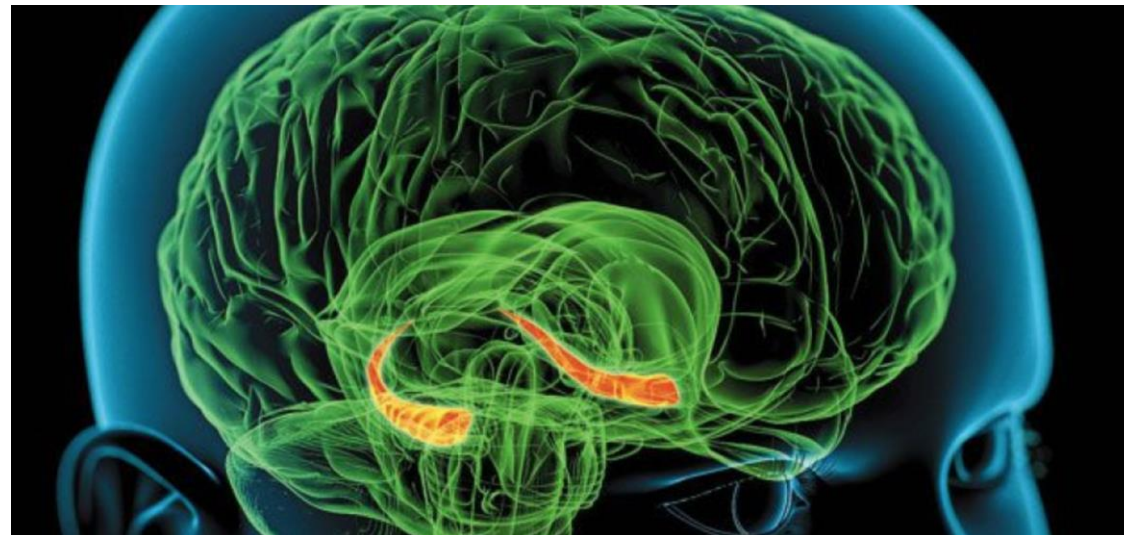


Σακχαρώδης διαβήτης και γνωσιακή λειτουργία

«ΕΓΚΕΦΑΛΟΣ ΚΑΙ ΝΕΦΡΟΣ» 10-11 Νοεμβρίου 2023, Πτολεμαΐδα.

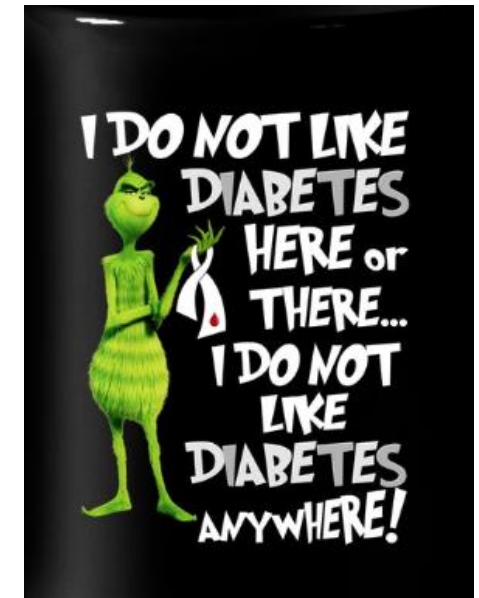
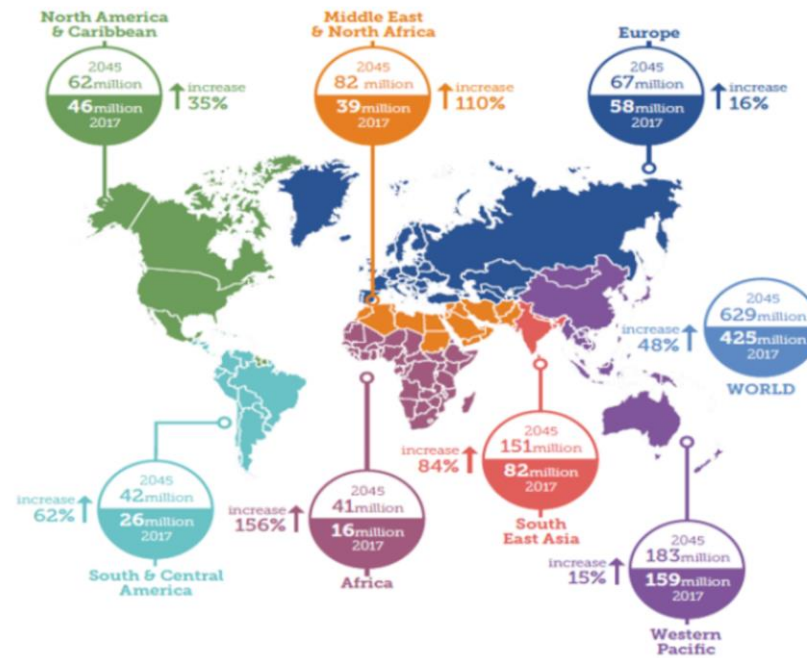
Νεφρολογικό Τμήμα "Χ. Κατσίνας"
Γενικό Νοσοκομείο Πτολεμαΐδας "Μποδοσάκειο"



Διαβήτης και νεφρική νόσος
Διαβήτης και Αγγειοπάθεια
Διαβήτης και γνωσιακή δυσλειτουργία

Όποια πέτρα και να σηκώσουμε από κάτω βρίσκουμε είτε λίγο είτε πολύ διαβήτη

People living with diabetes worldwide per region in 2017 and 2045 (20-79 years)



ΕΝΔΕΧΟΜΕΝΟΣ ΕΠΙΔΗΜΙΟΛΟΓΙΚΟΣ ΚΙΝΔΥΝΟΣ

Source: International Diabetes Federation Atlas

Αν είναι σημαντική η αλληλεπίδραση με την εκρηκτική επιδημιολογική έξαρση του διαβήτη θα συμπαράσχει και τα φαινόμενα γνωστικής δυσλειτουργίας στο φάσμα από την ήπια γνωσιακή δυσλειτουργία έως την εκδήλωση άνοιας, με ότι αυτό θα συνεπάγεται σε νοσηρότητα και ποιότητα ζωής των ασθενών και των συνοδών τους

Διαβήτης και άνοια – σύνοψη παρουσίασης

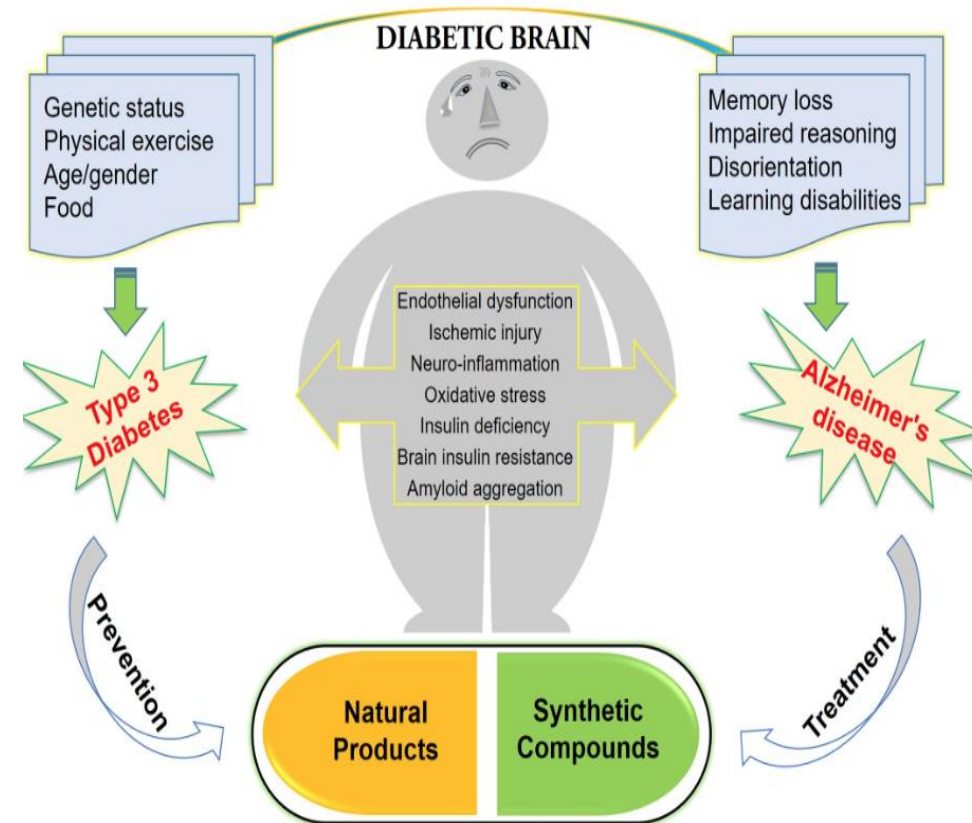
1) ΜΕΤΑΒΟΛΙΚΟ ΣΚΕΛΟΣ – ΕΠΙΔΡΑΣΗ ΣΤΗΝ ΕΜΦΑΝΙΣΗ ΚΑΙ ΕΞΕΛΙΞΗ ΤΗΣ ΑΝΟΙΑΣ (η υπεργλυκαιμία και οι επιπλοκές της στο επίκεντρο)

- Οι ασθενείς με διαβήτη τύπου 2 διατρέχουν υψηλό κίνδυνο για γνωσιακή έκπτωση και άνοια
- Ο διαβήτης προκαλεί πιο γρήγορη εξέλιξη σε κάθε μορφή άνοιας
- Φαινόμενα μικρο και μακροαγγειακής νόσου οδηγούν στην εμφάνιση αγγειακής άνοιας της των διαβητικών ασθενών

2) ΣΥΣΧΕΤΙΣΗ ΤΩΝ ΠΑΘΟΦΥΣΙΟΛΟΓΙΚΩΝ ΜΗΧΑΝΙΣΜΩΝ ΔΡΑΣΗΣ ΤΗΣ ΙΝΣΟΥΛΙΝΗΣ (η αντίσταση της ινσουλίνης στο επίκεντρο σε επίπεδο εγκεφάλου)

