

Alzheimer-kór és diabétesz mellitusz – a közös patomechanizmus

HALMOS TAMÁS¹ ÉS SUBA ILONA²

¹ MAZSIHISZ Szeretetkórház, Metabolikus Ambulancia, Budapest

² Bajcsy-Zsilinszky Kórház-Rendelőintézet, Tüdőgondozó, Budapest

Epidemiológiai vizsgálatok bizonyították, hogy a diabétesz és az Alzheimer-kór kórelélet-tani, klinikai jegyeiben számos azonosságot mutat. Az inzulinrezisztencia mindkét kórkép meghatározó jegye. Az Alzheimer-kór patomechanizmusra utaló felosztása a gyulladásos, metabolikus és cinkhiányos atípusos kórformát különbözteti meg. A glukózanyagcsere-zavar Alzheimer-kórral kapcsolatos formái a 2-es típusú diabétesz és a prediabétesz/metabolikus szindróma. A két kórkép közös patofiziológiai jellegzetességei alapján az Alzheimer-kórt 3. típusú diabétesznek is szokás nevezni. A demenciakutatás előterében az agyi inzulinrezisztencia áll, mely kognitív zavarokat, demenciát okoz. Újabban derült ki, hogy az inzulinszerű növekedési faktor is hatással van a kognitív működésekre, ha az agyba irányuló inputja csökken, szintén demenciát okoz, bár az erről szóló közlések ellentmondóak. Az Alzheimer-kór meghatározó morfológiai jele amiloid- β lerakódása az agy területén, a tau proteinek hiperfoszforilációja, és a neurofibrillumok összecsapódása. Amiloid a β -sejtekben inzulinnal együtt szekretálódik. Boncolás során a pankréász-szigetekben amiloid β -t és hiperfoszforilált tau-t találtak. Az agyban és a pankréászban észlelt amiloidlerakodás kórtani hasonlóságot mutat. A hiperglikémia miatt diabéteszben glikációs végtermékek keletkeznek, melyek hozzájárulnak a jellemző amiloid plakkok, a neurofibrilláris kuszaságok és az aktivált mikroglia kialakulásához. A tartós hiperglikémia oxidatív stressz kialakulásához vezet, mely jelentős patogén szerepet játszik mindkét kórképben. Az alacsony fokozatú inflammáció mindkét kórképben meghatározó patofiziológiai tényező. A gyulladás forrásai a proinflammatorikus adipocitokinek, diszbakteriózis, a bélmikrobióták okozta metabolikus endotoxémia, lipopoliszacharidok, magas zsírtartalmú étrend, melyek szintén inzulinrezisztenciát okoznak. A mikrobiális amiloid, a baktériumok fő produktuma is hozzájárul az agy patofiziológiájához. Az Alzheimer-kór heterogén kórforma, hatásos terápiája nincs. Bízató eredmények születtek intranazális inzulin spray adásával kapcsolatban. Inzulinerzékenyítő szerek, így metformin adása is eredményezett javulást a kognitív működésben, glitazonoktól is észleltek pozitív eredményeket, állapotban. A stimuláló hatásán túl egyéb centrális pleiotrop hatásokkal is rendelkezik. Legújabbban glukagonszerű peptid-1-et és glukóz-dependens inzulinotrop polipeptidet együtt adtak, jó eredménnyel. A távolabbi jövőben az intesztinális mikrobióta manipulálásától is várható eredmény. Az igazi terápiás áttörés még várat magára. Addig is már korai életkortól kezdve mindkét betegség megelőzésre kell törekedni minél egészségesebb életmód útján.

(*Neuropsychopharmacol Hung 2016; 18(1): 005–019*)

Kulcsszavak: Alzheimer-kór, diabétesz, inzulinrezisztencia, gyulladás, amiloid, terápia

Az átlagos élettartam meghosszabbodása a degeneratív és metabolikus kórformák gyakoribb előfordulását eredményezi világszerte. Az Alzheimer-kór (AD) progresszív neurodegeneratív rendellenesség, a kognitív és magatartási zavarok vezető kóroka az iparosodott társadalmakban. A demencia előfordulási gyakorisága 65 éves életkor felett 7%-os, 80 év felett eléri a 30%-ot. Alois Alzheimer már a XX. század

elején morfológiai és klinikai megfigyelések alapján leírta a róla elnevezett demencia tüneteit, bár nevét az általa vázolt kórképpel évtizedekig nem hozták összefüggésbe [3]. Az anyagcsere-rendellenességek közül világszerte a főleg közép- és időskorban kialakuló 2-es típusú diabétesz mellitusz (T2DM) az egyik leggyakoribb betegség. Kialakulásában az örökletes tényezők szerepe jelentős, de a genetikai háttér még

nem egészen tisztázott. Patomechanizmusában az inzulinérzékeny szövetek inzulinrezisztenciája és az inzulint termelő β -sejtek fokozatos pusztulása szerepel. Prevalenciája Európában 65 éves életkor felett 7–9% között van. Ha ehhez hozzávesszük a diabéteszt megelőző prediabéteszt, illetve metabolikus szindrómát (MS) is, akkor a gyakoriság 20% körül mozog. A néhány éve megkezdett epidemiológiai felmérések eddigi adatai hazánkban megegyeznek az európai adatokkal [89]. Bár idősebb életkorban mind a T2DM, mind az AD gyakori betegség, sokáig úgy tartották, gyakori együttes előfordulásuk csak véletlen. Ma már bizonyosság, hogy diabéteszes betegek fokozottan hajlamosak AD-re, és hogy a hiperinzulinémia és IR – a T2DM meghatározó jegyei – a memória romlásához vezetnek [1, 4, 5, 56]. Epidemiológiai tanulmányok kimutatták, hogy e két betegségnek közös patofiziológiai alapja van. Feltételezték, hogy az AD a diabétesz 3. típusa lehet, bár nem minden AD beteg diabéteszes [53].

AZ ALZHEIMER-KÓR ÉS ALC SOPORTJAI

Az AD felelős a demencia esetek 60–80%-áért. A tünetek megjelenésétől a folyamat előrehalad, a kognitív működések, szociális és egyéb mentális funkciók romlásához, végül halálhoz vezet. Átlagos túlélési idő a tünetek megjelenésétől számítva 8 (3–22) év. A diagnózis idejétől számítva a várható élettartam mintegy fele az AD-ben nem szenvedők várható élettartamának [55].

Az AD etiológiája ismeretlen, a legnagyobb kockázati tényező az életkor. Körülbelül az esetek 5%-ának van genetikai háttere, míg 95% százalék sporadikus eredetű. Mind a sporadikus, mind a genetikai esetek számos jellegzetességet közösen tartalmaznak: (a) kontrollálatlan oxidatív stressz, (b) fokozott proinflammatoros jelátvitel, (c) változások a veleszületett immun-jelátvitelben, (d) neurofibrilláris kuszáság, és amiloid β (A β) tartalmú szenilis plakkok halmozódása, (e) szignifikáns szinaptikus jelátvitel deficit, (f) idegi és agyi atrófia, (g) progresszíven kóros génextpressziós jegyek, melyek különböznek az egészséges idősödő agy jegyeitől, (h) progresszív demencia és romló kognitív képesség. Jelenleg az AD hatásos kezelése nem ismeretes [41]. Az AD klinikailag mind megjelenésében, mind progressziójában heterogén, az atrófiának és a hipometabolizmus/hipoperfúzióknak változó topográfiai megoszlásával. Az AD gyakran társul a kiserek patológiás eltéréseivel, melyek tovább árnyalják a klinikai képet. Lam et al. (2013) a következő felosztást ajánlják [62]:

Típusos Alzheimer-kór: Az AD prototípusa a késői manifesztációjú AD szindróma elsősorban emlékezet-zavarokkal, a hippocampusz és temporális-parietális lebeny atrófiájával és csökkent metabolizmussal/perfúzióval jár. Ez a leggyakrabban megfigyelt AD fenotípus [21].

Vizuoperceptív AD: Vizuospaciális diszfunkció általában nem kezdeti vagy domináló tünet AD-ben. Ha mégis, akkor az a poszterior kortikális atrófia (PCA) kezdetét jelezheti. Más esetekben a vizuospaciális diszfunkció egy finomabb, nem-memória AD variációra utal, mely a bal hemiszférium megbetegedésével és atrófiájával kapcsolatos [80].

Frontális variáns AD: A frontális AD extrém ritka EOAD (Early Onset Alzheimer's disease) altípus szignifikáns frontális kognitív és viselkedési tünetekkel jár [49].

Bal (nyelvi) variáns és logopéniás progresszív afázia: Az AD nyelvi variánsa gyakran korai kezdetű szindróma, melyet nem folyamatos beszéd, agrammatizmus, fonémikus parafázia, a memória relatív megtartottsága, bal oldali parietális hipoperfúzió és atrófia jellemez [35].

Bredesen (2015) újabb, patomechanizmusra utaló felosztást javasol, 3 alcsoportot különít el [10]:

1. Gyulladásos csoport, ahol az alacsony fokozatú inflammáció jegyei megtalálhatók, mint hsCRP emelkedés, albumin/globulin hányados növekedés stb.
2. Nem gyulladásos forma, ahol a metabolikus eltérések dominálnak.
3. Viszonylag fiatalokban kialakuló forma, melyet szokás atípusos AD-nek is nevezni. Ez a cortex diffúz területét érinti, nem emlékezetkieséssel jár, hanem diszkalkúlia vagy afázia jellemzi. Általában APOE-epsilon4 (ApoE- ϵ 4) negatív egyéneket érint. Jellemzője a cinkhiány, ami összefügghet az agyi inzulin-jelátvitel zavarával, illetve a centrális inzulinrezisztenciával (IR)-val. Mivel a cinkionnak feltehetőleg szerepe van az AD-vel kapcsolatos olyan metabolikus folyamatokban, mint az IR, idült gyulladás, proteolitikus aktivitás és hormonális jelátvitel, ez a szindróma az APLZ (Alzheimer plus low zinc concentration), melynek további metabolikus és genetikai elemzése szükséges.

