic patients. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi.* 2010; 90: 327–331.
37. Yau P.L., Javier D.C., Ryan C.M. i wsp. Preliminary evidence for brain complications in obese adolescents with type 2 diabetes mellitus. *Diabetologia* 2010; 53: 2298–2306.
38. Zhou H., Lu W., Shi Y. i wsp. Impairments in cognition and resting-state connectivity of the hippocampus in elderly subjects with type 2 diabetes. *Neurosci Lett.* 2010; 473: 5–10.
39. van Harten B., Oosterman J., Muslimovic D., van Loon B.J., Scheltens P., Weinstein H.C. Cognitive impairment and MRI correlates in the elderly patients with type 2 diabetes mellitus. *Age Ageing* 2007; 36: 164–170.
40. Kroner Z. The relationship between Alzheimer's disease and diabetes: type 3 diabetes? *Altern. Med. Rev.* 2009; 14: 373–379.
41. McClean P.L., Gault V.A., Harriott P., Hölscher C. Glucagon-like peptide-1 analogues enhance synaptic plasticity in the brain: a link between diabetes and Alzheimer's disease. *Eur. J. Pharmacol.* 2010; 25: 158–162.
42. Dore G.A., Elias M.F., Robbins M.A., Elias P.K., Nagy Z. Presence of the APOE epsilon4 allele modifies the relationship between type 2 diabetes and cognitive performance: the Maine-Syracuse Study. *Diabetologia* 2009; 52: 2551–2560.
43. Valente T., Gella A., Fernández-Busquets X., Unzeta M., Durany N. Immunohistochemical analysis of human brain suggests pathological synergism of Alzheimer's disease and diabetes mellitus. *Neurobiol. Dis.* 2010; 37: 67–76.
44. Plastino M., Fava A., Pirritano D. i wsp. Effects of insulinic therapy on cognitive impairment in patients with Alzheimer disease and diabetes mellitus type-2. *J. Neurol. Sci.* 2010; 288: 112–116.
45. Bruehl H., Wolf O.T., Sweat V., Tirsi A., Richardson S., Convit A. Modifiers of cognitive function and brain structure in middle-aged and elderly individuals with type 2 diabetes mellitus. *Brain Res.* 2009; 1280: 186–194.
46. Cooray G., Nilsson E., Wahlin A., Laukka E.J., Brismar K., Brismar T. Effects of intensified metabolic control on CNS function in type 2 diabetes. *Psychoneuroendocrinology.* 2011; 36: 77–86.
47. Sakata A., Mogi M., Iwanami J. i wsp. Female exhibited severe cognitive impairment in type 2 diabetes mellitus mice. *Life Sci.* 2010; 86: 638–645.
48. Youssef F.F., Manswell S., Homeward L. Effect of acute changes in glucose concentration on neuronal activity and plasticity in the rat hippocampus. *West Indian Med. J.* 2009; 58: 410–416.
49. Shehata G., Eltayeb A. Cognitive function and event-related potentials in children with type 1 diabetes mellitus. *J. Child Neurol.* 2010; 25: 469–474.
50. van Harten B., de Leeuw F.E., Weinstein H.C., Scheltens P., Biessels G.J. Brain imaging in patients with diabetes: a systematic review. *Diabetes Care* 2006; 29: 2539–2548.
51. Manschot S.M., Biessels G.J., Rutten G.E., Kessels R.C., Gispen W.H., Kappelle L.J. Peripheral and central neurologic complications in type 2 diabetes mellitus: no association in individual patients. *J. Neurol. Sci.* 2008; 264: 157–162.
52. van Harten B., Oosterman J.M., van Loon B.J., Scheltens P., Weinstein H.C. Brain lesions on MRI in elderly patients with type 2 diabetes mellitus. *Eur. Neurol.* 2007; 57: 70–74.
53. Brundel M., van den Heuvel M., de Bresser J., Kappelle L.J., Biessels G.J. Cerebral cortical thickness in patients with type 2 diabetes. *J. Neurol. Sci.* 2010; 299: 126–130.
54. Biessels G.J., De Leeuw F.E., Lindeboom J., Barkhof F., Scheltens P. Increased cortical atrophy in patients with Alzheimer's disease and type 2 diabetes mellitus. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* 2006; 77: 304–307.
55. Sarac K., Akinci A., Alkan A., Aslan M., Baysal T., Ozcan C. Brain metabolite changes on proton magnetic resonance spectroscopy in children with poorly controlled type 1 diabetes mellitus. *Neuroradiology* 2005; 47: 562–565.
56. Tiehuis A., van der Meer F., Mali W. i wsp. MR spectroscopy of cerebral white matter in type 2 diabetes; no association with clinical variables and cognitive performance. *Neuroradiology* 2010; 52: 155–161.