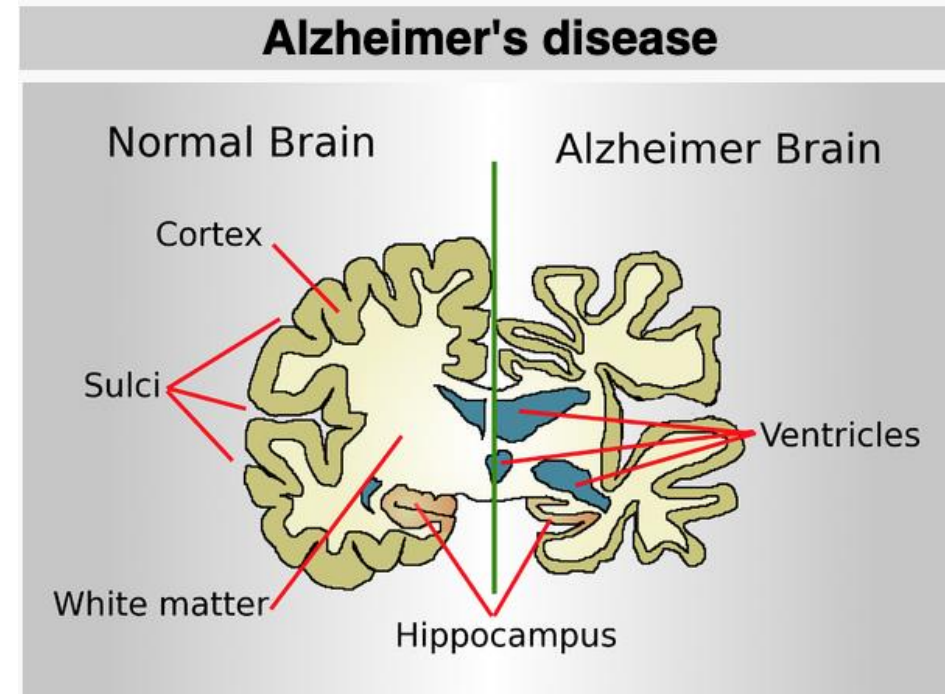
- Αντίσταση στην ινσουλίνη σε επίπεδο εγκεφάλου: Όρος που χρησιμοποιείται πλέον ευρέως στην βιβλιογραφία από το 2013 και μετά και αφορά μηχανισμούς εκφύλισης των εγκεφαλικών κυττάρων λόγω φαινομένων μειονεκτικής ενδοκυττάριας σηματοδότησης και δράσης της ινσουλίνης σε συνδυασμό με μεταβολικές διαταραχές (**τύπος 3 διαβήτης**)

- ✓ Αντιδιαβητικοί παράγοντες που μπορεί να έχουν ευνοϊκή επίδραση στην εμφάνιση και εξέλιξη της γνωστικής έκπτωσης



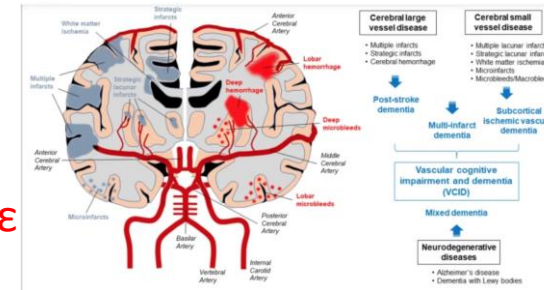
Άνοια – νόσος Alzheimer

- Προοδευτική εκφυλιστική νόσος που χαρακτηρίζεται από σταδιακή έκπτωση της μνήμης και των γνωστικών λειτουργιών με αποτέλεσμα αλλαγές στη συμπεριφορά και την συνολική προσωπικότητα του ατόμου
- Αποτελεί την 5η αιτία θανάτου για ηλικίες άνω των 65 στις ΗΠΑ με τεράστιο κόστος σε παροχές υγείας και ανικανότητα.
- Ιστολογικά η νόσος εμφανίζει χαρακτηριστικές πλάκες πρωτεϊνών αμυλοειδούς (Aβ) στον εξωκυττάριο χώρο και διαταραχή της αρχιτεκτονικής των νευρικών κυττάρων με δημιουργία συναθροίσεων νευροϊνιδίων με κυρίαρχο την πρωτεΐνη Tau
- Οι μεταβολές αυτές οδηγούν σε δυσλειτουργίες σε επίπεδο συναπτικής λειτουργίας, με διαταραχές σε επίπεδο νευροδιαβιβαστών και τελική κατάληξη τον εκφυλισμό και την απόπτωση.

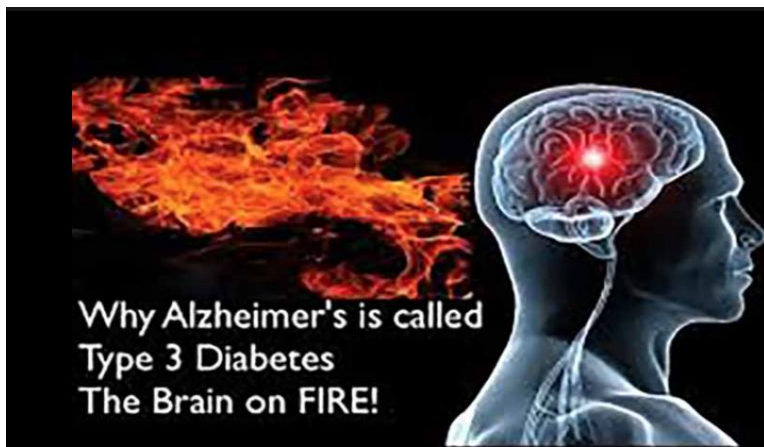


Επιδημιολογικά δεδομένα

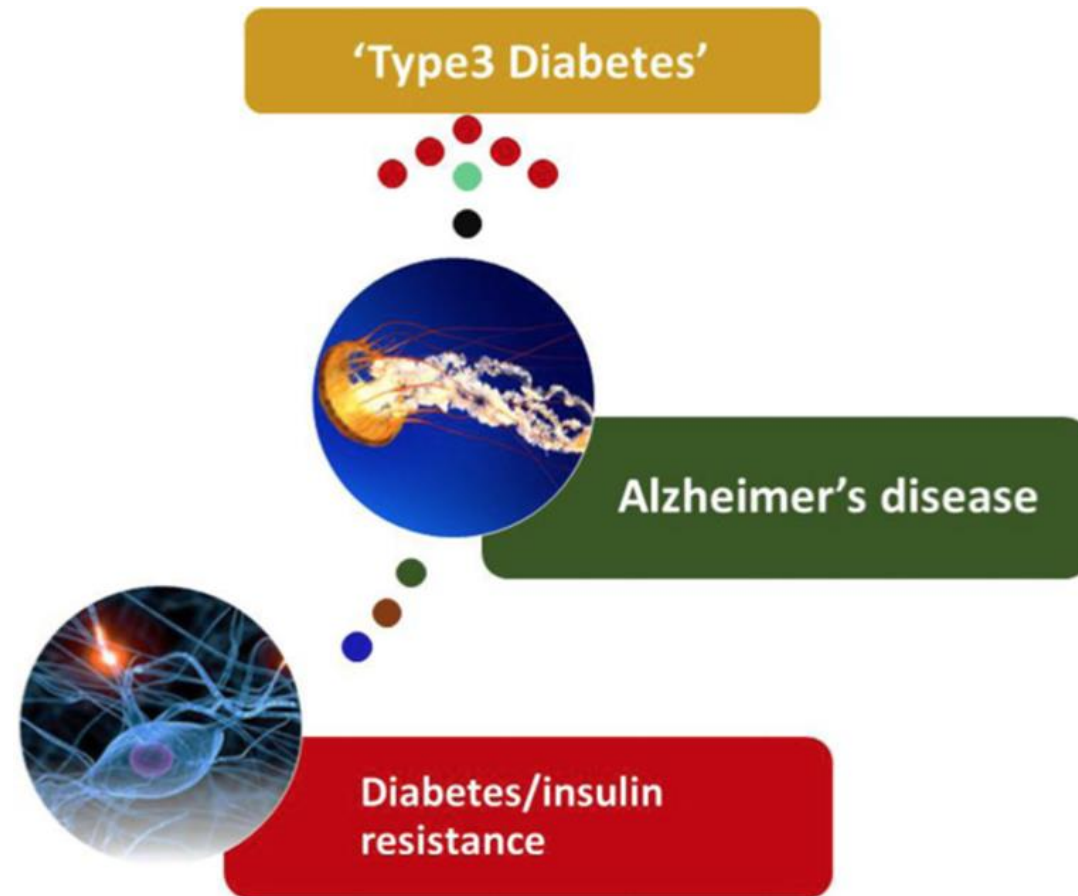
- Σε σχέση με τον ΣΔ1 ο ΣΔ2 είναι επιδημιολογικά πιο επιβαρυνμένος σε σχέση με την εμφάνιση γνωσιακών διαταραχών
- Ο ΣΔ2 σχετίζεται με 50% αυξημένο κίνδυνο για εμφάνιση άνοιας, διαταραχή προσοχής, στην έκφραση του λόγου, στην εκτελεστική λειτουργία και την μνήμη
- Από τις διαταραχές του μεταβολικού συνδρόμου η υπεργλυκαιμία εμφανίζει την υψηλότερη συσχέτιση με την ανάπτυξη γνωσιακής δυσλειτουργίας
- Η αγγειακή άνοια είναι στενά συνυφασμένη με τις επιπλοκές του διαβήτη (μικρο-μακρο αγγειοπάθεια, καρδιαγγειακά νοσήματα, ΑΕΕ).
- **Ο σδ που εμφανίζεται στη μέση ηλικία συνοδεύεται κατά 19% μεγαλύτερη γνωσιακή έκπτωση σε σχέση με τα άτομα χωρίς διαβήτη και αποτελεί παράγοντα κινδύνου και για τις δύο μορφές άνοιας (αγγειακής και Alzheimer) ειδικά αν συνδυάζεται με κάπνισμα και παχυσαρκία οπότε και πολλαπλασιάζεται ο κίνδυνος**
- Από δεδομένα μελετών ο ΣΔ συνολικά σχετίζεται με 60% αύξηση του κινδύνου για άνοια και 40% για την εμφάνιση **μη** αγγειακής άνοιας.
- Ο κίνδυνος εμφάνισης αγγειακής άνοιας είναι μεγαλύτερος στις γυναίκες με διαβήτη σε σχέση με τους άντρες
- Σε δεδομένα μελετών πληθυσμοί διαβητικών εμφανίζονται να έχουν χαμηλές αποδόσεις σε γνωστικές δοκιμασίες σε σχέση με τους μη διαβητικούς
- **Η γνωσιακή διαταραχή μπορεί να εμφανίζεται και σε πρώιμα στάδια των διαβητικών ασθενών ακόμα και σε προδιαβητικές καταστάσεις όπως είναι η IFG και IGT**
- Αν και δεν διαπιστώνεται παθογενετικός κοινός μηχανισμός σε άλλες μορφές άνοιας όπως η άνοια σωμάτων Lewy η εμφάνιση διαβήτη συνοδεύεται από ταχεία επιδείνωση των γνωστικών λειτουργιών



ΣΔ τύπου 3



- Ειδικά για την νόσο Alzheimer θεωρείται ότι αποτελεί μια ιδιαίτερη μορφή αντίστασης στην ινσουλίνη και συγκεκριμένα αναφέρεται ως φαινόμενο αντίστασης στην ινσουλίνη και διαταραγμένης μεταβολικής ομοιόστασης της γλυκόζης σε επίπεδο εγκεφάλου.
- Υπάρχει παθολογική δράση της ινσουλίνης σε επίπεδο υποδοχέων των εγκεφαλικών κυττάρων και κυρίως αυτών που σχετίζονται με νοητικές λειτουργίες και τη μνήμη που θυμίζει την μειονεκτική δράση της ινσουλίνης στον σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2 με συνοδά μιτοχονδριακή δυσλειτουργία νευροφλεγμονή και αγγειακή νόσο



