

# Souvislosti Alzheimerovy nemoci a diabetu 2. typu

| Iva Holmerová

Centrum pro studium dlouhověkosti a dlouhodobé péče FHS UK a Gerontologické centrum, Praha

V roce 1907 popsal Alois Alzheimer případ své pacientky Augusty D, která zemřela v důsledku onemocnění, které postupně ochromovalo její myšlení i soběstačnost. Ve stejném roce publikoval pražský lékař Oskar Fischer studii, ve které srovnával patologické nálezy na dvanácti mozcích lidí, kteří zemřeli v důsledku demence, s kontrolní skupinou. Alzheimerův šéf prof. Kraepelin zařadil toto onemocnění do své učebnice pod názvem Alzheimerova nemoc. Alois Alzheimer i Oskar Fischer popsali dva významné jevy, které se nyní, více než sto let od těchto prvních prací, považují pro Alzheimerovu chorobu za patognomické: extracelulární útvary – plaky – obsahující škrobovitou substanci (amyloid) a drůzovité útvary, klubička – tangles –, o kterých v současné době víme, že vznikají v důsledku fosforylace tau proteinu a jsou tvořeny deformovanými axony. Alzheimerova nemoc byla dlouho považována za vzácné onemocnění a ještě současná generace starších lékařů potvrdí, že se s ní prakticky až do 90. let minulého století nesetkávala často. Demence byla považována za důsledek aterosklerózy mozkových cév a *aterosclerosis cerebri* či *aterosclerosis universalis praecipue cerebri*, lidově „sklerózy“, a stávala se stále častější součástí seznamu diagnóz. Teprve v průběhu 90. let se ukázalo, že většinu případů demence nezpůsobuje ateroskleróza, ale že demence daleko častěji vzniká v důsledku neurodegenerativních změn, zejména Alzheimerovy nemoci.

Pravděpodobnost vzniku Alzheimerovy nemoci výrazně stoupá s věkem. Demence je relativně vzácná do 60 let, ve věku nad 60 let se jedná o několik procent a nad 80 let téměř o třetinu lidí. Nejdůležitějším faktorem, který ovlivňuje celkový počet lidí, kteří s demencí žijí, je stárnutí populace a především zvyšování počtu lidí osmdesátiletých a starších. Se zvyšující se nadějí dožití, která je dána lepším životním stylem a lepší zdravotní péčí, roste i počet lidí s demencí. V současné době na světě žije 50 milionů lidí s demencí, do poloviny století se toto číslo ztrojnásobí právě kvůli stárnutí populace. V České republice žije v současné době 160 tisíc lidí s demencí.



Ilustrační obrázek

V diskuzích o budoucnosti výzkumu zdraví ve světě a v Evropě se pozornost zaměřuje stále více na problematiku demence, která je považována za typický příklad, u kterého je zapotřebí nejen multidisciplinárního, ale také multi-rezortního přístupu, orientace na patogenезi a možnou léčbu i na celý komplex psychosociálních a socioekonomických souvislostí či hledání optimálních způsobů péče a podpory. Demence je považována za jednu z „missions“ – priorit evropského výzkumu –, a byla dokonce jako jeden ze závažných společenských problémů zařazena do výzkumného programu FET (Future and Emerging Technologies) s očekáváním, že se podaří najít cestu k léčení. Do výzkumu demence se v posledních letech sice významně investuje, ale tyto investice nejsou zdaleka srovnatelné s výzkumem onkologických či kardiovaskulárních nemocí. Bádání se vcelku pochopitelně zaměřuje nejvíce na Alzheimerovu nemoc, která je nejčastější příčinou demence (způsobuje dvě třetiny případů), a to jak sama o sobě, tak v kombinaci s jinou patologií, nejčastěji vaskulární.

Pro Alzheimerovu nemoc nemáme v současné době k dispozici kauzální terapii ani lék, který by významně zpomalil