A GLUKÓZMETABOLIZMUS ZAVARAINAK ALTÍPUSAI

A diabétesz szintén heterogén kórkép. A gyermek-, serdülő- vagy fiatal felnőttkorban manifesztálódó

1-es típusú cukorbetegség (T1DM) az inzulin fel-fedezése előtt rövid idő alatt halálhoz vezetett. T1DM-ben az endogén inzulinhiányt a béta-sejtek autoimmun pusztulása okozta. A közép-, illetve időskorban keletkező 2-es típusú diabétesz (T2DM) hosszabb lefolyású, etiológiáját genetikai tényezők mellett környezeti ártó hatások (elhízás) dominálják, de az életminőséget súlyosan károsítja. Az ilyen betegek teszik ki a cukorbeteg populáció kb. 90%-át.

T2DM és vele összefüggő állapotok

T2DM-ben két alapvető patomechanizmusnak van szerepe, egyik az inzulinrezisztencia, másik a β -sejtek inadekvát inzulin szekréciója. Itt is pusztulnak a béta-sejtek, bár a pusztulás időtartama nagyon különböző [18]. Kezdetben a pankreasz β -sejtjei fokozzák az inzulinszekréciót válaszként az inzulinrezisztenciára, ami hiperinzulinémiát okoz, és megakadályozza, hogy a vércukorszintek a T2DM tartományba emelkedjenek. Ha a β -sejtfunkció kezd kimerülni, az inzulinprodukciónak már nem elég ahhoz, hogy áttörje az inzulinrezisztenciát, a vér glukóz szintek emelkednek, és prediabétesz/T2DM jön létre. Az inzulinrezisztencia legfőbb oka a túlsúly, illetve az obezitás. A cukorbeteg 60–70%-ában az idegrendszer is károsodik. Ez perifériás neuropátiában, alagút szindrómában, a gyomorürülés elhúzódsában, erektilis diszfunkcióban manifesztálódik. Az autonóm idegrendszer által beidegzett zsigeri szervek neuropátiája a szív- és érrendszert, a gyomor-béltraktust, az urogenitális apparátust, stb. érinti. Mindez mind az élettartamot, mind az életminőséget súlyosan befolyásolja. Központi idegrendszeri szövődmények stroke fellépését segítik elő, vagy a kognitív funkciók romlását okozzák. Az állandó hiperglikémia hozzájárul az ateroszklerotikus léziók kialakulásához, ami viszont rontja az agy vérellátását. A kognitív zavarok cukorbetegben elsősorban a pszichomotoros területeket érintik, rontva a figyelmet, tanulást, memóriát, mentális rugalmasságot és gyorsaságot, valamint a végrehajtó tevékenységet. Az 1990-es években a Rotterdam Studyban azt vizsgálták, hogy milyen befolyással van a T2DM a demencia kockázatára. Azt találták, hogy a T2DM csaknem megduplázza a demencia és az AD rizikóját [67]. Luchsinger et al. 2005-ben egy epidemiológiai tanulmány során 1138 egyénben vizsgálták az összefüggést a vaszkuláris rizikófaktorok (hipertónia, szívbetegségek, aktív dohányzás) és az AD között. Kimutatták, hogy a diabétesz és a dohányzás volt a legerősebb rizikófaktor és hogy

a diabétesz az AD-nek erősebb kockázati tényezője, mint azt korábban feltételezték (relatív rizikó 3.8) [57]. Számos prospektív epidemiológiai tanulmány vizsgálta a diabétesz és AD közötti kapcsolatot, többségük igazolta, hogy a diabétesz kockázati tényező AD-re [36]. Egy átfogó metaanalízisben 6184 cukorbeteg és 38530 nem-cukorbeteg egyénben a halmozott relatív rizikó AD-re cukorbetegben 1,5 (95%), volt [16].

Metabolikus szindróma

A szindrómát vaszkuláris rizikótényezők csoportja, abdominális obezitás, hipertenzió, lipidabnormálítások, kóros glukóz- és inzulinmetabolizmus [72], szisztémás alacsony fokozatú gyulladás jellemzi. AD betegeknek egészségesekhez képest nagyobb a csípőkörfogatok, magasabb a triglicerid- és glukózsintjük, és alacsonyabb a HDL koleszterin szintjük [71]. Egy tanulmányban 2632 idős emberben azt találták, hogy a MS a kognitív hanyatlás kifejezett kockázati tényezője, különösen olyan egyéneknél, akikben az inflammatorikus markerek szintje magas volt [90]. Egy népességvizsgálat során 980 idős, 69–78 éves egyént vizsgálva azt találták, hogy a MS szignifikáns kapcsolatban volt az AD-vel [83]. A MS egyes komponenseit nem külön kell értékelni, hanem gondos módszertani megközelítés szükséges az összetevők kombinált és additív hatásának megértéséhez [85, 56].

Metabolikus-kognitív szindróma

Egyre több a bizonyíték arra, hogy a MS fontos lehet az enyhe kognitív zavar, a vaszkuláris demencia és az AD kialakulásában. Ezekre a betegekre illik a metabolikus-kognitív szindróma kifejezés (MS + degeneratív vagy vaszkuláris eredetű kognitív zavar). AD-ben a különböző biológiai rendszerek életkorfüggő deszinkronizációja (stresszkomponensek, kortizol és noradrenalin, reaktív oxigén species /ROS/, és membránkárosodás) a fő oka az agyi inzulinrezisztens állapot (IRBS=insulinresistant brain state) kialakulásának, csökkent glukóz/energia metabolizmussal és hiperfoszforilált tau protein és A β képződéssel. Frisardi et al. azt ajánlják, hogy az inflammáció mint az MS komponense szintén legyen az IRBS meghatározó jellemzője olyan egyéneknél, akik veszélyeztetettek predemencia vagy demencia szindróma kialakulására [31].

AZ AD ÉS A T2DM PATOMECHANIZMUSÁNAK KÖZÖS JELLEGZETESSÉGEI

Epidemiológiai és biológiai bizonyítékok támasztják alá a T2DM és AD közötti fiziopatológiai kapcsolat létezését. Nehéz elkülöníteni, hogy a diabéteszt és AD-t összekötő mechanizmust a hiperglikémia, hipertenzió, inzulinrezisztencia, vagy a zsírszövet-hoz specifikusan kötődő egyéb faktorok jelentik [56]. A két kórkép közös jellegzetességeit morfológiai vizsgálatok is támogatták. A kóroki faktorok heterogenitása megnehezíti a klinikailag legfontosabb tényező definiálását, mely meghatározza a betegség fellépését és progresszióját. Előzőleg másodlagosnak vélt faktorok, mint a kóros glukóz anyagcsere, oxidatív stressz és AGE (advanced glycation endproduct) képződés és ezek egymásra hatása egy circulus viciosusban ugyancsak fontos tényezők a betegség kialakulásában és progressziójában [63].

Obezitás

Epidemiológiai megfigyelések szerint az elhízás AD-ra hajlamosító tényező. Mind a T2DM, mind az azt általában megelőző metabolikus szindróma (MS) testsúlytöbblettel, hasi elhízással jár. A zsírszövet nem csak zsírraktár, hanem endokrin szerv. A hasi zsírszövetben adipocitokinek termelődnek, mint a TNF-alfa, IL-6, stb., és ezek alacsony fokozatú gyulladást okoznak, illetve tartanak fenn, mely fontos szerepet játszik az agyi működés romlásában. Az adipocitokinek fokozott termelése szerepet játszik az AD és T2DM közös patogenezisében. Időskorú betegeken az AD és obezitás közötti összefüggések ellentmondóak voltak, a következő 4 lehetőséget találták: fokozott kockázat, csökkent rizikó, nincs összefüggés, és U-alakú a kapcsolat (mind a magas, mind az alacsony BMI fokozott kockázatot jelentett AD-re. Előrehaladott, 70, 75 és 79 éves életkorban a magas BMI magasabb demenciarizikót jelentett [38]. A Cardiovascular Health Study 65 éves vagy annál idősebb egyénekben 40%-os kockázatsökkenést mutatott, ha a BMI > 30, összevetve azokkal, akiknek a BMI-je normális volt [27]. Whitmer csökkenő demenciaelőfordulást észlelt növekvő BMI mellett 76 évesnél idősebbekben, de U-alakú görbe-szerű összefüggés volt található <76 éves kor esetén. Ezen paradox eredmények nehezen magyarázhatók. Ugyanakkor azt is találták, hogy a nagyobb háskörfogat magasabb AD kockázat volt fiatalabb idősök között, de a legöregebb populációban nem [87].

Inzulin

Legújabbban a kutatások fókuszában az inzulin és az inzulinrezisztencia áll mint lehetséges kapcsolat az AD kialakulásához [4]. Az inzulin, mely a pankreasz β -sejtjeiben termelődik, és a véráramba jut a v. portaen keresztül, két peptid láncból áll, melyeket 2 diszulfid híd köt össze. Termelődését a vércukorszint szabályozza. Az inzulinbontó enzim (Insulin-degrading enzyme=IDE) az inzulint a májban, a vesékben és az izomzatban bontja. Az inzulinbontó enzim az extracelluláris A β szintjének is fontos szabályozója. Inzulinrezisztenciában hiperinzulinémia van, ez serkenti az A β szekréciót és ugyanakkor csökkenti a lebontását. Ennek eredménye az excesszív amiloidlerakodás a szenilis plakkokban [70].