Crane et al Glucose Levels and Risk of Dementia N Engl J Med 2013; 369:540-548

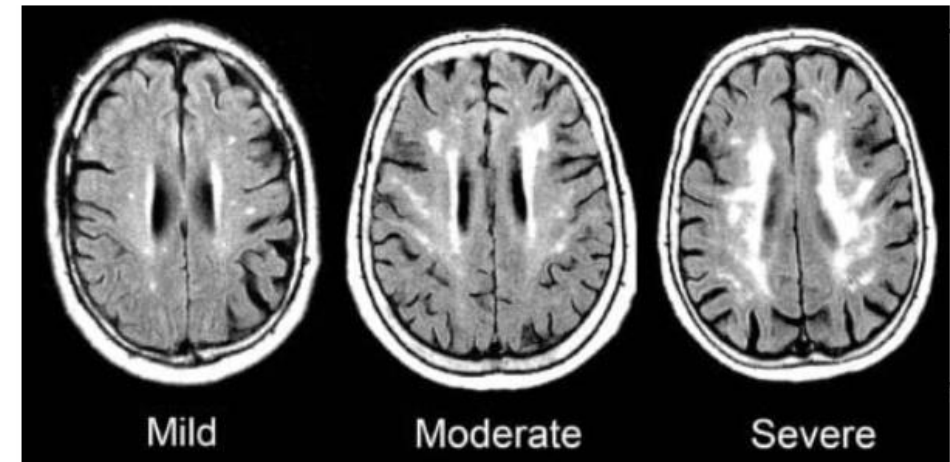
Μελέτη σταθμός που κατέδειξε πως:

- ✓ Άτομα (μη διαβητικοί) με επίπεδα σακχάρου στο 115mg/dl διατρέχουν 18% μεγαλύτερο κίνδυνο για άνοια σε σχέση με άτομα με επίπεδα στο 100mg/dl
 - ✓ Διαβητικοί ασθενείς με επίπεδα γλυκόζης στο 190mg/dl εμφανίζουν κατά 40% μεγαλύτερο κίνδυνο για άνοια σε σχέση με διαβητικούς με επίπεδα στο 160mg/dl
 - ✓ Η εκφυλιστική πορεία ατόμων με διαταραχή στο μεταβολισμό της γλυκόζης οποιασδήποτε μορφής (προδιαβήτη ή διαβήτη) εμφανίζει γραμμική συσχέτιση με τα επίπεδα σακχάρου
-
- Άτομα με IGT έχουν μεγαλύτερο κίνδυνο εμφάνισης άνοιας σε σχέση με τους φυσιολογικούς
 - Ασθενείς με ΣΔ2 σε ινσουλινοθεραπεία είχαν 4πλάσιο κίνδυνο εμφάνισης άνοιας
 - Το επίπεδο της γλυκαιμικής ρύθμισης αποτελούν παράγοντες αυξημένου κινδύνου για άνοια
 - Η παχυσαρκία αποτελεί παράγοντα κινδύνου για την εμφάνιση άνοιας (μία μονάδα αύξησης στον BMI στο γυναικείο πληθυσμό σχετίζεται με 36% αύξηση του κινδύνου)

Διαβήτης και νοητική έκπτωση

- Ο εγκέφαλος και το σύνολο του νευρικού ιστού χρησιμοποιεί και εξαρτάται από το **ενεργειακό υπόστρωμα** της **γλυκόζης**. Στη μονάδα του χρόνου σε κατάσταση ηρεμίας ο εγκέφαλος καταναλώνει το 20% του οξυγόνου και το 20– 25% της γλυκόζης (ενώ αποτελεί μόλις το 2% του ανθρώπινου σώματος) ποσοστό που αυξάνει σε καταστάσεις στρες και άλλες υψηλές νοητικές λειτουργίες.
- Υψηλές νοητικές λειτουργίες όπως είναι η μνήμη, η απόδοση στα μαθηματικά, η μάθηση, η χρήση της γλώσσας, η εκτελεστική λειτουργία, είναι συνάρτηση της αέρας μεταβολικής λειτουργίας του εγκεφάλου. Οποιαδήποτε διαταραχή στο μεταβολισμό των υδατανθράκων επηρεάζει άμεσα της εγκεφαλικές λειτουργίες τόσο σε επίπεδο γνωστικών λειτουργιών όσο και στην εκτελεστική του ικανότητα καθώς και στην μνήμη (κλασσικό παράδειγμα η υπογλυκαιμία).
- Μελέτες έχουν δείξει ποικίλα ελλείματα σε γνωστικές λειτουργίες στους διαβητικούς ασθενείς και στατιστικά σημαντική διαφορά στην απόδοσή τους σε αντίστοιχες δοκιμασίες σε σχέση με μη διαβητικούς
- Οι μηχανισμοί των βλαβών που προκαλεί σε επίπεδο εγκεφάλου ο ΣΔ είναι πολλαπλοί. Ο βασικός μηχανισμός έχει να κάνει με την διαταραχή στην αιμάτωση του εγκεφαλικού ιστού ως συνέπεια μικρο και μακροαγγειακής νόσου.

Εκτενή συζήτηση γίνεται τα τελευταία χρόνια για την μειονεκτική δράση της ινσουλίνης στους υποδοχείς της στα εγκεφαλικά κύτταρα λόγω φαινομένων αντίστασης στην ινσουλίνη σε επίπεδο εγκεφάλου και να συσχετίζεται με τις παθοφυσιολογικές διεργασίες στην νόσο Alzheimer σε βαθμό που να μιλάμε για ένα άλλο τύπο διαβήτη **τον διαβήτη τύπου 3**



Signs of cerebral small vessel disease.
From Inzitari et al, BMJ. 2009 Jul

Παράγοντες κινδύνου νοητικής έκπτωσης στους διαβητικούς ασθενείς

Risk factors for cognitive decline in diabetes mellitus

Age > 60 yr

Presence of ApoE ε4 allele

Long duration of diabetes

Poor glycaemic control/high HbA1c

Higher fasting glucose levels

Recurrent hypoglycaemic episodes

Severe insulin resistance

Atherosclerotic cardiovascular disease

Uncontrolled hypertension

Proteinuria

Dyslipidaemia

Physical inactivity

Unhealthy diet

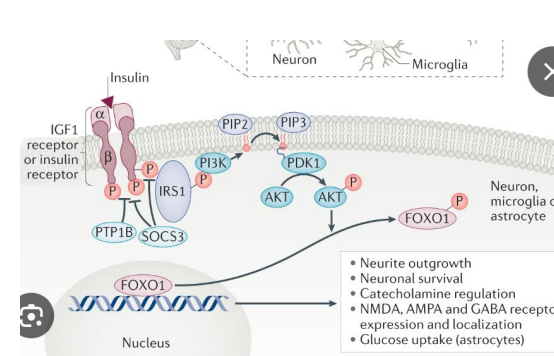
Depression

- Ο υποδοχέας της ινσουλίνης (IR) εκφράζεται τόσο στα νευρικά κύτταρα όσο και στα νευρογλοιακά του εγκεφάλου.
- Ο IR εντοπίζεται σε ιδιαίτερα υψηλά επίπεδα στον Ιππόκαμπο, τον Υποθάλαμο, τον φλοιό.
- Ο IR έχει σημαντική επίδραση σε μηχανισμούς νευρωνικής λειτουργίας και συναπτικής πλαστικότητας με άμεση επίδραση σε γνωστικές λειτουργίες, έχει νευροτροφικές δράσεις, καθώς και νευροενδοκρινική λειτουργία και είναι υπεύθυνος για ανώτερες φλοιϊκές διεργασίες μάθησης και μνήμης
- Η δράση της ινσουλίνης επεκτείνεται και στον καθορισμό των επιπέδων διαφόρων νευροδιαβιβαστών που σχετίζονται με την λειτουργία της μνήμης (ακετυλοχολίνη, νορεπινεφρίνη, επινεφρίνη)

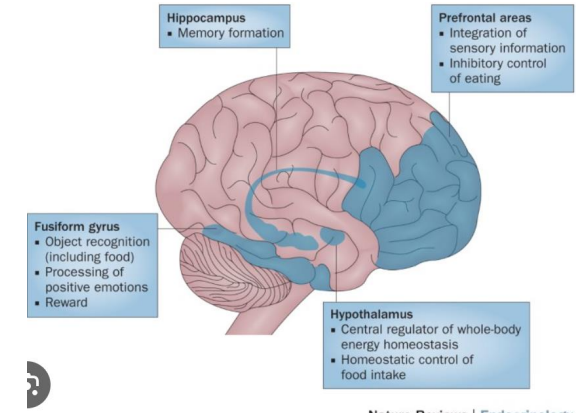
ΑΝΤΙΣΤΑΣΗ ΣΤΗΝ ΙΝΣΟΥΛΙΝΗ ΣΕ ΕΠΙΠΕΔΟ ΕΓΚΕΦΑΛΟΥ:

- Έχει συνέπειες στην νευρωνική λειτουργία τόσο σε επίπεδο συνάψεων όσο και στην δενδριτική λειτουργία που χαρακτηρίζει και την νόσο Alzheimer.
- Επιδρά αρνητικά τόσο σε επίπεδο διεργασιών στο σώμα του νευρώνα όσο και στις συναπτικές του απολήξεις επιηρεάζοντας αρνητικά τη λειτουργία της μνήμης και της μάθησης σε επίπεδο Ιππόκαμπου του εγκεφάλου.

Υποδοχέας της ινσουλίνης – ενδοκυττάρειες δράσεις.
 Παθοφυσιολογία του διαβήτη και της γνωστικής διαταραχής

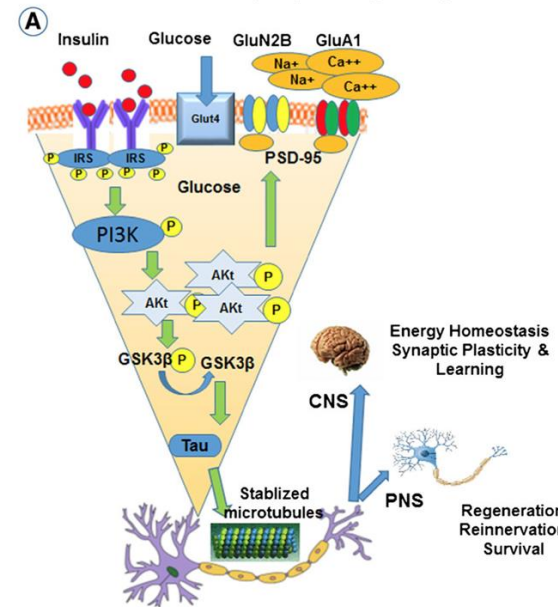


Zilliox et al.