progresi onemocnění (disease modifying drug). To však znamená, že v péči o pacienty s Alzheimerovou nemocí nedošlo k pokroku, naopak: máme k dispozici kognitiva, která po určitou dobu zlepši stav kognitivních funkcí a s nimi související další, v první řadě behaviorální projevy, z dalších léků máme k dispozici Egb 761, u něž byl také prokázán určitý efekt na zlepšení kognitivních funkcí. Známe mnoho psychosociálních intervencí, které mohou zlepšit symptomy onemocnění a zlepšit kvalitu života pacientů s demencí a členů rodiny, kteří o ně pečují. Vznikají různé iniciativy na podporu dobrého a co nejsamostatnějšího života lidí s demencí, například obce přátelské pro lidi s demencí – Dementia Friendly Communities –, hnutí Dementia Friends, které sdružuje lidi obeznámené s problematikou demence, kteří jsou schopni v běžných či složitějších situacích lidem s demencí pomoci. Velmi významně pokročil výzkum služeb přizpůsobených specifickým potřebám lidí s demencí, a to hlavně v oblasti sociální a zdravotní péče. Přestože jsou zásady dobré péče o pacienty s demencí známy, nejsou v praxi vždy uplatňovány. Důležitá je prevence, protože kontrolou rizikových faktorů, zejména kardiovaskulárních onemocnění, hypertenze, obezity, kouření a dalších, můžeme oddálit vznik demence i při neurodegenerativních změnách mozku. Alzheimerova nemoc představuje, jak je uvedeno výše, nejčastější příčinu demence. Druhou nejčastější je vaskulární demence, dále demence s Lewyho tělísky a demence při Parkinsonově nemoci a poté následují relativně méně časté demence, například frontotemporální lobární degenerace, následky úrazů, otrav včetně alkoholismu a jiná závažná poškození mozku.

Demence je zřejmě největší současnou výzvou pro zdravotnické a sociální systémy našeho století. Tato závažnost je dána dlouhodobou progresí stavu, postupným zhoršováním soběstačnosti a potřebou náročné a komplexní péče po dobu mnoha let. Alzheimerova nemoc se vyskytuje zejména u starších lidí, ale patologické změny, které k ní vedou, vznikají zpravidla již ve středním věku, tedy deset i více let předtím, než se objeví první příznaky. Hovoříme o preklinickém stadiu onemocnění. Diagnóza tohoto preklinického stadia Alzheimerovy nemoci vychází z pozitivního nálezu biomarkerů v mozkomíšním moku (hladiny tau proteinu, fosforylovaného tau proteinu a  $\beta$ -amyloidu) a z výsledků moderních zobrazovacích metod, které prokazují přítomnost amyloidu v mozku *in vivo*. Dosavadní výzkum Alzheimerovy nemoci se soustředil především na metabolismus  $\beta$ -amyloidu a vycházel z předpokladu, že produkty patologického metabolismu amyloidu vedou k poškození synapsí, atrofickým změnám

neuronů a jsou klíčovým mechanismem patogeneze Alzheimerovy nemoci.

Bylo vyvinuto mnoho molekul, které metabolismus amyloidu ovlivňují, velká naděje byla a mnohde dosud je spatřována v imunologické a biologické léčbě. S postupem času však jednotlivé studie postupně selhávaly, neboť se ukázalo, že nedosahují žádoucího účinku. Navíc poměr mezi efektem léčby a její cenou (a tedy i dostupností) by byl prakticky neúnosný i pro většinu vyspělých zdravotnických systémů. Dále se ukazuje, že léčba v symptomatickém období, tedy po vzniku prvních, byť diskrétních příznaků demence, bude méně účinná než léčba onemocnění ještě před vznikem těchto symptomů, tedy v preklinické fázi.

V současné době můžeme pomoci (velmi nákladných) moderních diagnostických metod Alzheimerovu nemoc s velkou pravděpodobností diagnostikovat už v preklinické fázi. Je toho však zatím relativně málo, co můžeme takto diagnostikovaným lidem nabídnout. Navíc není ani známo, kdy se u nich Alzheimerova nemoc rozvine, respektive zda se rozvine. Stále nemáme k dispozici kauzální, či alespoň průběh nemoci modifikující lék. To je důvod, proč je tato přesná, moderní (a nákladná) diagnostika Alzheimerovy nemoci vyhrazena prakticky výhradně pro výzkumné účely, a to v první řadě pro osoby s vysokým rizikem vzniku onemocnění (například s vysokou familiární zátěží), kterým je poté zpravidla nabídnuta účast na klinických studiích nových léků Alzheimerovy nemoci.

Jediná v současnosti známá látka s prokázaným snížením rizika vzniku jak Alzheimerovy, tak vaskulární demence je antihypertenzivum – blokátor kalciových kanálů nitrendipin. V SPC přípravku Lusopress jsou citovány výsledky klinické studie SYST-EUR: Randomizovaná, dvojitě zaslepená, placebem kontrolovaná klinická studie SYST-EUR prokázala snížení rizika kardiovaskulárních příhod o 31 % (95% CI 14–45 %,  $p < 0,001$ ), cévní mozkové příhody o 42 % (95% CI 17–60 %,  $p = 0,003$ ) a demence zahrnující Alzheimerovu, vaskulární i smíšenou demenci o 50 % (95% CI 0–76 %,  $p = 0,05$ ). Výsledky studie SYST-EUR nám připomínají, abychom při léčbě hypertenze neléčili jen krevní tlak, ale také chránili orgány, které jsou nejvíce ohrožené. Mozek ohrožují a devastují nejen cévní mozkové příhody, ale také – a to zejména – neurodegenerativní procesy.