57. Liistro T., Guiducci L., Burchielli S. i wsp. Brain glucose overexposure and lack of acute metabolic flexibility in obesity and type 2 diabetes: a PET-[18F]FDG study in Zucker and ZDF rats. *J. Cereb. Blood Flow Metab.* 2010; 30: 895–899.
58. Laposky A.D., Bass J., Kohsaka A., Turek F.W. Sleep and circadian rhythms: key components in the regulation of energy metabolism. *FEBS Lett.* 2008; 582: 142–151.
59. Maury E., Ramsey K.M., Bass J. Circadian rhythms and metabolic syndrome: from experimental genetics to human disease. *Circ. Res.* 2010; 106: 447–462.
60. Buxton O.M., Marcelli E. Short and long sleep are positively associated with obesity, diabetes, hypertension, and cardiovascular disease among adults in the United States. *Soc. Sci. Med.* 2010; 71: 1027–1036.
61. Beihl D.A., Liese A.D., Haffner S.M. Sleep duration as a risk factor for incident type 2 diabetes in a multiethnic cohort. *Ann. Epidemiol.* 2009; 19: 351–357.
62. Zizi F., Jean-Louis G., Brown C.D., Ogedegbe G., Boutin-Foster C., McFarlane S.I. Sleep duration and the risk of diabetes mellitus: epidemiologic evidence and pathophysiologic insights. *Curr. Diab. Rep.* 2010; 10: 43–47.
63. Merlino G., Valente M., Serafini A. i wsp. Effects of restless legs syndrome on quality of life and psychological status in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Educ.* 2010; 36: 79–87.
64. Botros N., Concato J., Mohsenin V., Selim B., Doctor K., Yaggi H.K. Obstructive sleep apnea as a risk factor for type 2 diabetes. *Am. J. Med.* 2009; 122: 1122–1127.
65. Qiu C., Enquobahrie D., Frederick I.O., Abetew D., Williams M.A. Glucose intolerance and gestational diabetes risk in relation to sleep duration and snoring during pregnancy: a pilot study. *BMC Womens Health* 2010; 14: 17.
66. Tsujimura T., Matsuo Y., Keyaki T., Sakurada K., Imanishi J. Correlations of sleep disturbance with the immune system in type 2 diabetes mellitus. *Diabetes Res. Clin. Pract.* 2009; 85: 286–292.
67. Pallayova M., Donic V., Gresova S., Peregrin I., Tomori Z. Do differences in sleep architecture exist between persons with type 2 diabetes and non-diabetic controls? *J. Diabetes Sci. Technol.* 2010; 4: 344–352.
68. Witek P. Algorytm postępowania w neuropatii cukrzycowej. *Diabet. Prakt.* 2009; 10: 186–195.
69. Bogucki A., Stawek J. *Neuropatie nabyte*. Wydawnictwo Czelej, Lublin 2004.
70. Kurt S., Kaplan Y., Karaer H., Erkorkmaz U. Risk factors for diabetic polyneuropathy. *Clin. Neurophysiol.* 2008; 119: S48.
71. Rolim L.C., Sá J.R., Chacra A.R., Dib S.A. Clinical heterogeneity and co-existence of diabetic neuropathies: difference and similarities between types 1 and 2 diabetes mellitus. *Arq. Bras. Endocrinol. Metabol.* 2009; 53: 818–824.
72. Harati Y. Diabetic neuropathies: unanswered questions. *Neurol. Clin.* 2007; 25: 303–317.
73. Hsu W.C., Yen A.M., Liou H.H., Wang H.C., Chen T.H. Prevalence and risk factors of somatic and autonomic neuropathy in prediabetic and diabetic patients. *Neuroepidemiology* 2009; 33: 344–349.
74. Wagner J.C., Singleton J.R., Bixby B. i wsp. Compressive mononeuropathies in diabetic subjects with or without neuropathy. *Clin. Neurophysiol.* 2009; 120: e110.
75. Jann S., Bramero M.A., Facchetti D., Sterzi R. Intravenous immunoglobulin is effective in patients with diabetes and with chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy: long term follow-up. *J. Neurol. Neurosurg. Psych.* 2009; 80: 70–73.
76. Gibbons C.H., Freeman R. Treatment-induced diabetic neuropathy: a reversible painful autonomic neuropathy. *Ann. Neurol.* 2010; 67: 534–541.
77. Kawagashira Y., Watanabe H., Oki Y. i wsp. Intravenous immunoglobulin therapy markedly ameliorates muscle weakness and severe pain in proximal diabetic neuropathy. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* 2007; 78: 899–901.
78. Tracy J.A., Engelstad J.K., Dyck J.B. Microvasculitis in diabetic lumbosacral radiculoplexus neuropathy. *J. Clin. Neuromuscul. Dis.* 2009; 11: 44–48.
79. Tamburin S., Zanette G. Intravenous immunoglobulin for the treatment of diabetic lumbosacral radiculoplexus neuropathy. *Pain Med.* 2009; 10: 1476–1480.