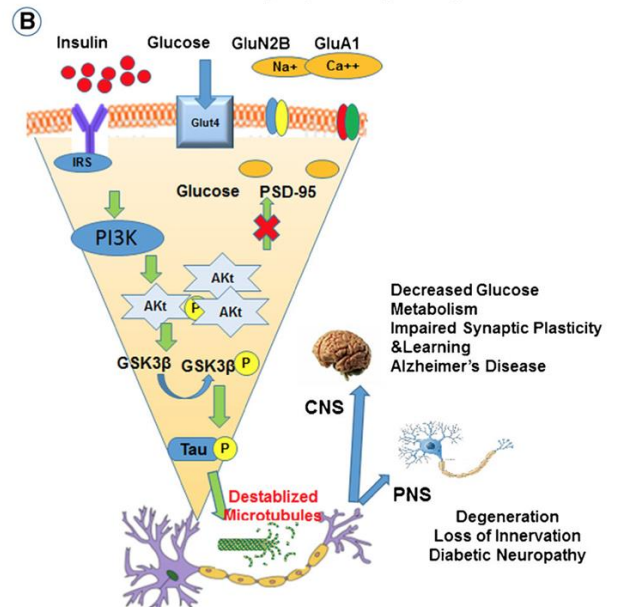


Nature Reviews | Endocrinology
 Page 17

Insulin Sensitive Synaptic Signaling



Insulin Resistance Synaptic Signaling



Σηματοδότηση μετά τον IR – συνέπειες στην μιτοχονδριακή λειτουργία

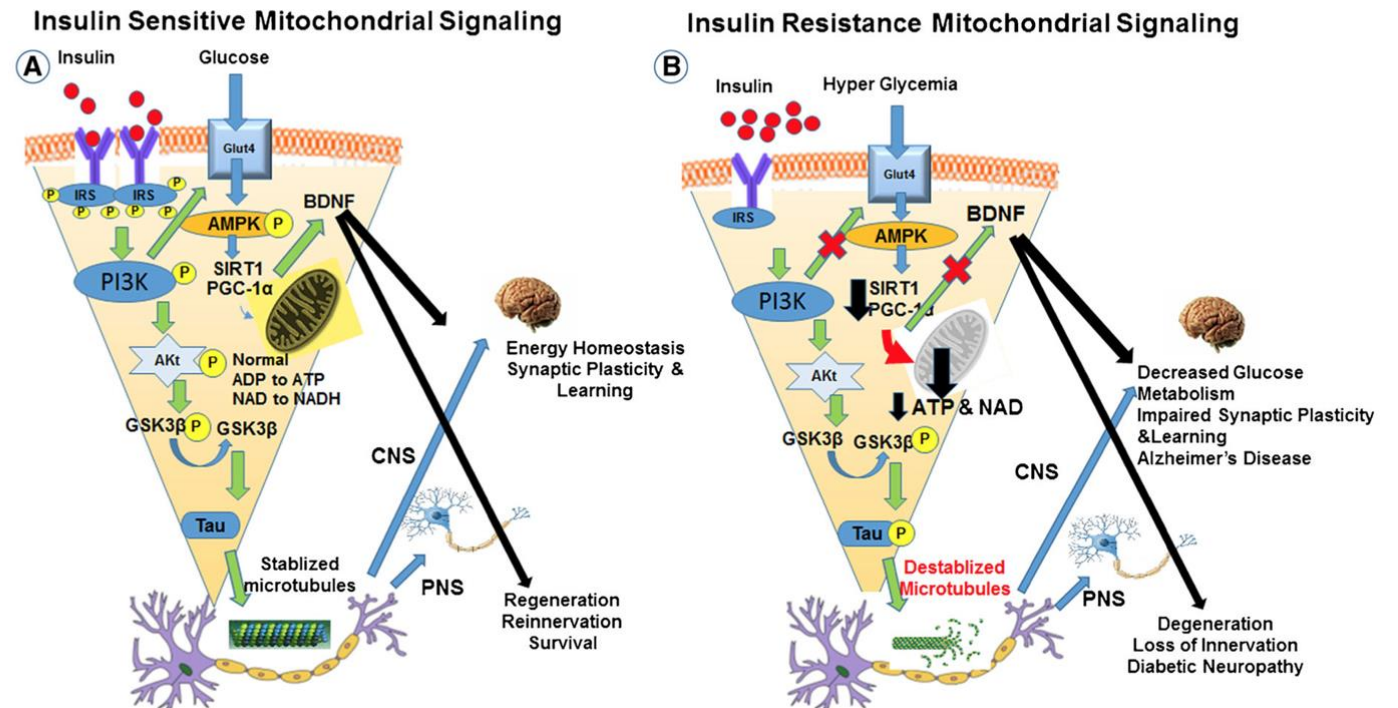
Zilliox et al.

Page 18

Τα μιτοχόνδρια είναι η ενεργειακές γεννήτριες των εγκεφαλικών κυττάρων

Η πλαστικότητα των νευρικών κυττάρων και η ικανότητά τους να απαντούν στα διάφορα ερεθίσματα διενεργείται μέσω ενεργειακών μεταβολών σε επίπεδο μιτοχονδρίων

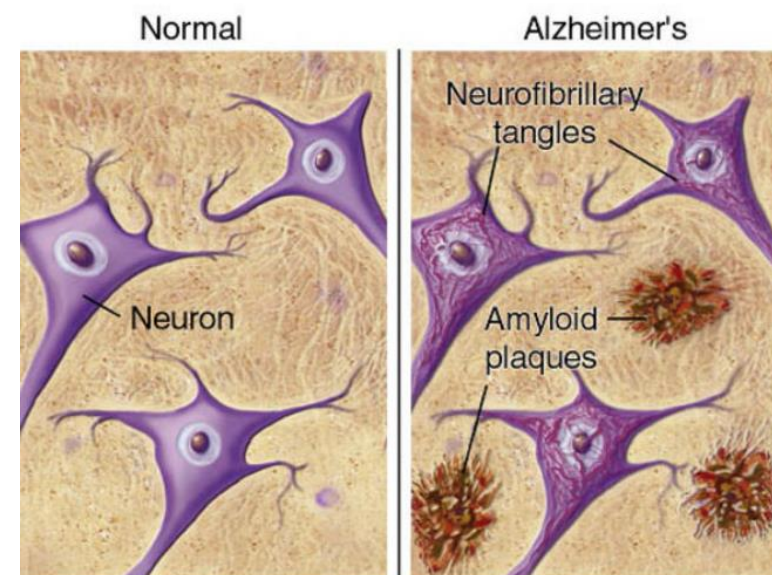
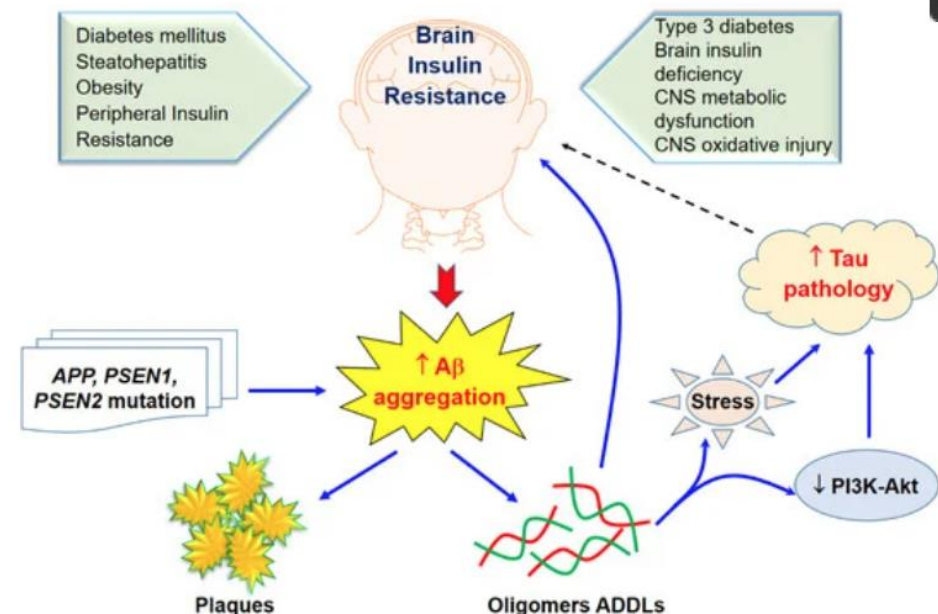
- Η μειονεκτική δράση της ινσουλίνης στους υποδοχείς της προδιαθέτει σε οξειδωτικό στρες που οδηγεί σε βλάβες στη λειτουργία και την δομή του μιτοχονδρίου



Μιτοχονδριακή δυσλειτουργία και πρωτεΐνη Tau

- ❖ Η πρωτεΐνη Tau απαντάται στο δίκτυο μικροσωληναρίων των νευρικών κυττάρων του εγκεφάλου και με την φωσφορυλίωσή της παίζει σημαντικό ρόλο στη δομή και την πλαστικότητα των συνάψεων τους. Στην νόσο Alzheimer με την επακόλουθη παθολογική **υπερφωσφορυλίωσή** της στα μιτοχόνδρια έχουμε βιομετατροπή της με τάση να πολυμερίζεται και να σχηματίζει παθολογικά ζεύγη ελικωδών νηματίων και δικτύων που αποδομούν την λειτουργία και την δομή των νευρικών κυττάρων (χαρακτηριστικό εύρημα στον Ιππόκαμπο των ασθενών).

- ❖ Η δράση της ινσουλίνης στους υποδοχείς της στα εγκεφαλικά κύτταρα όταν συνδέεται με φαινόμενα αντίστασης και μειονεκτικής της λειτουργίας συνδράμει και διευκολύνει την παραγωγή παθολογικής πρωτεΐνης Tau, της Αβ πρωτεΐνης του αμυλοειδούς και της APP (πρόδρομης πρωτεΐνης του αμυλοειδούς) μόρια που αποτελούν την απαρχή των διεργασιών εκφύλισης των νευρικών κυττάρων του εγκεφάλου ξεκινώντας από τον Ιππόκαμπο και τον φλοιό με συνέπεια την εμφάνιση των χαρακτηριστικών πλακών της νόσου Alzheimer στον εξωκυττάριο χώρο διαταράσσοντας το φυσιολογικό τους περιβάλλον



Συνοψίζοντας τους πιθανούς παθογενετικούς μηχανισμούς στην γνωστικής δυσλειτουργία στον σακχαρώδη διαβήτη

- ❖ Η αντίσταση στην ινσουλίνη σε επίπεδο εγκεφάλου ενοχοποιείται σαν ένας πιθανός μηχανισμός της γνωστικής δυσλειτουργίας (ΣΔ τύπου 3)
- ❖ Μέσω ποικίλων και σύνθετων μηχανισμών τα ενδοκυττάρια σήματα των υποδοχέων της ινσουλίνης δρουν ευνοϊκά στην λειτουργία των συνάψεων και των δενδριτών των νευρικών κυττάρων στον ΚΝΣ προάγοντας έτσι την γνωστική απόδοση. **Η αντίσταση στην ινσουλίνη** σε επίπεδο εγκεφάλου έχει αντίθετα αποτελέσματα ιδίως στους ασθενείς με ΣΔ2 και συνοδεύεται συχνά με έκπτωση γνωστικών λειτουργιών
- ❖ Η επαναλαμβανόμενη υπογλυκαιμία αφενός οδηγεί σε κατάσταση ανεπίγνωστης υπογλυκαιμίας και αφετέρου μέσω διεργασιών οξειδωτικού στρες και φλεγμονωδών διεργασιών οδηγεί σε δομικές και λειτουργικές διαταραχές στα εγκεφαλικά κύτταρα με αποτέλεσμα την έκπτωση των γνωστικών λειτουργιών
- ❖ Η προκαλούμενη από τον διαβήτη αγγειοπάθεια επηρεάζει σημαντικά την αιματική ροή. Η αθηρωματική διαδικασία που προσβάλλει και τα εγκεφαλικά αγγεία έχει με τη σειρά της σοβαρή επίπτωση στην γνωστική δυσλειτουργία με την εμφάνιση σοβαρών επιπλοκών με την μορφή λευκοεγκεφαλοπάθειας μικροεμφρακτικής νόσου και ΑΕΕ