Inzulin az agyban

Az agyban található inzulin hasnyálmirigy-eredetű, és a vér-agy gáton jut át. Az agy szintén az inzulinhatás fontos célpontja. Az inzulintranszporterek és receptorok kiterjedten jelen vannak az állati és emberi agyban [25]. Az inzulinszenzitív glukóztranszporter, a GLUT-4 expresszálódik az agyban a hipotalamusz magvak neuronjaiban, és érzékeny a glukózra és inzulinra [2]. A molekuláris események mind az agyban, mind a periférián hasonlóak. Ugyanakkor bizonyos hatások eltérnek, pl. a hormonindukálta glukózfelvétel, ami alacsony inzulinérzékenységű GLUT 4 aktivitáson és a GLUT 1 és GLUT 3 predomináns jelenlétén alapszik. Az inzulin az agyban hozzájárul a táplálékhomeosztázishoz, reprodukcióhoz, kognitív működéséhez, memóriához, ezen kívül neurotrofikus, neuromodulátor és neuroprotektív hatású [30]. Ha ezek a hatások károsodnak, centrális inzulinrezisztencia, T2DM, és Alzheimer-kór (AD) alakul ki. Valószínű, hogy az inzulinrezisztencia mindkét betegség közös alapja [8].

Inzulin receptor

Az inzulin receptorain keresztül fejti ki hatásait. Az inzulinreceptorok az agyban különböznek a perifériás inzulinreceptoroktól, mind az alegységek nagyságában, mind kötőképességében. Az agyi inzulinreceptorok az agy különböző régióiban helyezkednek el, legnagyobb koncentrációban a bulbus olfactoriusban, a cerebrális kortextben, a hipotalamuszban, a kisagyban és a plexus chorioideusban [86]. Az agyban az inzulin az inzulinreceptor alfa-alegységéhez kötődik,

és aktiválja a receptor béta-alegységének tirozin-kináz foszforilációját, és néhány second messenger transzdukciós útját. Egy másik út magában foglalja az inzulin receptor szubsztrát 1 és 2 (IRS-1 és IRS-2)-nek kötődését a foszfatidilinozitol 3-kinázhoz (PI3K), ami szükséges a szinaptikus plaszticitáshoz és az emlékezet konszolidációjához [43], a szövegre vonatkozó emlékezet visszaidézéséhez és kioltásához. A PI3K befolyásolja a nitritoxid szintézisét is, amely szerepet játszik a tanulásban és a memória folyamataiban [11].

Hiperinzulinémia

Peila et al. az AD és a HI kapcsolatát vizsgálták 2 longitudinális tanulmányban. Az egyik idősebb japán-amerikaiakat tesztelt Hawaiban [68], míg egy másik 65 éves, vagy annál idősebb amerikaiakat vizsgált észak Manhattanben. Azt találták, hogy az AD incidenciájának kockázata hiperinzulinémiás egyéneknél magasabb volt [58]. Egy másik tanulmány azt találta, hogy a magasabb C-peptid szint rosszabb kognitív funkcióval párosult nem cukorbeteg közt is [65]. A Nurses' Health Study-ban 64 év átlagos életkorú, nem cukorbeteg nőkben azt találták, hogy ha a C-peptid szint magas volt, a kognitív funkció 10 évvel később jelentősen romlott. Ezért a hiperinzulinémia lehetséges oka lehet T2DM-ben a megnövekedett AD-kockázatnak.

Inzulin jelátvitel zavarai

Bővülő bizonyítékok szólnak amellel, hogy AD-ban romlik az inzulin-jelátvitel. AD-betegek, és AD-re hajlamos egyéneknél csökkent glukózmétabolizmust detektáltak fluorodeoxiglükóz F 18-cal jelzett pozitron emissziós tomográfiával (FDG-PET) vizsgálva. Az eredmények azt mutatták, hogy az IR összefüggésben van a szignifikánsan alacsonyabb regionális cerebrális glukózmétabolizmussal, amely viszont előre jelezheti a memória károsodását. A középső életkor kritikus periódus lehet a kezelés megkezdésére, hogy a perifériás IR-t csökkentve a neurális métabolizmust és kognitív működést meg lehessen őrizni [88]. Az agyi inzulin-jelátvitel mechanizmusának zavarai hozzájárulhatnak az AD molekuláris, biokémiai, és hisztopatológiai lézióihoz [14]. Frolich et al. kimutatták, hogy T2DM állatmodelleken csökkent az agy felé irányuló inzulintranszport, csökkent a glukózfelvétel és a neuronális inzulin, éppen úgy, mint ahogy AD-s betegek agyában is csökkent inzulinszinteket, csökkent inzulinreceptor expressziót, és agyi inzulinrezisztenciát figyeltek meg [32]. A csökkent

agyai inzulin-jelátvitel, diabétesz és/vagy obezitás, és demencia közös mechanizmusa még nem teljesen világos, feltehető, hogy a csökkent inzulinszenzitivitás károsan hat azokra a kolinerg és glutamaterg ösvényekre, melyek megalapozzák a neuronális plaszticitást [52].

Inzulinrezisztencia, az agy inzulinrezisztenciája

Az IR egyre gyakoribb állapot a fejlett országokban, csökkent agyi glukóz anyagcserével függ össze, amely viszont előre jelzi a memóriazavarok kialakulását. Inzulinrezisztens állapotban az adott inzulinjelre bekövetkező válasz a célsejtek részéről csökken, gátlódik a glukóz felvétele a sejtekbe, nő a vércukorszint. Míg az inzulinrezisztencia hagyományosan az izomszövet, zsírszövet és a máj inzulin iránti csökkent érzékenységet jelentette, az utóbbi két évtizedben reflektorfénybe került az agy inzulinrezisztenciája [58].

Egy finn népességtanulmányban vizsgálták az inzulinrezisztencia és az AD közötti kapcsolatot fiatal és középkorú felnőtteken ($n = 5935$, átlag életkor 52,5 év, 30–97 év). Az inzulinrezisztenciát HOMA-IR-rel (éhomiai vércukor \times éhomiai inzulin /22.5) mérték. A kognitív funkciót szólista tanulással, szólista vizsgamondással, a beszéd folyamatosságával és reakcióidő tesztekkel vizsgálták. A HOMA-IR és a kognitív tesztek összefüggéseit lineáris regressziós analízissel vizsgálták. A magasabb HOMA-IR a beszéd csökkent folyamatosságával járt nők esetében ($p < 0.0001$) és ApoE- $\epsilon 4$ hordozóknál, de férfiaknál nem ($p = 0,56$). Magasabb HOMA-IR minden csoportban a reakcióidő meghosszabbodásával járt. Nőkben a HOMA-IR a kognitív hanyatlás korai markere lehet [24].

Inzulinszerű növekedési faktor-1

Az inzulinszerű növekedési faktor-1 (insulin-like growth factor=IGF-1) főként a májban termelődő hormon, molekuláris szerkezete hasonlatos az inzulinéhoz. 70 aminosavból áll, egyláncú, 3 intramolekuláris diszulfid hídral. Specifikus receptorához (IGF1R) kötődik, számos sejttípusban jelen van. A receptorhoz kötődve a receptor tirozin-kináz megindítja az intracelluláris jelátvitelt. Az IGF-1 az egyik leghatásosabb természetes aktivátora az AKT (Protein kináz B /PKB/, más néven AKT) jelátvitelnek, a sejtnövekedésnek és -proliferációnak, valamint hatásos gátlója a programozott sejthalálnak. A keringő IGF-1 belép az agyba és elősegíti az amiloid peptidek clearance-ét, amelyek AD-ben akkumulálódnak. Újabb adatok bizonyítják, hogy AD-s betegek inzulin- és inzulin-

szerű növekedési faktor-rezisztensek [92]. Mind AD-s betegekben, mind AD egér modellekben a keringő IGF-1 szintek csökkent hányada jut be a CNS-be, amit a CSF/plazma IGF-1 csökkent aránya is igazol AD-ben. Ez a csökkenés preszimptomás AD egerekben már kimutatható, mint a szérumban IGF-1 csökkent agyi inputja. Az IGF-1 input csökkenése korai diagnosztikus biomarker lehet AD-ben. A szerzők monitorizálták az ECG-t (elektrokortikogram) mint választ a szisztémás IGF-1 adására egérben. Preszimptomás AD-egerekben IGF-1 adására gátolt ECG választ találtak kontroll állatokhoz képest [81].

A fentiekkel ellentétben Gontier et al. azt találták, hogy egerekben az experimentális AD jól reagál az IGF-1 jelátvitel csökkentésére, amely jelátvitelnek szintén szerepe van az öregedésben. A szerzők célja kísérleteikben az volt, hogy megvédjék az öregedő agyat az amiloid pusztító hatásától, azáltal, hogy a felnőtt neuronokat rezisztenssé tették az IGF-1 jelátvitellel szemben. Ennek bizonyítására létrehoztak egy új egérmodellt kombinálva a neuron-specifus IGF-1R knock-out-ot génmanipulációval létrehozott kísérletes AD-val. Az ilyen mutánsok emlékezete javult, szorongásérzetük csökkent. A mutáns agyakban kevesebb amiloid plakkot, kevesebb A β -t és csökkent neuroinflammációt lehetett kimutatni. Azon neuronok, melyeknek hiányzott az IGF-1R-uk, AD-ben kevesebb A β -t tartalmazó autofág vakuolahalmozódást mutattak. Ugyanakkor a plazma A β szintek magasabbak voltak. Eredményeik arra utaltak, hogy a neuronális IGF-1R abláció a megőrzött autofág kompartment és a toxikus A β fokozott szisztémás eliminációja útján élethossziglan tartó védelmet nyújtott az AD ellen. A szerzők eredményei elsőként azt bizonyítják, hogy a neuronális IGF rezisztencia patofiziológiailag releváns mechanizmust reprezentál az agyban, hogy kivédje az A-béta akkumulációt [34].