80. Elliott J., Tesfaye S., Chaturvedi N. i wsp. Large-fiber dysfunction in diabetic peripheral neuropathy is predicted by cardiovascular risk factors. *Diabetes Care* 2009; 32: 1896–1900.
81. Toth C.C., Jedrzejewski N.M., Ellis C.L., Frey W.H. 2nd. Cannabinoid-mediated modulation of neuropathic pain and microglial accumulation in a model of murine type I diabetic peripheral neuropathic pain. *Mol. Pain.* 2010; 17: 16.

82. Verrotti A., Loiacono G., Mohn A., Chiarelli F. New insights in diabetic autonomic neuropathy in children and adolescents. *Eur. J. Endocrinol.* 2009; 161: 811–818.
83. Sieradzki J. Neuropatia przewodów pokarmowych a rodzaj insuliny. *Diabet. Prakt.* 2010; 11: 35–38.
84. Tu H., Zhang L., Tran T.P., Muelleman R.L., Li Y.L. Diabetes alters protein expression of hyperpolarization-activated cyclic nucleotide-gated channel subunits in rat nodose ganglion cells. *Neuroscience* 2010; 165: 39–52.
85. Daneshgari F., Liu G., Birder L., Hanna-Mitchell A.T., Chacko S. Diabetic bladder dysfunction: current translational knowledge. *J. Urol.* 2009; 182 (supl. 6): S18–26.
86. Ponikowska B., Jankowska E.A., Reczuch K. i wsp. Abnormal indices of autonomic function are no longer predictors of poor outcome in diabetic patients without neuropathy but with coexisting coronary artery disease who receive optimal pharmacological therapy. *Kardiol. Pol.* 2009; 67: 1325–1332.
87. Kamenov Z.A., Petrova J.J., Christov V.G. Diagnosis of diabetic neuropathy using simple somatic and a new autonomic (neuropad) tests in the clinical practice. *Exp. Clin. Endocrinol. Diabetes* 2010; 118: 226–233.
88. Nakayama M., Nakamura J., Hamada Y. i wsp. Aldose reductase inhibition ameliorates pupillary light reflex and F-wave latency in patients with mild diabetic neuropathy. *Diabetes Care* 2001; 24: 1093–1098.
89. Takeda N. Cardiac disturbances in diabetes mellitus. *Pathophysiology* 2010; 17: 83–88.
90. Valensi P., Sachs R.N., Harfouche B. i wsp. Predictive value of cardiac autonomic neuropathy in diabetic patients with or without silent myocardial ischemia. *Diabetes Care* 2001; 24: 339–343.
91. Siscovick D.S., Sotoodehnia N., Rea T.D., Raghunathan T.E., Jouven X., Lemaître R.N. Type 2 diabetes mellitus and the risk of sudden cardiac arrest in the community. *Rev. Endocr. Metab. Disord.* 2010; 11: 53–59.
92. Frøkjær J.B., Egsgaard L.L., Graversen C. i wsp. Gastrointestinal symptoms in type-1 diabetes: is it all about brain plasticity? *Eur. J. Pain* 2010 Aug 31 [dostępne *on-line*].
93. Wang X.M., Zhang M.X., Zhao L., Han B., Xu P., Xue M. The Starling mechanism of the urinary bladder contractile function and the influence of hyperglycemia on diabetic rats. *J. Diabetes Complications* 2010; 24: 121–128.
94. Sieradzki J. Zaburzenia erekcji w cukrzycy. *Diabet. Prakt.* 2001; 2: 93–98.
95. Wiedemann A., Füsgen I. The patient with diabetes in urologic practice: a special risk for lower urinary tract symptoms? Results of the Witten diabetes survey of 4071 type 2 diabetics. *Urologe A.* 2010; 49: 238–244.
96. Provitera V., Nolano M., Caporaso G., Stancanelli A., Santoro L., Kennedy W.R. Evaluation of sudomotor function in diabetes using the dynamic sweat test. *Neurology* 2010; 74: 50–56.
97. Juhl C.B., Højlund K., Elsborg R. i wsp. Automated detection of hypoglycemia-induced EEG changes recorded by subcutaneous electrodes in subjects with type 1 diabetes—the brain as a biosensor. *Diabetes Res. Clin. Pract.* 2010; 88: 22–28.
98. Lapenta L., Di Bonaventura C., Fattouch J. i wsp. Focal epileptic seizure induced by transient hypoglycaemia in insulin-treated diabetes. *Epileptic Disord.* 2010; 12: 84–87.
99. Martínez M.D., Megias S.M. Occipital seizures with electroencephalographic alterations as the initial manifestation of diabetes mellitus. *Endocrinol. Nutr.* 2009; 56: 458–460.
100. Baglietto M.G., Mancardi M.M., Giannattasio A. i wsp. Epilepsia partialis continua in type 1 diabetes: evolution into epileptic encephalopathy with continuous spike-waves during slow sleep. *Neurol. Sci.* 2009; 30: 509–512.