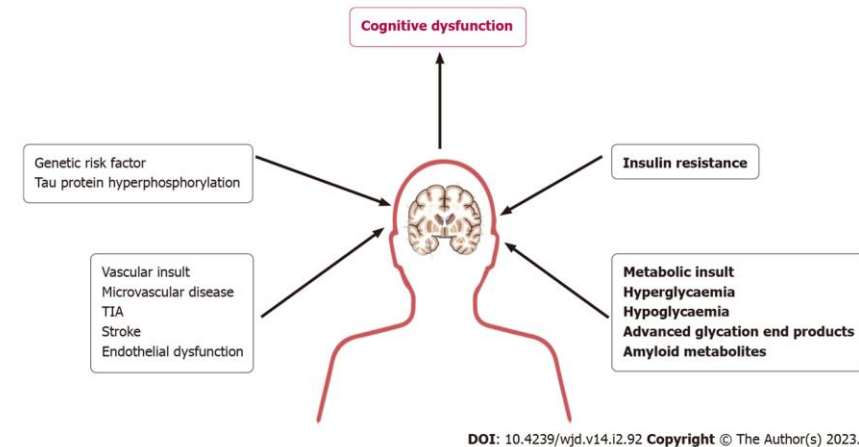
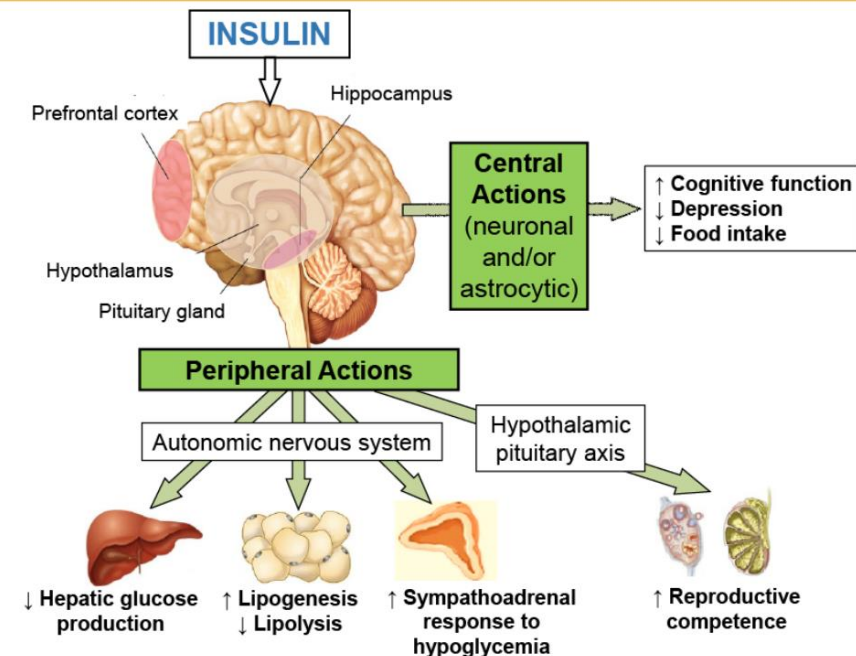


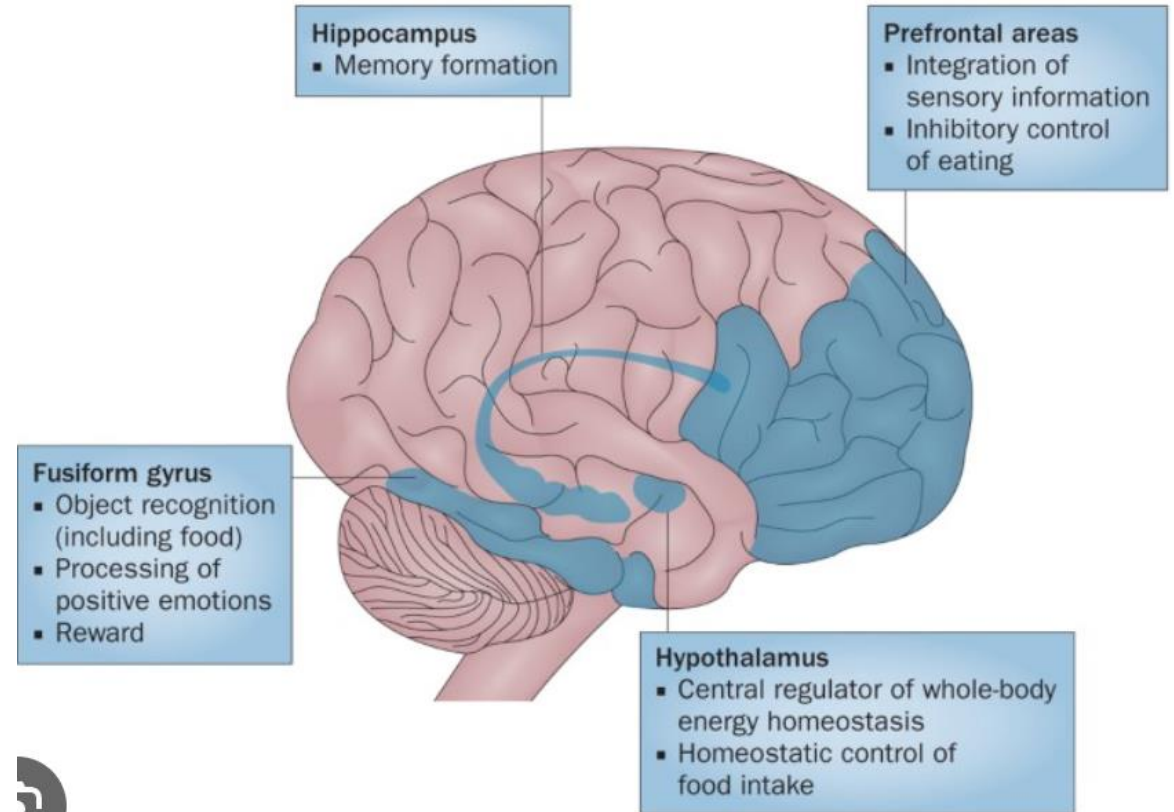
Figure 2 A graphical representation of the pathobiology of cognitive dysfunction in patients with diabetes. TIA: Transient ischemic attack.



MRI μελέτη των δομικών και λειτουργικών μεταβολών στον εγκέφαλο των διαβητικών ασθενών

- Μείωση της εκτελεστικής λειτουργίας και της μνήμης συνδυάζεται με μείωση της πυκνότητας της φαιάς ουσίας του εγκεφάλου καθώς και με μείωση του μεταβολισμού της γλυκόζης (προμετωπιαίος, κροταφικός και παρεγκεφαλίδα)
- Χαρακτηριστική είναι η μείωση του όγκου του ιππόκαμπου
- Με την βελτίωση της γλυκαιμικής ρύθμισης εμφανίζεται σταθεροποίηση του όγκου και του βαθμού της ατροφίας
- Επιπλέον οι ασθενείς με ΣΔ 2 έχουν δείξει μειονεκτική λειτουργία σε θέματα εκτελεστικών λειτουργιών και μνήμης με αντίστοιχη μείωση της εικόνας της δραστηριότητας του μετωπιαίου τους λοβού

Μαγνητική φασματογραφία (Magnetic Resonance Spectroscopy)



Nature Reviews | Endocrinology

Νοητικές δοκιμασίες που δείχνουν να επηρεάζονται με στατιστική σημαντικότητα σε διαβητικούς

- Δοκιμασία δημιουργίας μονοπατιών (trail making test)
- color word stroop test
- Σημασιολογική ευχέρεια: δοκιμασία ανάκλησης αντικειμένων πχ να ανακαλέσουν αντικείμενα
- Digit – symbol modalities test δοκιμασία αναγνώρισης συμβόλων αριθμών
- Memory Scale αναγνώριση κειμένου – σχημάτων μετά απομνημόνευση
- Δοκιμασία αναπαράσταση της σύνθετης φιγούρας Rey – Osterrieth

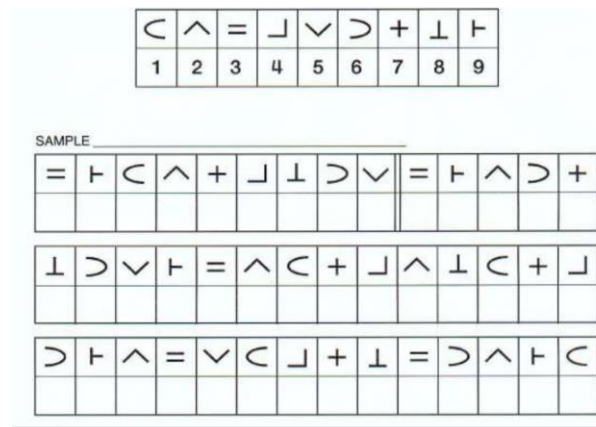


Fig. 1 : Sample of symbol digit modality test.

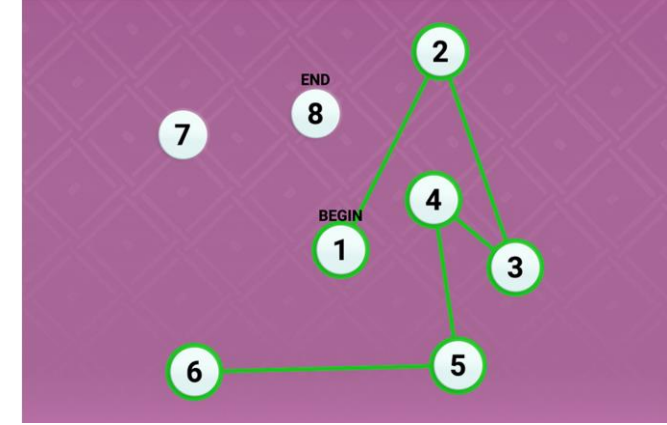
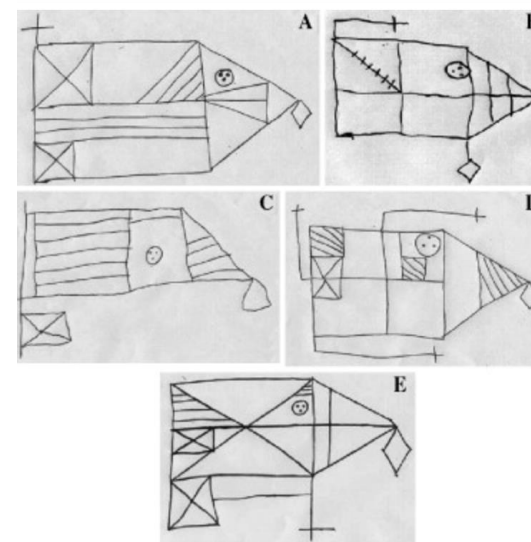
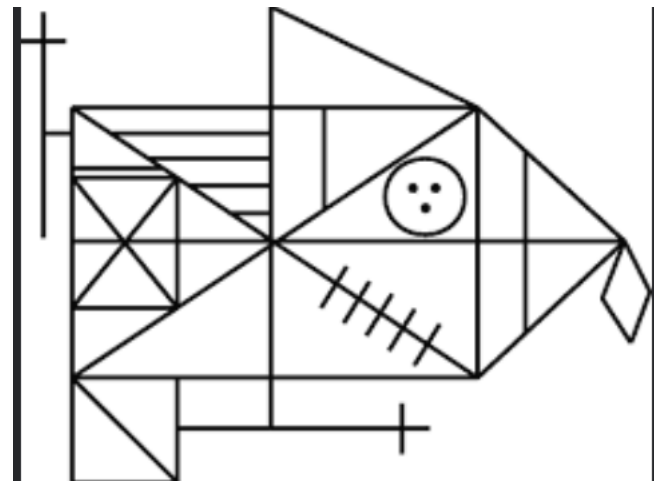