A szerzők többsége megegyezik abban, hogy az IGF-1 szintjének csökkenése a CSF-ben, illetve a CNS-ben kognitív diszfunkciót okoz, de legalábbis az IGF-1-nek szerepet tulajdonítanak a kognitív deficit patogenezisében AD-ben, mely még további tisztázásra vár [51,40,92].

Hiperglikémia, AGE, RAGE

A hiperglikémia önmagában kockázati tényezője a kognitív diszfunkciónak és demenciának. Diabéteszben a magasabb plazma glukózsztint felgyorsult AGE (advanced glycation endproducts) képződéshez vezet. Az AGE-k a makroproteinszármazékok heterogén csoportja, melyek hozzájárulnak az AD-re

jellemző amiloid plakkok, a neurofibrilláris kuszaságok, és az aktivált mikroglia kialakulásához. Oxidatív átalakulásokat a dehidráció, és oxidációs/ciklizációs reakciók komplex kaszkádja okozza a cukroknak a fehérjék aminosav csoportjaival való nem-enzimatikus reakcióját követően. A fehérjék nem-enzimatikus glikációja megváltoztatja szerkezeti integritásukat és működésüket, hozzájárulva ezzel a makromolekulák előregedéséhez. Az AGE-val kapcsolatos fehérjék akkumulációja az öregedéssel szorosan összefüggő jelenség. Az AGE-k ugyanakkor nem csak markerei az életkor előrehaladásának, hanem negatív biológiai hatásokkal is rendelkeznek a szövetekben, sejtekben, beleértve az intracelluláris jelátviteli ösvényeket, melyek a citokinek és szabad gyökök termeléséhez vezetnek [63]. Az AGE receptor (RAGE) összekapcsolódása az AGE-val oxidatív stresszt vált ki, és mint következmény, proliferációt, gyulladást, és fibrotikus reakciókat indít el sejtek nagy csoportjában. Számos bizonyíték támasztja alá, hogy az AGE-k akkumulációja aktív szerepet játszik diabéteszhez összefüggő olyan állapotokban, mint a diabéteszes mikroangiopátia, ateroszklerotikus folyamatok, szív- és érrendszeri betegségek, AD és osteoporózis [91].

Acetilkinolin

A központi idegrendszerben az acetilkinolin (ACh) neurotranszmitter, neuromodulátorként hat a plaszticitásra, az ébredésre és a jutalmazásra. Az ACh-nak fontos szerepe van a szenzoros percepciók fokozásában ébredés után, és a figyelem fenntartásában. A kolinerg rendszer károsodása az agyban kapcsolatban van az AD-re jellemző memóriadeficittel [29]. Összefüggés van a vércukorszint, az IR és az acetilkinolin inadekvát termelődése között. Az ACh szintéziséhez az acetilkinolintranszferáz (ChAT) enzim szükséges. Acetilkinolintranszferáz az inzulin és IGF-1 receptor-pozitív kortikális neuronokban expresszálódik. ChAT expresszióját az inzulin/IGF-1 stimuláció serkenti. AD-ben a ChAT ko-lokalizációja az inzulin vagy IGF-1 receptor-pozitív neuronokban csökkent. Ezért az alacsony inzulin koncentráció és az IR hozzájárulhat az acetilkinolin csökkent szintjéhez, ami lehetséges kapcsolatot jelent diabétesz és az AD között [75].

ApoE- ϵ 4

Diabéteszben nem csak inzulin/glukóz abnormalitás jellemző, hanem diszlipidémia is. A diszlipidémiákban kulcsszereplő apolipoproteinek fokozott figyelmet

érdemelnek a T2DM-ben betöltött szerepük miatt. Különösen fontos az AD és ApoE-epszilon 4 (ApoE- ϵ 4) kapcsolata, mert ennek az apo-lipoproteinek az expressziója bizonyítottan a legnagyobb ismert genetikai kockázat az AD-re, és annak korai fellépésére [77]. Az ApoE- ϵ 4 a cerebrális és szisztémás amiloiddepozitumok nem fibrilláris komponense [39]. Más ApoE izoformákhoz képest az ApoE- ϵ 4 fokozottan képes elősegíteni a neurotoxikus A β depozitumok képződését, és csökkenti azok clearencét a plakkokból. Az ApoE- ϵ 4 hozzájárul AD-ben a kolinerg diszfunkcióhoz [61]. Az ApoE- ϵ 4 lipidkötő kapacitása, amit a koleszterintranszporter ABCA1 (ATP-binding cassette, subfamily A, member 1) befolyásol, hatással lehet az AD-re. Ha ABCA1 hiány van, az amiloid terhelés súlyosabb, míg az ABCA1 overexpressziója A β plakk formáció csökkenéséhez vezet. Az ApoE- ϵ 4 negatív összefüggést mutat az IDE agyi expressziójával, ami egy endopeptidáz és az agyi A β - bontja t. A non-ApoE- ϵ 4 hordozókban az IDE-A β kapcsolat releváns lehet, tekintve, hogy a hiperinzulinémia kompetitíven gátolja az A β kötődését és lebontását az IDE által [23].

Amilin

Az amilin pankreász peptid, leginkább jóllakottsághormonként ismeretes, mely a táplálék felvételt koordinálja, és fő komponense a pankreász β -sejtjeiben deponálódott amiloidnak T2DM-ben. Abnormális amilin produkció jellemzi a T2DM-nek mind a korai (pre-diabéteszes), mind a késői fázisát, melyekben a hiperamilinémiás (korai fázis) és hipoamilinémiás (késői fázis) állapotok hiper- és hipoinzulinémiával járnak együtt. Figyelemre méltó biokémiai hasonlóság van az amilin és β -amiloidok között, melyek mind részt vesznek az amiloid plakk képzésben és a toxikus hatások kiváltásában. Az amilin szerepe az amiloidképzésben nem szorítkozik a pankreász sziget-sejtekre, hanem kiterjed a központi idegrendszerre is, ahol közös lokalizációban található az A β plakkokkal, legalábbis az AD-betegek egy csoportjában. Ezért az amilin másodlagos amiloidot képez olyan neurodegeneratív betegségekben, mint az AD. Lutz és Meyer azt feltételezik, hogy a hiperamilinémiás állapot a központi idegrendszerbeli amiloidképződés korai fázisáért felelős, míg a hipoamilinémiás állapot inkább a központi idegrendszer késői degeneratív stádiumával kapcsolatos. Az amilinra alapozott terápiás beavatkozások ezért hatásosak lehetnek AD-ben és más metabolikus társbetegséggel járó neurodegeneratív állapotokban [59].

Amiloid és tau

Az amiloid β (A β 1-42) egy transzmembrán protein, mely az amiloid prekursor protein (APP) proteolitikus hasadásából keletkezik. A pankreász eredetű amiloidot a β -sejtek termelik és együtt szekretálódik az inzulinnal [50]. Patológiás esetben az A β 1-42 oligomérekékké aggregálódik, ami szinaptikus diszfunkciót és idegsejtvesztést okoz, és felelős az AD kialakulásáért. Habár az A β 1-42 élettani körülmények között főként monomer formában van jelen fiziológiás koncentrációban, pontos szerepe az idegi működésben kevésbé ismert. Giuffrida et al. közlése szerint az A β 1-42 monomer aktiválja az IGF-1 receptorokat, és fokozza a glukóz felvételt a neuronokban és a perifériás sejtekben, elősegítve a Glut3 glukóz transzporter transzlokációját a citoplazmából a plazma membránra. A neuronokban az aktivitásdependens glukózfelvétel az endogén A β produkció blokkolása után csökkent, és helyreállt cerebrospinális folyadék A β jelenlétében. APP₀ neuronok nem növelik a depolarizáció stimulálta glukóz felvételt, ha csak külső monomerek A β 1-42-t nem adtak hozzá. Ezek az adatok azt sugallják, hogy a A β 1-42 monomerek meghatározók voltak a neuronális glukóz homeosztázis fenntartásában. Az agyban és a pankreászban megfigyelhető amiloid lerakódás kórtani hasonlóságot mutat AD-ben, illetve diabéteszben [50].

Transzgenikus egerekben a pankreász-amiloid excesszív felhalmozódása β -sejt diszfunkcióhoz, a glukózhomoeosztázis diszrupciójához és T2DM kialakulásához vezet. Boncolás során emberben a szigetekben amiloid polipeptidet és hiperfoszforilált tau-t találtak. 21 boncolt egyén pankreászát (10 T2DM, és 11 kontroll) vizsgálták. Neurofibrilláris kuszáságot, aggregált A β -t, hiperfoszforilált tau, ubikvitint, apolipoprotein E-t, találtak a diabéteszes emberek pankreász szigetsejtjeiben [87]. A β és az amilin a szigetsejtek amiloid depozitumaiban közös lokalizációban fordultak elő. Az A β depozitumok és a hiperfoszforilált tau szintén összefügg a T2DM-el ami közös patogenetikai eredetre utal, azt sugallva, hogy az A β depozitumok és hiperfoszforilált tau az agyon kívül más szervekben is előfordulnak [60]. Janson et al. megfigyelései során kiderült, hogy sziget-amiloid gyakoribb és kiterjedtebb AD-betegekben, mint egészségesekben, de ugyanakkor nem volt gyakoribb az agyi amiloid T2DM betegekben, mint kontrollokban. Ha azonban cerebrális amiloid jelen volt, ez korrelált a diabétesz időtartamával [47].