Možnost včasné diagnózy stejně jako například genetického testování a prognózování přináší ještě další význam-

ná úskalí, která je třeba vzít v úvahu: jedná se například o extrémní citlivost informací s ohledem na stigmatizaci, ale i pojištění, zaměstnání a další životně významné situace člověka. Z obdobných důvodů a na základě zvážení příznivých i negativních faktorů se v současné době nedoporučuje ani screening Alzheimerovy nemoci. Dle dosavadních studií totiž nepřináší benefit, a proto se místo něj doporučuje „case finding“, tedy vyhledávání případů demence v konkrétních situacích, kdy je správná diagnóza ve správný čas (tzv. timely diagnosis) pro pacienta užitečná s ohledem na nastavení symptomatické terapie, zajištění péče, její individualizaci u ambulantních i hospitalizovaných pacientů apod. V klinické praxi tedy spoléháme stále na klasický diagnostický proces (výsledky testů, klinického a laboratorního vyšetření a zobrazení mozku) a musíme mít na paměti, že diagnóza je pouhým začátkem celého procesu – východiskem k další péči. Pacient by měl být postupně se svou nemocí obeznámen včetně pravděpodobného průběhu a také by mu měly být poskytnuty veškeré další informace pro všechna potřebná rozhodnutí, měla by mu být poskytnuta podpora a jeho rodině také pomoc při zajištění dalších služeb. Proto je důležitý koordinovaný přístup celého profesionálního týmu daného centra či pracoviště.

Diabetes je významným faktorem, který riziko cerebrovaskulárních onemocnění zvyšuje. Je vcelku logické, že vaskulární demence se vyskytuje u pacientů s diabetem častěji než u nediabetiků. Vaskulární změny však hrají velmi důležitou roli i u Alzheimerovy nemoci, u níž dochází k rychlejší manifestaci demence a také k rychlejší progresi. Do jaké míry se jedná o sumaci efektu vaskulární a alzheimerovské patologie a do jaké míry o vliv společných rizikových faktorů na další mechanismus specifické patogeneze Alzheimerovy nemoci a aterosklerózy, není zcela známo. V současné době bylo prokázáno, že ovlivnění rizikových faktorů známých u kardiovaskulárních a cerebrovaskulárních onemocnění (vyhýbání se kouření, zdravá strava, dostatek pohybu) vede také ke snížení incidence Alzheimerovy nemoci. Na otázku, do jaké míry je tento efekt způsoben ovlivněním vaskulárních faktorů, či zda jde o ovlivnění dalších metabolických kroků patogeneze Alzheimerovy nemoci, však zatím neumíme odpovědět.

Jedním z významných pojítek vaskulární patologie a neurodegenerace mohou být právě mechanismy podílející se na vzniku a rozvoji diabetu 2. typu. Některé patogenetické procesy Alzheimerovy nemoci jsou natolik podobné, či jsou oběma diagnózám dokonce společné, že se občas Alzhei-



Ilustrační obrázek

merově nemoci přezdívá diabetes 3. typu. Existuje mnoho epidemiologických dat, která prokazují nejen zvýšené riziko cerebrovaskulárních onemocnění včetně cévních mozkových příhod u lidí s diabetem, ale také výrazně vyšší riziko onemocnění Alzheimerovou nemocí (i dalšími neurodegenerativními onemocněními ve vyšším věku).

Obdobně to empiricky naznačují studie s intranazálním inzulinem, které prokazují určité zlepšení kognitivních funkcí u lidí s mírnou kognitivní poruchou i Alzheimerovou nemocí. Jedná se hlavně o inzulinovou rezistenci, která je klíčovým patogenetickým faktorem diabetu 2. typu a vede ke zvýšení glykemie a k hyperlipidemii, rozvoji zánětlivých procesů, oxidativního stresu a tím i k rozvoji aterosklerózy. Inzulinovou rezistenci mozku chápeme jako neschopnost mozkových buněk adekvátně reagovat na inzulin, což vede k poruchám metabolismu, poškození synapsí a změnám imunitní odpovědi. Je velmi pravděpodobné, že inzulinová rezistence mozku se zvyšuje ve vyšším věku obdobně jako systémová inzulinová rezistence. Výzkumy v posledních letech prokázaly inzulinovou rezistenci také v mozcích lidí s Alzheimerovou nemocí.