Figure 1

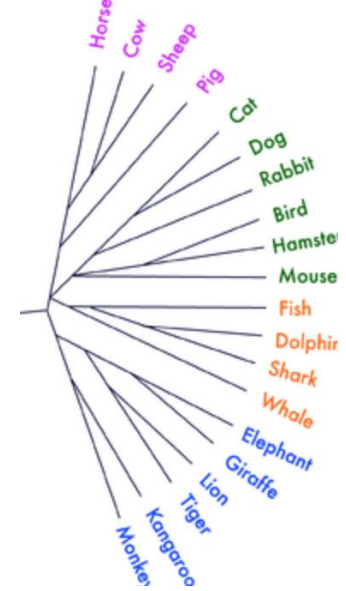


Figure 1. The illustrations on 8 flashcards.

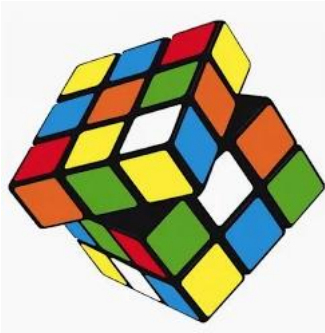


Red Green Purple
Brown Blue Red

Purple Red Brown
Red Green Blue



Διαβήτης και άνοια – Θεραπευτικές προσεγγίσεις

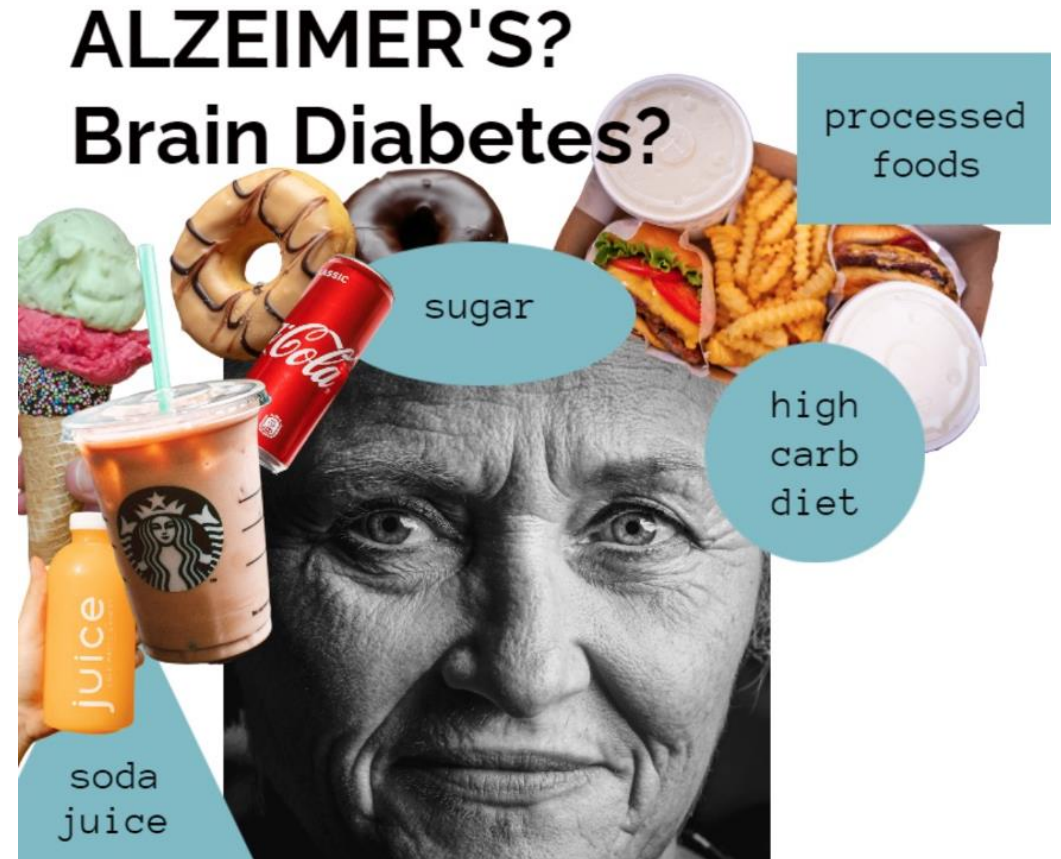


ΑΣΚΗΣΗ

Αντικρουόμενα αποτελέσματα μελετών αν και κατά πόσο βοηθάει στην βελτίωση των γνωστικών λειτουργιών σε άτομα με ΣΔ και άνοια

ΔΙΑΙΤΑ

Προτίμηση σε διατροφικές συνήθειες που δεν προκαλούν μεγάλες διακυμάνσεις στη γλυκαιμία των ασθενών (προτίμηση τροφών με υδατάνθρακες χαμηλού γλυκαιμικού δείκτη περιορισμό και έλεγχο στις ποσότητες γενικά τον υδατανθράκων με ισορροπημένα γεύματα σε πρωτεΐνες και λίπη και με υψηλή περιεκτικότητα σε φυτικές ίνες)



μετφορμίνη

Αναστολέας της ηπατικής γλυκονεογένεσης και βελτίωση της μιτοχονδριακής λειτουργίας

- Η θεραπεία των διαβητικών με μετφορμίνη σχετίζεται με χαμηλότερο κίνδυνο άνοιας και γνωσιακής εξασθένησης – ενδείξεις νευροπροστασίας
- Μείωση φορτίου της πλάκας σε πρωτεΐνη Αβ του αμυλοειδούς καθώς και σε σημεία χρόνιας φλεγμονής σε επίπεδο Ιπποκάμπου και Φλοιό

Ou Z, Kong X, Sun X, et al. Metformin treatment prevents amyloid plaque deposition and memory impairment in APP/PS1 mice. *Brain Behav Immun* 2018; 69: 351-63.

Ng TP, Feng L, Yap KB, et al. Long-term metformin usage and cognitive function among older adults with diabetes. *J Alzheimers Dis* 2014; 41: 61-8.

σουλφονυλουρίες

Εκκριταγωγά ινσουλίνης

- Ενδείξεις καθυστέρησης εξέλιξης της γνωστικής έκπτωσης στην νόσο Alzheimer σε ασθενείς με αγωγή με γλιμεπιρίδη (μείωση βλάβης σε επίπεδο σύναψης – συναπτικών μεμβρανών)

Osborne C, West E, Nolan W, et al. Glimperiride protects neurons against amyloid-beta-induced synapse damage. *Neuropharmacology* 2016; 101: 225-36.



υπογλυκαιμία

Γλιταζόνες

Αγωνιστές των πυρηνικών PPAR-γ υποδοχέων με συνέπεια ευαισθητοποίηση στη δράση της ινσουλίνης

- Δεδομένα κυρίως για την πιο γλιταζόνη (η ροσιγλιταζόνη δεν έδειξε όφελος)
- Μείωση φορτίου αμυλοειδούς και βελτίωση ικανότητας μάθησης
- Σημαντικό όφελος σε αγγειακή άνοια με βελτίωση ενδοθηλιακής λειτουργίας στους διαβητικούς και βελτίωση μνήμης, βελτίωση γνωστικής απόδοσης μείωση οξειδωτικού στρες και μιτοχονδριακής λειτουργίας και βελτίωση χρήσης γλυκόζης από εγκεφαλικά κύτταρα
- Υπάρχουν δεδομένα μείωσης εναπόθεσης Αβ και Ταυ σε επίπεδο Ιπποκάμπου
- Δεδομένα μελετών με μείωση κινδύνου άνοιας κατά 23% σε διαβητικούς που λάμβαναν πιο γλιταζόνη

Jiang Q, Heneka M, Landreth GE. The role of peroxisome proliferator-activated receptor-gamma (PPARgamma) in Alzheimer's disease: therapeutic implications. CNS Drugs 2008; 22: 1-14.

Kaur B, Singh N, Jaggi AS. Exploring mechanism of pioglitazone-induced memory restorative effect in experimental dementia. Fundam Clin Pharmacol 2009; 23: 557-66.

Chou PS, Ho BL, Yang YH. Effects of pioglitazone on the incidence of dementia in patients with diabetes. J Diabetes Complications 2017; 31: 1053-7.

Φάρμακα του άξονα των ινκρετινών

Αναστολείς της DPP-4

- Δεδομένα για την νευροπροστατευτική τους δράση
- Σημαντική μείωση της γνωστικής λειτουργίας σε ηλικιωμένους διαβητικούς
- Μείωση βλάβης νευρικών κυττάρων από την Αβ πρωτεΐνη με βελτίωση της σηματοδότησης της ινσουλίνης και της δράσης της στους υποδοχείς των εγκεφαλικών κυττάρων με αποτέλεσμα την μείωση της νευροτοξικότητας και της εξέλιξης της νόσου Alzheimer

Isik AT, Soysal P, Yay A, et al. The effects of sitagliptin, a DPP-4 inhibitor, on cognitive functions in elderly diabetic patients with or without Alzheimer's disease. *Diabetes Res Clin Pract* 2017; 123: 192-8.

Kornelius E, Lin CL, Chang HH, et al. DPP-4 Inhibitor linagliptin attenuates Abeta-induced cytotoxicity through activation of AMPK in neuronal cells. *CNS Neurosci Ther* 2015; 21: 549-57.

Αγωνιστές των GLP-1 υποδοχέων



Κατηγορία με τα περισσότερα οφέλη πιθανώς λόγω άμεσης κεντρικής δράσης στα εγκεφαλικά κύτταρα:

- Λόγω της έκφρασης των υποδοχέων των GLP-1 αγωνιστών σε επίπεδο θαλάμου, εγκεφαλικού στελέχους και στο φλοιό, υποδηλώνοντας ρόλους στη μνήμη, την προσοχή και τη συμπεριφορά περιοχές που κατ'εξοχήν επηρεάζονται σε άνοιες όπως η νόσος Alzheimer
- Από μελέτες σε επίπεδο Ιππόκαμπου η δράση των GLP-1 αναλόγων είχε ευεργετικά αποτελέσματα στην γνωστική απόδοση και την νευρωνική βιωσιμότητα στην νόσο Alzheimer με μείωση των φλεγμονωδών διεργασιών και αύξηση της χολινεργικής δραστηριότητας
- Μελέτες με λιραγλουτίδη έδειξαν αναστροφή βλαβών της συναπτικής πλαστικότητας από την πρωτεΐνη Αβ βελτιώνοντας την νευροδιαβιβαστική λειτουργία

McClellan PL, Gault VA, Harriott P, et al. Glucagon-like peptide-1 analogues enhance synaptic plasticity in the brain: a link between diabetes and Alzheimer's disease. *Eur J Pharmacol* 2010; 630: 158-62.