Oxidatív stressz

A MS jellegzetessége az oxidatív stressz, amely a ROS (reactive oxygen species) képződése és inaktivációja közötti egyensúly megbomlását jelenti. A ROS fontos szerepet játszik számos élettani folyamatban, de oxidatív stressz esetén zavarokat okoz a sejtek működésében. Az oxidatív stressznek fontos szerepe van az ateroszklerózis, diabétesz, hipertenzió, öregedés, vesebetegség, mikroalbuminuria, Alzheimer-kór és a karcinóma kialakulásában. Az A β összefügg a reaktív oxigén (ROS)- és nitrogén (RNS) speciesszel és indukálja a sejtlegzés romlását és azon szinaptikus működések zavarát, melyek kapcsolatban vannak a tanulással és a memóriával. Az oxidatív stressz összefügg a T2DM-el, amely viszont szorosan kapcsolódik az obezitással, gyakran az életkorral, melyek az AD ismert hajlamosító faktorai. A ROS alacsony szintjei jótékony élettani hatással vannak a stresszre bekövetkező sejtválaszokra, számos celluláris jelátviteli utat aktiválva, így a szinaptikus jelátvitelt, ahol a ROS messenger molekulaként szerepel a hosszútávú potenciózásban. Mérsékelt szintű ROS javítja a perifériás inzulinérzékenységet. Másrészt, a ROS/RNS produkció kiegyensúlyozatlansága mitokondriális diszfunkció következtében, és intracelluláris antioxidáns kapacitás abnormálisan megnövelt ROS szintekhez vezet, ami oxidatív stresszként (OS) ismeretes, és mely a sejtek oxidatív károsodásához és végül sejtihalhoz vezet. A megnövekedett OS számos betegség kialakulásában vezető kóroki tényező, a károsodott fehérjék, lipidek, nukleinsavak korrelálnak az életkor-függő sejtváltozásokkal, különösen diabéteszben és AD-ben. Úgy tűnik, hogy az OS központi patofiziológiai mediátor diabéteszben és szorosan kapcsolódik a neurodegeneratív kórképek kifejlődéséhez és progressiójához [12].

Krónikus alacsony fokozatú inflammáció

Az AD multifaktoriális betegség, beleértve a neuroinflammációt, melynek során APP-ból A β peptid keletkezik, a tau fehérjék hiperfoszforilálódnak és tárolódnak. Ezeket a folyamatokat elhízás, MS és T2DM felgyorsítja. Stressz, zsírdús étrend, finomított cukrok túlzott fogyasztása, kevés mozgás, túlértékezés, a cirkadián ritmus diszrupciója, és az előrehaladott életkor egyaránt növeli az AD kialakulásának kockázatát. A pontos mechanizmusok még nem teljesen tisztázottak [19]. Bizonyított, hogy a krónikus, szubklinikus inflammáció része a MS-nak. Ezt támasztja alá, hogy az MS különböző komponensei

kapcsolatban állnak az inflammációs markerekkel, diszlipidémiával, abdominális obezitással, csökkent inzulinérzékenységgel. A plazma hsCRP szintek emelkednek IR-ban és obezitásban. Az emelkedett hsCRP a kardiovaszkuláris betegség és a 2-es típusú diabétesz előrejelzője. A zsírszövet által termelt inflammatorikus citokinek, mint a leptin, plazminogen aktivátor inhibitor 1 (PAI-1), TNF- α , angiotenzinogén és IL-6, közvetlenül hozzájárulnak az oxidatív károsodásokhoz és a vaszkuláris inflammációhoz [26]. Bozluolcay et al. azt vizsgálták, hogy létezik-e gyulladás mediálta kapcsolat AD és T2DM között. Vizsgáltak kezdődő és kezelt AD betegeket, friss és OAD-vel kezelt T2DM betegeket, és kezeletlen kontroll csoportokat. A gyulladásos paramétereket C-reaktív protein értékkel, TNF- α , IL-1 β és IL-6 szintekkel értékelték. Az IL-6, TNF- α és CRP értékek mind a DM, mind az AD csoportban magasabbak voltak, mint a kontrollokban. Eredményeik alátámasztották a feltételezést, hogy az alacsony fokozatú gyulladás jelentette e két kórkép közötti összekötő kapcsolatot [9].

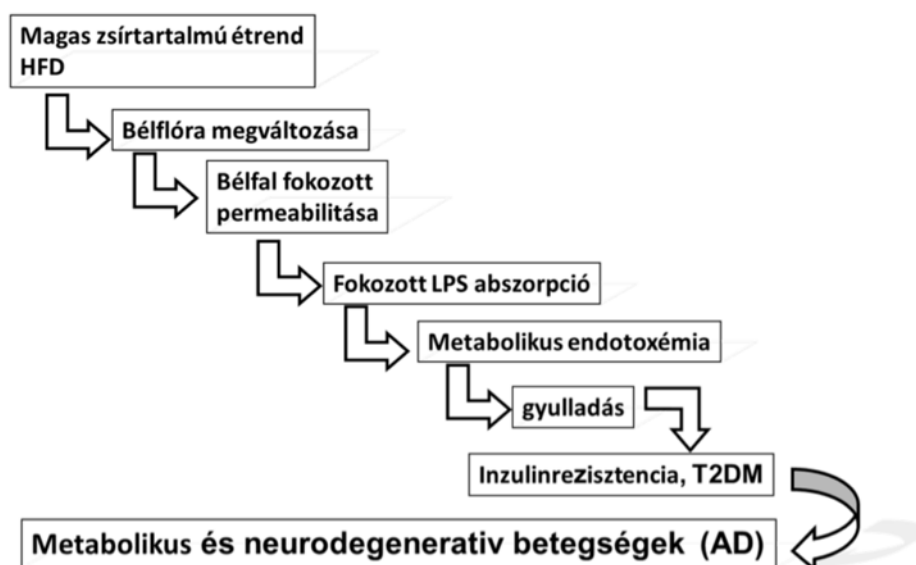
Zsírdús étrend

Zsírdús étrenden (high fat diet=HDF) tartott egerek APP és A-béta 40/A-beta/A-beta 42 szintje magas volt. A tau fehérjék és A-béta kumulációja, immunfluoreszcens módszerrel, tioflavin T festéssel regisztrálva igazolta az A β kialakulását, az oldhatatlan rostok lerakódását plakkok formájában, mind a hippocampusban, mind a cerebrális kortexben, HFD-vel táplált egerekben. Nuzzo et al. kísérleteiből kitűnik, hogy elhízás és az AD-markerek, az inzulinrezisztencia mellett, szoros kapcsolatban vannak a gyulladással, adipokin diszhomeosztázissal, oxidatív stresszel, és mitokondriális diszfunkcióval, mely mechanizmusok mind neurodegenerációhoz vezetnek [64].

AD és mikrobioma

„Távol áll tőlünk, hogy azt gondoljuk, hogy valamennyi mentális kórformát ugyanaz az etiológiai faktor okozza. De igazolva érezzük magunkat, hogy felismerhető a mentális kórképekben egy toxikus tényezőnek a jelenléte, amelyik a gasztrointesztinális traktusból ered” [6]. Számos adat bizonyítja, hogy a humán mikrobióta (HM) több neurokémiai és neurometabolikus ösvény szabályozásában vesz részt egy igen interaktív és szimbiotikus gazda-mikrobióma jelátviteli rendszeren keresztül, mely összekapcsolja a gasztrointesztinális (GI) traktust és egyéb szerveket

1. ábra A T2DM és AD közös patomechanizmusa



a központi idegrendszerrel. A humán GI traktus a HM 95%-át tartalmazza. A benne élő genetikailag különböző mikrobióta populációk nagy szerepet játszanak a táplálkozásban, emésztésben, neurotrofizmusban, gyulladásban, növekedésben, immunitásban, és megvédnek a külső kórokozók ellen [28]. A bél-agy tengely biztosítja a szervezet homeosztázisát, de rendellenességek (diszbiózis) esetén számos metabolikus és mentális betegség kiváltásában lehet kóroki szerepe [44]. A bél mikrobióta megváltozása funkcionális gasztrointesztinális zavarokat, szorongást, depressziót és kényszeres viselkedést okozhat, autizmusban és Alzheimer-kórban is szerepe van [15]. A mikrobiális amiloid, a baktériumok fő produktuma hozzájárul az emberi központi idegrendszer patofiziológiájához. Az atípusos amiloidtermelés, -aggregáció, és a csökkent clearance a humán neurodegeneratív megbetegedések jellegzetes patológiai jegyei, így az Alzheimer-kórnak is. Míg korábban úgy gondolták, hogy ez az amiloid valamiféle immun-evazív stratégiát szolgál, újabban kiderült, hogy az ember súlyos amiloid terhelésnek van kitéve, ami progresszív neurológiai megbetegedéseket okoz. A mikrobiális amiloid enigmatikus szerepet játszik a központi idegrendszer homeosztázisában és patológiájában, különös tekintettel az AD-ra [41, 42]. Újabb megfigyelés szerint idős életkorban a veleszületett immunszisztéma védőhatása gyengül, és keringő proinflammatoros citokinek (TNF-alfa, IL-6) szaporodnak fel. Az előrehaladó életkor kedvez

a szájban megtelepedő anaerob baktériumok elszaporodásának, erre válaszul TNF-alfa szabadul fel a szájüreg epitéliumából. Ezek az immun-toleráns kórokozók lassan szaporodnak, és vélhetőleg okozói lehetnek a gyulladásos eredetű kórképeknek. Felmerül, hogy AD-betegek egy csoportjában az orális baktériumok túlnövekedése gyengíti a vér-agy gát funkcióját és az így beáramló baktériumok hozzájárulnak az AD kialakulásához [79].