Glukóza představuje pro mozkovou tkáň nejdůležitější zdroj energie. Transport glukózy do neuronů a její násled-

ný metabolismus nejsou závislé na inzulinu, ale inzulin je do určité míry ovlivňuje. Jeho působení na neurony je velmi komplexní, což dokládá velká četnost inzulinových receptorů v synapsích, v pre- i postsynaptických částech. Předpokládá se, že inzulin zlepšuje růst axonů, moduluje uvolňování a uptake katecholaminů, reguluje propustnost některých iontových kanálů a důležitých receptorů včetně (NMDA a AMPA), moduluje synaptickou plasticitu. Dalším efektem inzulinu, který můžeme považovat za velmi významný zejména v souvislosti s Alzheimerovou nemocí, je inhibice apoptózy.

Autoři nedávné review týkající se problematiky Alzheimerovy nemoci a diabetu 2. typu, která byla publikována v časopise *Nature*, dospěli dokonce k názoru, že inzulinová rezistence by mohla mít význam také u jiných neurodegenerativních onemocnění, například u Parkinsonovy nemoci, u níž se rovněž zatím v několika studiích prokázala nižší exprese inzulinových receptorů a změny signalizace AKT v *substantia nigra* a další změny byly popsány u některých tauopatií (fosforylace IRS 1 – insulin receptor substrate). V každém případě však v mozcích lidí s Alzheimerovou nemocí byly prokázány abnormality inzulinového metabolismu včetně snížení hladin inzulinu i inzulinových receptorů a IRS 1 mRNA a zvýšená fosforylace některých důležitých metabolitů cesty inzulin – IRS 1 – AKT. Mezi úrovní fosforylace těchto molekul a patognomickými známkami Alzheimerovy nemoci byla zjištěna korelace. Souvislost však byla prokázána také mezi zvyšujícím se věkem a snížením koncentrace inzulinu a jeho vazeb na receptory v mozkové kůře starších lidí bez demence.

Autoři výše zmíněné přehledové studie došli k názoru, že inzulin působí také na mozkové buňky, a to jak na neurony, tak na gliové buňky, a ovlivňuje neuroinflamatorní procesy v mozku. U zdravých jedinců se podílí na centrální modulaci metabolických procesů těla a podporuje metabolický základ nejen těch procesů, které regulují paměť a další kognitivní funkce, ale do značné míry i emotivitu.

Diabetes mellitus 2. typu patří mezi nejčastější onemocnění, významná je jeho chronicita a komplikace, které v průběhu progresu způsobuje. Také prevalence Alzheimerovy nemoci

velmi rychle narůstá, a to především s ohledem na stárnutí populace. Obě nemoci postihují na první pohled zcela odlišné systémy, avšak při podrobnějším pohledu je zřejmé, že mají mnoho společného. Jde v první řadě o vaskulární postižení, které vzniká v průběhu diabetu a které v případě Alzheimerovy nemoci způsobuje dřívější manifestaci symptomů. To se zdá nepochybné a je to z klinického pohledu jistě významný společný faktor. Do značné míry také vysvětluje výsledky dosavadních studií cílených na možnosti prevence Alzheimerovy nemoci, které ukazují, že preventivní opatření obdobná opatřením doporučeným jako kontrola rizikových faktorů kardiovaskulárních onemocnění a diabetu vedou též ke snížení incidence Alzheimerovy nemoci. Zatím však není jasné, zda tato opatření ovlivňují pouze již zmíněnou vaskulární složku, nebo zda zasahují ještě na jiných stupních patogenetického procesu Alzheimerovy nemoci. Společným jmenovatelem se zdá být inzulinová rezistence mozku. Její výzkum, objasnění mechanismů, kterými přispívá k patogenezi Alzheimerovy nemoci, může být jedním z možných a slibných směrů nejen k lepšímu poznání, ale i k pokroku v léčbě Alzheimerovy nemoci či obou těchto závažných onemocnění našeho století.

doc. MUDr. Iva Holmerová, Ph.D.

Centrum pro studium dlouhověkosti a dlouhodobé péče  
FHS UK a Gerontologické centrum, Praha  
e-mail: iva.holmerova@gerontocentrum.cz

#### Literatura

1. Livingston G, Sommerlad A, Orgeta V, Costafreda SG, Huntley J, Ames D, Ballard C, Banerjee S, Burns A, Cohen-Jansfeld J, Cooper C. Dementia prevention, intervention, and care. *The Lancet*. 2017 Dec 16;390(10113):2673–734.
2. Arnold SE, Arvanitakis Z, Maravely-Rambach SL, Koenig AM, Wang HY, Ahima KS, Craft S, Gandy S, Buettner C, Stoekel LE, Holtzman DM. Brain insulin resistance in type 2 diabetes and Alzheimer disease: concepts and conundrums. *Nat Rev Neurol*. 2018 Jan 29.
3. Forrester F, et al. Prevention of dementia in randomised, double-blind-placebo-controlled systolic hypertension in Europe (Syst-Eur) trial. *Lancet*. 1996;352:1317–51.