- Επιπλέον μελέτες με λιραγλουτίδη έδειξαν μείωση συνολικά στο φορτίο πλάκας αμυλοειδούς κατά 33% και της φλεγμονής κατά 30% με συνέπεια μείωση εν μέρει στην προοδευτική έκπτωση της λειτουργίας της μνήμης

McClellan PL, Hölscher C. Liraglutide can reverse memory impairment, synaptic loss and reduce plaque load in aged APP/PS1 mice, a model of Alzheimer's disease. *Neuropharmacology* 2014; 76: 57-67.

- Μελέτες με λιξισενατίδη έδειξαν μείωση στις πλάκες αμυλοειδούς, τα νευροϊνιδιακά συμπλέγματα και την απώλεια συνάψεων και στα φλεγμονώδη φαινόμενα με βελτίωση της μνήμης στην αναγνώριση αντικειμένων

Cai HY, Yang JT, Wang ZJ. Lixisenatide reduces amyloid plaques, neurofibrillary tangles and neuroinflammation in an APP/PS1/tau mouse model of Alzheimer's disease. *Biochem Biophys Res Commun* 2018; 495: 1034-40.

- Αναμένονται αποτελέσματα με την από του στόματος αγωγή με Semaglutide

ινσουλινοθεραπεία

- Φαινόμενα αντίστασης δεν ξεπερνιούνται με την αυξημένη δοσολογία σε ινσουλίνη γιατί δεν βελτιώνεται η δράση της στους υποδοχείς που είναι και η κύρια παθογενετική κατάσταση (εξασθενημένη ενδοκυττάρια σηματοδότηση)
- Μελέτες με ενδορινική χορήγηση ινσουλίνης έχει δόση ενθαρρυντικά αποτελέσματα με βελτίωση μνήμης και γνωστικών λειτουργιών σε ασθενείς με διαβήτη και νόσο Alzheimer
- Το σίγουρο είναι πως η σωστή γλυκαιμική ρύθμιση προσφέρει όφελος στην αναστολή ταχύτερης εξέλιξης της νόσου στους διαβητικούς φτάνει να εκλείπει ο κίνδυνος της υπογλυκαιμίας

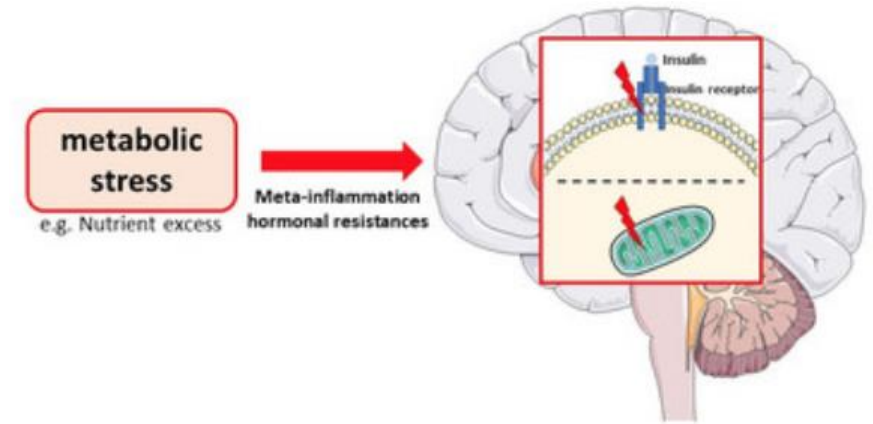
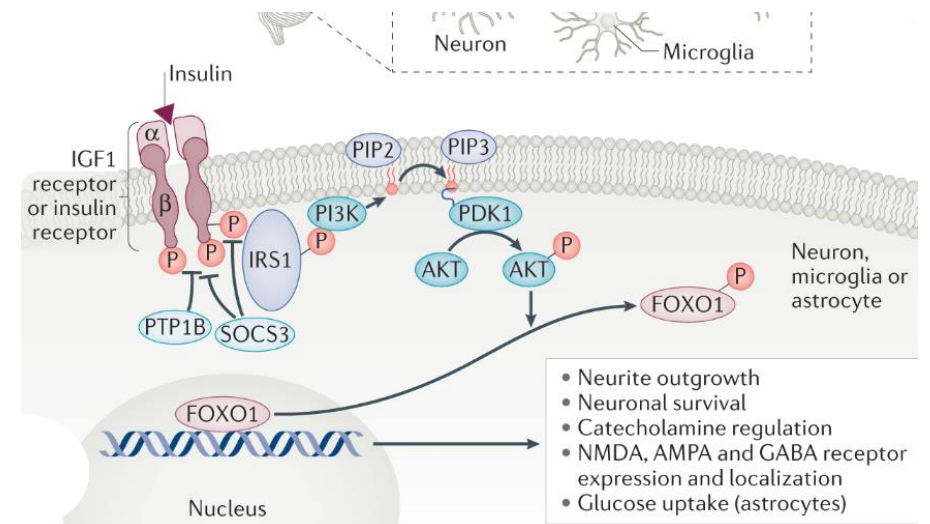


Photo: A. Kleinridders, University of Potsdam



Διαχείριση του διαβήτη σε ασθενής με άνοια

ΓΛΥΚΑΙΜΙΚΟΙ ΣΤΟΧΟΙ

- Προσαρμοσμένοι στο άτομο με στόχο την καλύτερη γλυκαιμική ρύθμιση σταθμίζοντας και τον κίνδυνο υπογλυκαιμίας. Σε πολλές περιπτώσεις κρίνεται αναγκαίο να χαλαρώσουν οι γλυκαιμικοί στόχοι
- Η σωστή γλυκαιμική ρύθμιση δείχνει να έχει ευνοϊκή δράση στην πορεία των γνωστικών λειτουργιών σε διαβητικούς ασθενείς με εγκατεστημένη άνοια σύμφωνα με τα δεδομένα πολλών μελετών. Η υπεργλυκαιμία αντιθέτως καθώς και τα φαινόμενα αντίστασης στην ινσουλίνη σε επίπεδο εγκεφαλικών κυττάρων σχετίζονται με εξελικτική πορεία στην έκπτωση των νοητικών λειτουργιών και της μνήμης

Tabatabaei Malazy O, Bandarian F, Qorbani M, Mohseni S, Mirsadeghi S, Peimani M, Larijani B. The effect of metformin on cognitive function: A systematic review and meta-analysis. J Psychopharmacol 2022; 36: 666-679

Wang Y, Sun L, He G, Gang X, Zhao X, Wang G, Ning G. Cerebral perfusion alterations in type 2 diabetes mellitus - a systematic review. Front Neuroendocrinol 2021; 62: 100916

McMillan JM, Mele BS, Hogan DB, Leung AA. Impact of pharmacological treatment of diabetes mellitus on dementia risk: systematic review and meta-analysis. BMJ Open Diabetes Res Care 2018; 6: e000563

ΣΗΜΑΝΤΙΚΗ Η ΠΑΡΑΚΟΛΟΥΘΗΣΗ ΤΗΣ ΓΛΥΚΑΙΜΙΚΗΣ ΜΕΤΑΒΛΗΤΟΤΗΤΑΣ

Διείσδυση της χρήσης των CGM



EXAMPLE OF AGP REPORT

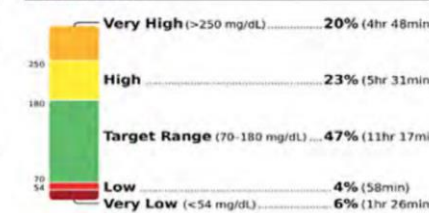
AGP Report

GLUCOSE STATISTICS AND TARGETS

26 Feb 2019 - 10 Mar 2019	13 days
% Time CGM is Active	99.9%
Glucose Ranges	Targets [% of Readings (Time/Day)]
Target Range 70-180 mg/dL	Greater than 70% (16hr 48min)
Below 70 mg/dL	Less than 4% (58min)
Below 54 mg/dL	Less than 1% (14min)
Above 250 mg/dL	Less than 5% (1hr 12min)
Each 5% increase in time in range (70-180 mg/dL) is clinically beneficial.	
Average Glucose	173 mg/dL
Glucose Management Indicator (GMI)	7.6%
Glucose Variability	49.5%
Defined as percent coefficient of variation (%CV); target $\leq 36\%$	

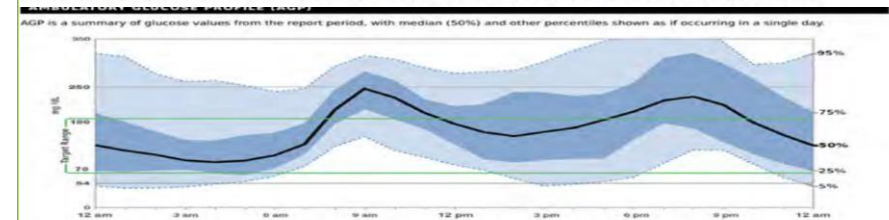
Name _____
MRN _____

TIME IN RANGES

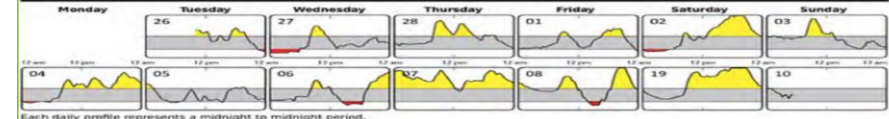


AMBULATORY GLUCOSE PROFILE (AGP)

AGP is a summary of glucose values from the report period, with median (50%) and other percentiles shown as if occurring in a single day.