Lipopoliszacharidok

A lipopoliszacharidok (LPS) endotoxinok, a Gram-negatív bélbaktériumok külső membránjában található mérgező anyagok, melyek különösen gyakoriak az elősködő életmódot folytató, patogén baktériumfajokban. A szervezet számára káros hatású bélbaktériumok indítják meg a lipopoliszacharidok okozta gyulladást. A Toll-like receptor-4 (TLR4) az LPS receptor, melynek igen fontos szerepe van a veleszületett immunitásban. A TLR4 stimulációja gyulladásos folyamatokat aktivál és citokinexpressziót indukál a különböző sejttípusokban. A LPS-ok a CD-14 (cluster of differentiation 14) koreceptor által a TLR4-hez kötődve indítják meg az inflammációs folyamatot, melynek fontos szerepe van az obezitással kapcsolatos inzulinrezisztenciában. Adatok szólnak amellet, hogy a TLR4 a molekuláris kapcsolat a táplálkozás, lipidek, és az inflammáció között, és hogy a veleszületett immunrendszer részt vesz az energiaegyensúly és az

inzulinérzékenység szabályozásában, alkalmazkodva az étrend változásaihoz. A TLR receptor kiütése kivédi a magas zsírtartalmú diéta (HFD=high fat diet) okozta inzulinrezisztenciát [78]. A bélbakterióta összetételének változása, a bifidobakteriumok és az eubaktériumok redukciója, a keringő LPS-ok szintjének növekedése metabolikus endotoxémiát okozott egérben [13]. A LPS-ok okozta inflammáció és következményes IR mind a MS/T2DM, mind a neurodegeneratív betegségek kialakulásában szerepet játszik.

TERÁPIA

Intranazális inzulin

Az Intranazális inzulin gyorsan bejut a központi idegrendszerbe az olfaktorius és trigeminális perivaszkuláris csatornákon és axonális utakon keresztül. Intravénás inzulin infúzióval összehasonlítva kevesebb a hipoglikémiás mellékhatás intranazális inzulin kezelés esetén. Egy 2008-as tanulmány beszámolt arról, hogy az intranazális inzulin (20E naponta kétszer adva) 21 napon keresztül járható hosszútávú kezelésnek ígérkezik AD-ben [73]. Egy másik tanulmányban 40, egy harmadikban 64 AD-ben szenvedő egyént kezeltek enyhe kognitív zavarral, akik placebót, illetve 20 vagy 40 E inzultint kaptak intranazálisan orrspray formájában 4 hónapon keresztül. Az összehasonlító vizsgálatból kiderült, hogy az intranazális inzulin javította a késleltetett memóriát és a kognitív működést. PET vizsgálattal bizonyítást nyert, hogy akár 20, akár 40E inzulin intranazális beadását követően a 18-fluorodeoxiglukóz felvétel magasabb volt a parieto-temporális, frontális, precuneus, és cuneus régiókban, összehasonlítva placebóval [17]. Az intranazális inzulin eltérően hatott az APOE-epszilon4-genotípustól függően. Reger et al. felosztották APOE-negatív és pozitív egyénekre a betegeket, és 45 perc után mérték a kognitív funkciót intranazális inzulin beadása után. Az APOE-negatívak szignifikáns javulást mutattak a kognitív funkciókban, míg az APOE pozitívak és a kontrollok nem [74].

Metformin

A metformin biguanid hatóanyagú orális antidiabetikum, mely csökkenti a vércukorszintet a májból való glukóz output gátlásával, az inzulin-mediálta glukóz felhasználás fokozásával, és a zsírsav oxidáció gátlásával, csökkenti az inzulin szinteket, a gyulladást és trombozist, valamint a metabolikus szindróma,

a diabétesz, valamint a rák kockázatát. Bár a metformin hatásmechanizmusa nem teljesen világos, tanulmányok igazolták, hogy antidiabetikummal kezelt T2DM és AD betegekben ritkábban alakult ki kognitív károsodás, mint a kezeletlenekben. Ezek az eredmények azt sugallják, hogy az antidiabetikus gyógyszerelés valamiképpen hat az agyi neuronális hálózatra, ami az agyi funkció megőrzését vagy javulását eredményezi AD-ben. Egy nagy epidemiológiai vizsgálatban T2DM betegeket vizsgáltak, akár szedtek OAD-t, akár nem. A metformin és szulfanilurea 8 évi kezelés után 35%-kal csökkentette a demencia kockázatát [45]. Egy másik epidemiológiai tanulmányban 7086 65 éves vagy idősebb egyént vizsgáltak incidens AD diagnózissal, ugyanennyi nem- és kor-megfelelő demencia nélküli kontrollal szemben. Azon T2DM betegek, akik már hosszabb ideje szedtek metformint, mérsékelten magasabb kockázatúak voltak AD-re, mint azok, akik nem szedtek OAD-t [46]. Ellentmondó eredmények, nehezen értékelhetők.

Thiazolidindionok/glitazonok

Thiazolidindionok peroxiszóma proliferátor-aktivált receptor- γ (PPAR γ) agonisták, hatásos inzulin-érzékenyítők. A PPAR γ agonisták serkentik a PPAR γ hatását a vércukorszintre az inzulinszint változásaitól függően, ezáltal csökkentve a szérum glukózsintjét. A legjobban jellemzett PPAR-agonisták a rosi- és a pioglitazon. A thiazolidindionok egyúttal hatásos gyulladásgátlók is. Tekintettel arra, hogy az IR és a gyulladás szerepet játszhat az AD pathomechanizmusában, szerepük lehet az AD kezelésében is. Egy kisebb tanulmányban napi 4 mg rosiglitazon javította az emlékezetet és a szelektív figyelmet [84]. Egy nagyobb tanulmányban több mint 500 beteget figyeltek meg, akik enyhe vagy mérsékelt AD-ben szenvedtek. 6 havi kezelés során 2, 4, vagy 8 mg glitazont kaptak a betegek és szignifikáns javulást mutattak [76]. Ezek a szerek mint lehetséges anti-AD szerek jöhetnek szóba. A kutatók jó eredményt mutattak ki pioglitazon kezeléssel. E szerek sajnos számos mellékhatással is rendelkeznek. A rosiglitazont Európában és számos más országban is emiatt kivonták a forgalomból.

GLP-1R agonisták és DPP-IV inhibitorok

Glukagonszerű peptid-1 (GLP-1) és glukóz-dependens inzulinotrop polipeptid (GIP) inkretinek, melyek a bél L-sejtjeiben termelődnek táplálék bevitelére. Mindkettő elősegíti a glukózindukálta inzulin

szekréciót, gátolja a glukagontermelést, lassítja a gyomorürülést. Tekintve, hogy GLP-1 és GIP gyorsan inaktiválódnak a dipeptidil-peptidáz-4 (DPP-4) által, ennek gátlása vagy a DPP-4 rezisztens GLP-1 analóg a diabétesz kezelésére alkalmas szerként széles körben használatban van. A DPP-4-ről kimutatták, hogy számos peptidet képes bontani, és a DPP-4 gátlása különböző biológiai hatásokat befolyásol GLP-1-től vagy GIP-től független mechanizmussal [91]. Állatkísérletekben kimutatták, hogy a GLP-1R fontos szerepet játszik a szinaptikus plaszticitás szabályozásában és a memóriaformációban. Két agonistája, az exendin-4 és a liraglutid helyreállítják a károsodott inzulin-jelátvitelt, neuroprotektív hatásúak az idegsejtekre és a szinapszisokra, javítják a kognitív képességeket, csökkentik az A β akkumulációját [22]. Az AGE-RAGE axis és a DPP-4-incretin szisztéma szerepet játszik a diabéteszrel kapcsolatos szövődmények kialakulásában és progressziójában, valamint ezek kezelésében.

A glukóz-dependens inzulinotrop polipeptid (GIP) az inkretin hormonok és növekedési faktorok tagja. Az idegsejtek a GIP receptort expresszálják, és a GIP és agonistái áthatolnak a vér-agy gáton és kifejezett neuroprotektív hatást mutatnak azáltal, hogy védik a szinaptikus működést és a szinapszisok számát. Ezzel elősegítik a neuronális proliferációt, csökkentve az amiloidplakkokat a kortexben és csökkentik az idegrendszer krónikus gyulladással való válaszát. A GIP hosszan-ható analógjai proteáz-rezisztensek, és T2DM kezelésére fejlesztették ki őket. Azt találták, hogy GIP-analógok AD állatmodellben jó védő hatást fejtettek ki. A kettős új agonista peptidok, melyek a GIP receptort és egy másik inkretin-receptort (GLP-1) aktiválnak, fejlesztés alatt állnak. Úgy tűnik, hogy a kettős inkretin aktiválás hatásosabb, mint a csak egyszeri inkretin aktiválás. Ígéretes terápiának tűnik ez a kettős inkretin receptor aktiváció [48].

Egyéb terápiás próbálkozások

Sztatinok, nem szteroid antiinflammatorikus szerek (NSAID), probiotikumok, antioxidánsok, A, C, D, B6, B12-vitaminok, folsav.

MEGBESZÉLÉS

Az AD igen heterogén kórkép, melynek hatékony egységes terápiája egyelőre nincs. Igen fontos ezért már a középkorú egyének esetében a prevenció megkezdése. Ez a belgyógyász szemszögéből nézve a közös patomechanizmus ismeretében gyakorlatilag nagyon

hasonlít a T2DM prevenciójához. Ez a következőkből állhat: fizikai és szellemi aktivitás, az ideális testsúly megtartása, zsírdús étrend helyett mediterrán diéta, a fent részletesen ismertetett antidiabetikumok, mérsékelt alkoholfogyasztás, dohányzás kerülése, diszbakteriózis kezelése (probiotikumok, széklettranszplantáció), gyógyszerek pleiotróp hatásainak felhasználása (sztatinok), NSAID-ok antihipertenzív kezelés stb.

Az eddigi terápiás próbálkozások részeredményeket hoztak, de az igazi áttörés még várat magára.

RÖVIDÍTÉS JEGYZÉK AZ ELŐFORDULÁSUK

SORRENDJÉBEN:

T2DM	2-es típusú diabetes mellitus
AD	Alzheimer-kór
MS	Metabolikus szindróma
Aβ	amyloid β
EOAD	Early Onset Alzheimer's disease
ApoE-ϵ4	APOE-epsilon4
IR	inzulinrezisztencia
APLZ	Alzheimer plus low zinc concentration
T1DM	1-es típusú cukorbetegség
ROS	reaktív oxigén gyökök
IRBS	insulin resistant brain state
AGE	advanced glycation endproduct
RAGE	receptor of advanced glycation endproduct
TNF-α	Tumornekrózis faktor alfa
IL-6	interleukin-6
IDE	Insulin-degrading enzyme=inzulinbontó enzim
GLUT	glukóztranszporter
IRS-1	inzulin receptor szubsztrát 1
IRS-2	inzulin receptor szubsztrát 2
PI3K	foszfátidilinozitol 3-kináz
HI	hiperinulinémia
FDG-PET	pozitron emissziós tomográfia
IGF-1	inzulinszerű növekedési faktor-1
AKT	protein kináz B /PKB/, más néven AKT
IGF-1R	inzulinszerű növekedési faktor-1 receptor
ChAT	acetilkolin transzferáz
OS	oxidatív stressz
PAI-1	plazminogén aktivátor inhibitor 1
HDF	zsírdús étrend
LPS	lipopoliszacharidok
TLR4	Toll-like receptor-4
PPARγ	peroxiszóma proliferator-aktivált receptor- γ
GLP-1	glukagonszerű peptid-1
GIP	glukóz-dependens inzulinotrop polipeptid
DPP-4	dipeptidil-peptidáz

LEVELEZŐ SZERZŐ: Halmos Tamás

E-mail: fishwash@t-online.hu

IRODALOM

1. Akter, K., Lanza, E.A., Martin, S.A., Myronyuk, N., Melanie Rua, and Robert B Raffa et al. (2011) Diabetes mellitus and Alzheimer's disease: shared pathology and treatment? *Br J Clin Pharmacol*, 71(3): 365–376.
2. Alquier, T., Leloup, C., Arnaud, E., Magnan, C., Penicaud, L. (2001) Altered Glut4 mRNA levels in specific brain areas of hyperglycemic-hyperinsulinemic rats. *Neurosci Lett*, 308: 75–78.
3. Alzheimer, A. (1907) Über eine eigenartige Erkrankung der Hirnrinde. *Allgemeine Zeitschrift für Psychiatrie und psychisch-gerichtliche Medizin (Berlin)*, 64:146–148.
4. Barbagallo, M., Dominguez, L.J. (2014) Type 2 diabetes mellitus and Alzheimer's disease. *World J. Diabetes*, 5(6): 889–893.
5. Barrou, Z., Lemaire, A., Boudaert, J., Verny, M., (2008) Diabetes mellitus and cognition: is there a link? *Psychol Neuropsychiatr Vieil*, 6(3):189–98.
6. Bested, A.C., Logan, A.C. Eva M Selhub, E.M. (2013) Intestinal microbiota, probiotics and mental health: from Metchnikoff to modern advances: Part II – contemporary contextual research *Gut Pathog*, 5(1):5.
7. Biessels, G.J., Staekenborg, S., Brunner, E., Brayne, C., Scheltens, P. (2006) Risk of dementia in diabetes mellitus: a systematic review. *Lancet Neurol*, 5(1):64–74.
8. Blázquez, E., Velázquez, E., Hurtado-Carneiro, V., Juan Miguel Ruiz-Albusac, J.M. (2014) Insulin in the brain: its pathophysiological implications for states related with central insulin resistance, type 2 diabetes and Alzheimer's disease. *Front Endocrinol (Lausanne)*, 5:161.
9. Bozluolcay, M., Andican, G., Firtina, S., Erkol, G., Konukoglu, D. (2015) Inflammatory hypothesis as a link between Alzheimer's disease and diabetes mellitus. *Geriatr Gerontol Int*, doi: 10.1111/ggi.12602. [Epub ahead of print]
10. Bredesen, D.E., (2015) Metabolic profiling distinguishes three subtypes of Alzheimer's disease. *Aging (Albany NY)*, 8:595–600.
11. Bredt, D.S. (1999) Endogenous nitric oxide synthesis: biological functions and pathophysiology. *Free Radic Res*, 31: 577–596.
12. Butterfield, D.A., Di Domenico, F., E. (2014) Elevated Risk of Type 2 Diabetes for Development of Alzheimer Disease: a Key Role for Oxidative Stress in Brain *Biochim Biophys Acta*, 1842(9): 1693–1706.
13. Cani, P.D., Bibiloni, R., Knauf, C., Waget A, Neyrinck, A.M., Delzenne, N.M., Burcelin, R. (2008) Changes in Gut Microbiota Control Metabolic Endotoxemia-Induced Inflammation in High-Fat Diet-Induced Obesity and Diabetes in Mice. *Diabetes*, 57: 1470–1481.
14. Candeias, E., Duarte, A.I., Carvalho, C., Correia, S.C., Cardoso, S., Santos, R.X., Plácido, A.I., Perry, G., Moreira, P.I. (2012) The Impairment of Insulin Signaling in Alzheimer's Disease *IUBMB Life*, 64(12): 951–957.
15. Carabotti, M., Scirocco, A., Maselli, M.A., Sever, C. (2015) The gut-brain axis: interactions between enteric microbiota, central and enteric nervous systems. *Ann Gastroenterol*, 28(2): 203–209.
16. Cheng, G., Huang, C., Deng, H., Wang, H. 2012 Diabetes as a risk factor for dementia and mild cognitive impairment: a meta-analysis of longitudinal studies. *Intern Med J*, 42(5):484–491.
17. Craft, S., Baker, L.D., Montine, T.J., Minoshima, S., Watson, G.S., Claxton, A., Arbuckle, M., Callaghan, M., Tsai, E., Plymate, S.R., Green, P.S., Leverenz J, Cross, D., Gerton, B. (2012) Intranasal insulin therapy for Alzheimer disease and amnesic mild cognitive impairment: a pilot clinical trial. *Arch Neurol*, 69(1):29–38.
18. DeFronzo, R.A., (1988) Lilly lecture 1987. The triumvirate: beta-cell, muscle, liver. A collusion responsible for NIDDM. *Diabetes*, 37(6):667–687.
19. van Dijk, G., van Heijningen, S., Reijne, A.C., Nyakas, C., van der Zee, E.A., Eisel, U.L. (2015) Integrativ neurobiology of metabolic diseases, neuroinflammation, and neurodegeneration. *Front Neurosci*, 9:173. doi: 10.3389/fnins.2015.00173. eCollection 2015.
20. Droge, W., (2002) Free radicals in the physiological control of cell function. *Physiological reviews*, 82:47–95.
21. Dubois, B., Feldman HH, Jacova C, Dekosky ST, Barberger-Gateau P, Cummings J, Delacourte, A., Galasko, D., Gauthier, S., Jicha, G., Meguro, K., O'Brien, J., Pasquier, F., Robert, P., Rossor, M., Salloway, S., Stern, Y., Visser, P.J., Scheltens, P. (2007) Research criteria for the diagnosis of Alzheimer's disease: revising the NINCDS-ADRDA criteria. *Lancet Neurol*, 6:734–746.
22. During, M.J., Cao, L., Zuzga, D.S., Francis, J.S., Fitzsimons, H.L., Jiao, X., Bland, R.J., Klugmann, M., Banks, W.A., Drucker, D.J., Haile, C.N., (2003) Glucagon-like peptide-1 receptor is involved in learning and neuroprotection. *Nat Med*, 9(9):1173–1179.
23. Edland, S.D., (2004) Insulin-degrading enzyme, apolipoprotein E, and Alzheimer's disease. *J Mol Neurosci*, 23: 213–217.
24. Ekblad, L.L., Rinne, J.O., Puukka, P.J., Laine, H.K., Ahtiluoto, S.E., Sulkava, R.O., Viitanen, M.H., Jula, A.M. (2015) Insulin resistance is associated with poorer verbal fluency performance in women. *Diabetologia*, 58(11):2545–53.
25. El Messari, S., Ait-Ikhlef, A., Ambroise, D.H., Penicaud, L., Arluison, M. (2002) Expression of insulin-responsive glucose transporter GLUT4 mRNA in the rat brain and spinal cord: an in situ hybridization study. *J Chem Neuroanat*, 24: 225–242.
26. Festa, A., D'Agostino, R. Jr., Howard, G., Mykkanen, L., Tracy, R.P., Haffner, S.M., (2000) Chronic subclinical inflammation as part of the insulin resistance syndrome: the Insulin Resistance Atherosclerosis Study (IRAS). *Circulation*, 102(1): 42–47.
27. Fitzpatrick, A.L., Kuller, L.H., Lopez, O.L., Diehr, P., O'Meara, E.S., Longstreth, W.T., Jr., Luchsinger, J.A. (2009) Midlife and late-life obesity and the risk of dementia: cardiovascular health study. *Arch Neurol*, 66(3):336–342.
28. Forsythe, P., Kunze, W. A., Bienenstock, J. (2012) On communication between gut microbes and the brain. *Curr. Opin. Gastroenterol*, 28, 557–562.
29. Francis, P.T., Palmer, A.M., Snape, M., Wilcock, G.K. (1999) The cholinergic hypothesis of Alzheimer's disease: a review of progress. *J Neuro Neurosurg Psychiatr*, 66 (2): 137–147.
30. Freychet, P., (2000) Insulin receptors and insulin action in the nervous system. *Diabetes Metab Res Rev*, 16: 390–2. 49.
31. Frisardi, V., Solfrizzi, V., Capurso, C., Imbimbo, B.P., Vendemiale, G., Seripa, D., Pilotto A., Panza, F. (2010) Is Insulin Resistant Brain State a Central Feature of the Metabolic-Cognitive Syndrome? *J Alzheimers Dis*, 21(1):57–63.
32. Frolich, L., Blum-Degen, D., Bernstein, H.G., Engelsberger, S., Humrich, J., Laufer, S., Muschner, D., Thalheimer, A., Turk, A., Hoyer, S., Zochling, R., Boissl, K.W., Jellinger, K., Riederer, P. (1998) Brain insulin and insulin receptors in aging and sporadic Alzheimer's disease. *J Neural Transm*, 105: 423–387.
33. Giuffrida, M.L., Tomasello, M.F., Pandini, G., Caraci, F., Battaglia, G., Busceti, C., Di Pietro, P., Pappalardo, G., Attanasio, F., Chiechio, S., Bagnoli, S., Nacmias, B., Sorbi, S., Vigneri, R., Rizzarelli, E., Nicoletti, F., Copani, A. (2015) Monomeric β -amyloid interacts with type-1 insulin-like growth factor receptors to provide energy supply to neurons. *Front. Cell. Neurosci*, | <http://dx.doi.org/10.3389/fncel.2015.00297>
34. Gontier, G., George, C., Chaker Z., Holzenberger, M., Aid, S. (2015) Blocking IGF Signaling in Adult Neurons Alleviates Alzheimer's Disease Pathology through Amyloid- β Clearance. *The Journal of Neuroscience*, 35(33): 11500–11513.