DAILY GLUCOSE PROFILES



Θεραπευτικές προσεγγίσεις

- Στόχος ιδανικής ρύθμισης χωρίς γλυκαιμικές διακυμάνσεις και **χωρίς κίνδυνο υπογλυκαιμίας**
- Προτίμηση φαρμάκων του άξονα των ινκρετινών (DPP-4 αναστολείς και ανάλογα των GLP-1 υποδοχέων)
- Ιδιαίτερα δύσκολη η διαχείριση ασθενών με άνοια και ΣΔ ιδίως όταν απαιτούνται δύσκολες αγωγές όπως ένα εντατικοποιημένο σχήμα ισουλινοθεραπείας (σε απλά ακόμα ζητήματα όπως είναι η τεχνική της ένεσης ή του αυτοελέγχου που στους λοιπούς ασθενείς είναι δεδομένα και αυτονόητα)
- Η φαρμακευτική αγωγή στο σακχαρώδη διαβήτη ενέχει τον κίνδυνο της υπογλυκαιμίας γεγονός που οδηγεί σε φαινόμενα χαμηλού μεταβολισμού με άμεση και ίσως και απώτερη επίπτωση στην εγκεφαλική λειτουργία.
- Όταν ο σακχαρώδης διαβήτης επιπλέκεται με άνοια δυσχεραίνει ακόμα περισσότερο η αντιμετώπισή του η οποία είναι σύνθετη και απαιτητική τόσο όσον αφορά την φαρμακευτική αγωγή όσο και τις αναγκαίες μεταβολές στην διατροφή, τον τρόπο ζωής και την καθημερινότητα του διαβητικού. Η λεγόμενη **αυτοδιαχείριση??** του διαβητικού ασθενούς που είναι καθοριστικό συστατικό της επιτυχούς θεραπείας και πρόληψης των επιπλοκών καθίσταται αδύνατη

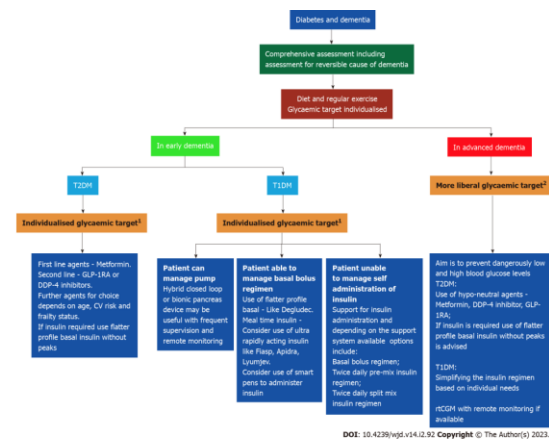


Figure 3 Practical approach to the management of patient with diabetes and dementia. *Glycaemic target according to comorbidities to avoid marked glycaemic variability, hypo- and hyperglycaemia. †Target glucose 7-12 mmol/L, ideally (but can range between 5-16 mmol/L, especially while on insulin). T1DM: Type 1 diabetes mellitus; T2DM: Type 2 diabetes mellitus; GLP-1RA: Glucagon like insulinotropic peptide-receptor agonist; DPP-4: Dipeptidyl peptidase-4; CV: Cardiovascular; ICGM: Real-time continuous glucose monitoring.

Table 2 Landmark randomized controlled trials looking at the benefits of clinical management of modifiable risk factors in diabetes and cognitive dysfunction

Intervention/ treatment	Study characteristics & benefit(s) of treatment/intervention group	Ref.
Treatment with antihypertensives acting on renin angiotensin axis	Better executive function, processing speed, verbal memory and composite score compared to those treated with other antihypertensives	Wharton <i>et al</i> [105], 2022
Intensive BP and lipid control compared to standard treatment (ACCORD trial)	Intense BP control and lipid reduction had no effects on cognitive decline. Moreover, total brain volume was found to be less with intense BP control (systolic BP < 120 mm Hg) than standard treatment after 40 mo	Williamson <i>et al</i> [107], 2014
Liraglutide therapy for T2DM	Activation of different cerebral areas with improved memory, attention, and better scores in all cognitive function tests	Li <i>et al</i> [112], 2021
Intense vs standard BP control (SPRINT trial)	Intense BP control was not associated with improvements in memory or processing speed compared to standard BP reduction	Rapp <i>et al</i> [113], 2020
10 yr of ILLI vs standard care (Look AHEAD trial)	ILLI resulted in better odds for emergence of: Decision-making inability (OR = 0.851) and problem solving inability (OR = 0.694) in those without these baseline complaints	Espeland <i>et al</i> [114], 2018
Finnish diabetes prevention study	Middle-aged overweight participants with impaired glucose tolerance showed better cognitive performance with low total fat & saturated fat intake, and frequent physical activities compared to standard lifestyle	Lehtisalo <i>et al</i> [115], 2016

BP: Blood pressure; T2DM: Type 2 diabetes mellitus; ILLI: Intense lifestyle intervention; OR: Odds ratio.

Συμπεράσματα – Σύνοψη

- Διαβήτης και άνοια δυο έννοιες με στενή κι επικίνδυνη σχέση/αλληλεπίδραση τόσο για την έναρξη όσο και για την εξέλιξη των δύο νοσημάτων
- «Ο Διαβήτης τύπου 3» δεν χαρακτηρίζεται από την κλασική έννοια της αντίστασης στην ινσουλίνη που γνωρίζουμε από τον τύπου 2 διαβήτη μόνο που η μειονεκτική δράση της ινσουλίνης στον υποδοχέα της στα εγκεφαλικά κύτταρα συνεισφέρει μαζί με τους λοιπούς παθογενετικούς μηχανισμούς στην προαγωγή των διεργασιών που συντελούν στην άνοια (παραγωγή Αβ αμυλοειδούς και δημιουργία χαρακτηριστικής πλάκας, καθώς και παθολογική φωσφορυλίωση της πρωτεΐνης Ταυ με συνέπεια την διαταραχή της δομής και της λειτουργίας του νευρικού κυττάρου τον εκφυλισμό και τέλος την απόπτωσή του)

Figure 1

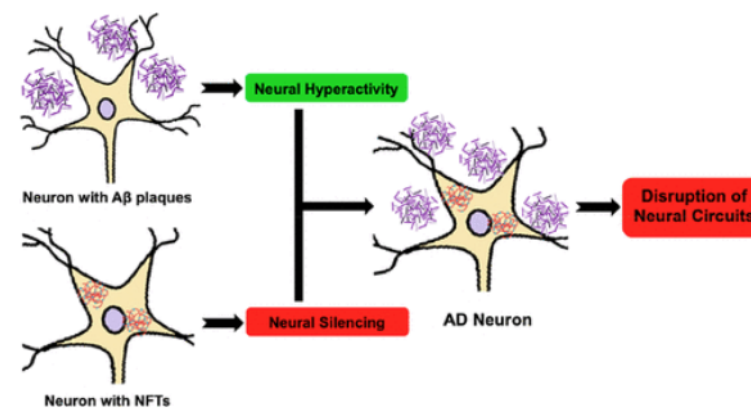
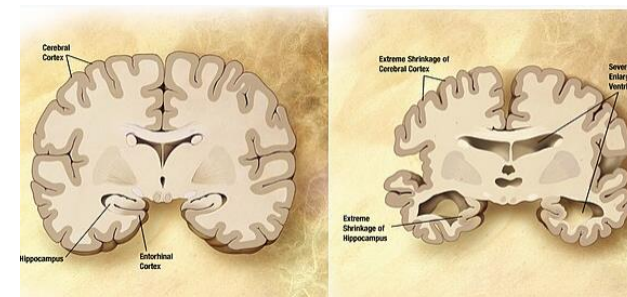
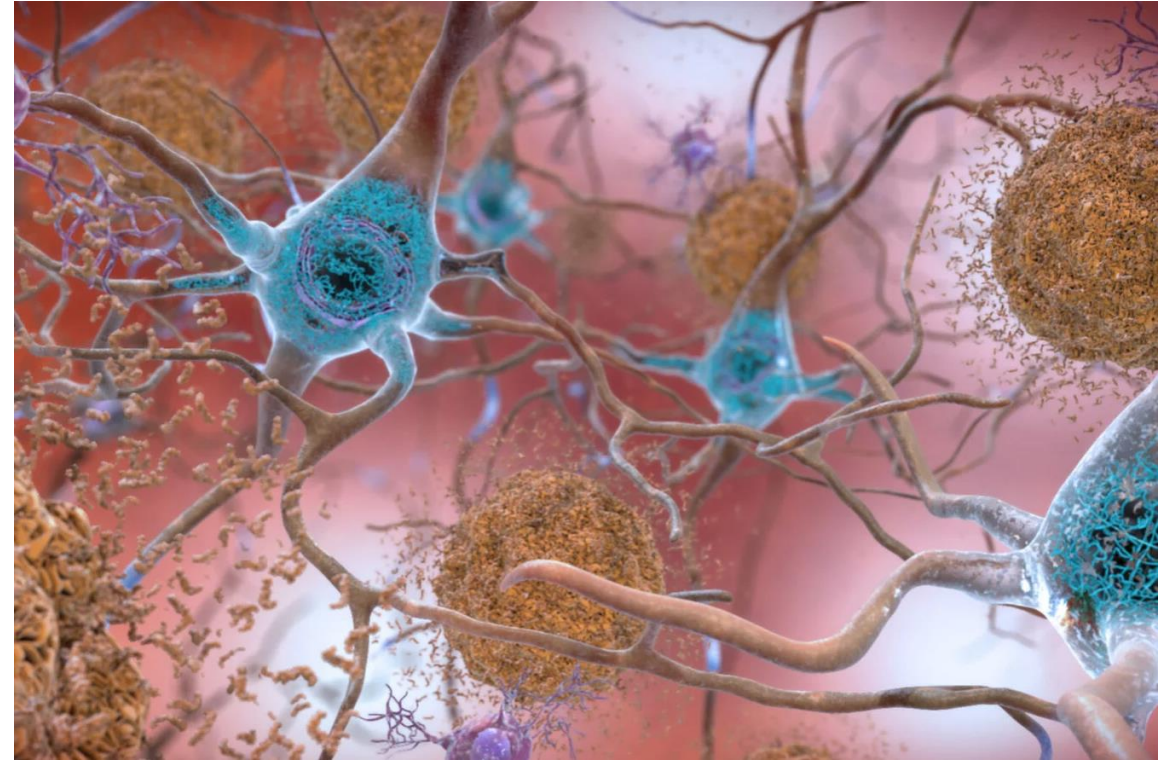


Figure 1. Synergistic effect of β -amyloid and tau on Alzheimer's disease progression. Figure shows deposition of A β plaques and NFTs in the neurons. A β alone causes neural hyperactivity, whereas tau alone silences neuronal activity. When present together, tau dominates the effect of A β and impairs the neural circuits in the AD brain.



Διαβήτης και γνωσιακή λειτουργία – Μια σχέση άρρηκτα δεμένη

- Η αντιμετώπιση της υπεργλυκαιμίας στο σακχαρώδη διαβήτη και η πρόληψη των μικρο και μακρο επιπλοκών έχει ευνοϊκή επίδραση στην αναστολή της εξελικτικής πορείας της άνοιας στους διαβητικούς ασθενείς ενώ η κατηγορία των GLP-1 αγωνιστών δείχνουν ευεργετικά οφέλη σε δεδομένα μελετών
- Δεν υπάρχει δυνατότητα πρόληψης
- Δεν υπάρχει δυνατότητα ειδικής θεραπείας
- Η διαχείριση της υπεργλυκαιμίας και των συνοσηροτήτων των διαβητικών επιπλοκών αναστέλλει την ταχεία έκπτωση των νοητικών λειτουργιών των διαβητικών ασθενών καθώς και την εξέλιξη της άνοιας και προσφέρει καλύτερη ποιότητα ζωής



The
SPECTRUM *of* **HOPE**

An Optimistic and New Approach to ALZHEIMER'S DISEASE
and Other Dementias



GAYATRI DEVI, MD

READ BY WENDY TREMONT KING



**International
Diabetes
Federation**



world **diabetes** day
14 November

Know your risk, know your response

worlddiabetesday.org