35. Green, J., Morris, J.C., Sandson, J., McKeel, D.W. Jr., Miller, J.W. (1990) Progressive aphasia: a precursor of global dementia? *Neurology*, 40:423–429.
36. Gudala, K., Bansal, D., Schifano, F., Bhansali, A. (2013) Diabetes mellitus and risk of dementia: a meta-analysis of prospective observational studies. *J Diabetes Investig.*, 4(6):640–650.
37. Guochao Zhong, Yi Wang, Yong Zhang, Guo, J.J., Yong Zhao (2015) Smoking Is Associated with an Increased Risk of Dementia: A Meta-Analysis of Prospective Cohort Studies with Investigation of Potential Effect Modifiers *PLoS One*, 10(3): e0118333.
38. Gustafson, D., Rothenberg, E., Blennow, K., Steen, B., Skoog, I. (2003) An 18-year follow-up of overweight and risk of Alzheimer disease. *Arch Intern Med*, 163(13):1524–1528.
39. Hatters, D.M., Zhong, N., Rutenber, E., Weisgraber, K.H. (2006) Amino-terminal domain stability mediates apolipoprotein E aggregation into neurotoxic fibrils. *J Mol Biol*, 361: 932–44.
40. Herte, J., Nägga, K., Minthon, L., Hansson, O. (2014) Changes in cerebrospinal fluid and blood plasma levels of IGF-II and its binding proteins in Alzheimer's disease: an observational study. *BMC Neurol*, 14:64. doi:10.1186/1471-2377-14-64
41. Hill, J.M., Clement, C., Pogue, A.I., Bhattacharjee, S., Zhao Y., Lukiw, W.J., (2014): Pathogenic microbes, the microbiome, and Alzheimer's disease (AD). *Frontiers in Aging Neuroscience*, 6:127.
42. Hill, J.M., Lukiw, W.J., (2015) Microbial-generated amyloids and Alzheimer's disease (AD). *Frontiers in Aging Neuroscience*, 7:9. doi:10.3389/fnagi.2015.00009.
43. Horwood, J.M., Dufour, F., Laroche, S., Davis, S. (2006) Signaling mechanisms mediated by the phosphoinositide 3-kinase/Akt cascade in synaptic plasticity and memory in the rat. *Eur J Neurosci*, 23: 3375–84.
44. Hoyos-Flight, M. (2014) Neurodevelopmental disorders: the gut-microbiome-brain connection. *Nature Reviews Neuroscience*, 15, 65.
45. Hsu, C.C., Wahlqvist, M.L., Lee, M-S., Tsai, H-N. (2011) Incidence of dementia is increased in type 2 diabetes and reduced by the use of sulfonylureas and metformin. *J Alzheimers Dis*, 24(3):485–493.
46. Imfeld, P., Bodmer, M., Jick, S.S., Meier, C.R. (2012) Metformin, other antidiabetic drugs, and risk of Alzheimer's disease: a population-based case-control study. *J Am Geriatr Soc*, 60(5):916–921.
47. Janson, J., Laedtke, T., Parisi, J.E., O'Brien, P., Petersen, R.C., Butler, P.C. (2004) Increased risk of type 2 diabetes in Alzheimer disease. *Diabetes*, 53: 474–81.
48. Ji, C., Xue, G.F., Li, G., Li, D., Hölscher, C. (2015) Neuroprotective effects of glucose-dependent insulinotropic polypeptide in Alzheimer's disease. *Rev Neurosci*. pii: /j/revneuro.ahead-of-print/revneuro-2015-0021/revneuro-2015-0021.xml. doi: 10.1515/revneuro-2015-0021.
49. Johnson, J.K., Head, E., Kim, R., Starr, A., Cotman, C.W., (1999) Clinical and pathological evidence for a frontal variant of Alzheimer disease. *Arch Neurol*, 56:1233–1239.
50. Kahn, S.E., D'Alessio, D.A., Schwartz, M.W., Fujimoto, W.Y., Ensink, J.W., Taborsky, G.J. Jr., Porte, D. Jr. (1990) Evidence of cosecretion of islet amyloid polypeptide and insulin by beta-cells. *Diabetes*, 39: 634–638.
51. Kimoto, A., Kasanuki, K., Kumagai, R., Shibata, N., Ichimiya, Y., Arai, H. (2015) Serum insulin-like growth factor-I and amyloid beta protein in Alzheimer's disease: relationship with cognitive function. *Psychogeriatrics*. doi: 10.1111/psyg.12149. [Epub ahead of print]
52. Kodl, C.T., Seaquist, E.R. (2008) Cognitive Dysfunction and Diabetes Mellitus. *Endocrine Reviews*, 29(4):494-511.
53. Kroner, Z. (2009) The relationship between Alzheimer's disease and diabetes: type 3 diabetes? *Altern Med Rev*, 14: 373–9.
54. Lam, B., Masellis, M., Freedman, M., Stuss, D.T., Black, S.E. (2013) Clinical, imaging, and pathological heterogeneity of the Alzheimer's disease syndrome. *Alzheimers Res Ther*, 5(1):1. doi: 10.1186/alzrt155.
55. Larson, E.B., Shadlen, M.F., Wang, L., McCormick, W.C., Bowen, J.D., Teri L, Kukull, W.A. (2004) Survival after initial diagnosis of Alzheimer disease. *Ann Intern Med*, 140: 501–509.
56. Li, X., Song, D., Leng, S. X. (2015) Link between type 2 diabetes and Alzheimer's disease: from epidemiology to mechanism and treatment. *Clinical Interventions in Aging*, 10: 549–560.
57. Luchsinger, J.A., Tang, M.X., Shea, S., Mayeux, R. (2004) Hyperinsulinemia and risk of Alzheimer disease. *Neurology*, 63(7):1187–1192.
58. Luchsinger, J., Reitz, C., Honig, L.S., Tang, M-X, Shea, S., Mayeux, R. (2005) Aggregation of vascular risk factors and risk of incident Alzheimer disease. *Neurology*, 65(4):545–551.
59. Lutz, T.A., Meyer, U., (2015) Amylin at the interface between metabolic and neurodegenerative disorders. *Front Neurosci*, 9:216.
60. Miklossy, J., Qing, H., Radenovic, A., Kis, A., Vilenó, B., Laszlo, F., Miller, L., Martins, R.N., Waeber, G., Mooser, V., Bosman, F., Khalili, K., Darbinian, N., McGeer, P.L. (2010) Beta amyloid and hyperphosphorylated tau deposits in the pancreas in type 2 diabetes. *Neurobiol Aging*, 31: 1503–15.
61. Martins, I.J., Berger, T., Sharman, M.J., Verdile, G., Fuller, S.J., Martins, R.N. (2009) Cholesterol metabolism and transport in the pathogenesis of Alzheimer's disease. *J Neurochem*, 111: 1275–308.
62. Masellis, M., Freedman, M., Stuss, D.T., Black, S.E. 2013 Clinical, imaging, and pathological heterogeneity of the Alzheimer's disease syndrome. *Alzheimers Res Ther*, 5(1):1.
63. Munch, G., Schinzel, R., Loske, C., Wong, A., Durany, N., Li, J.J., Vlassara, H., Smith, M.A., Perry, G., Riederer, P. (1998) Alzheimer's disease – synergistic effects of glucose deficit, oxidative stress and advanced glycation endproducts. *J Neural Transm*, 105: 439–461.
64. Nuzzo, D., Picone, P., Baldassano, S., Caruana, L., Messina, E., Marino Gammazza, A., Cappello, F., Mulè, F., Carlo, M.D. (2015) Insulin Resistance as Common Molecular Denominator Linking Obesity to Alzheimer's Disease. *Curr Alzheimer Res*, 12(8):723-35.
65. Okereke, O., Hankinson, S.E., Hu, F.B., Grodstein, F. (2005) Plasma C peptide level and cognitive function among older women without diabetes mellitus. *Arch Intern Med*, 165(14):1651–1656.
66. Okereke, O.I., Pollak, M.N., Hu, F.B., Hankinson, S.E., Selkoe, D.J., Grodstein F. (2008) Plasma C-peptide levels and rates of cognitive decline in older, community-dwelling women without diabetes. *Psychoneuroendocrinology*, 33(4):455–461.
67. Ott, A., Stolk, R.P., van Harskamp, F., Pols, H.A., Hofman, A., Breteler, M.M. (1999) Diabetes mellitus and the risk of dementia: the Rotterdam Study. *Neurology*, 53(9):1937–1942.
68. Peila, R., Rodriguez, B.L., White, L.R., Launer, L.J. 2004 Fasting insulin and incident dementia in an elderly population of Japanese-American men. *Neurology*, 63(2):228–233.
69. Pagotto, U. (2009): Where does insulin resistance start? *The brain Diab.Care*, 32: suppl.2 174-177.
70. Qiu, W.Q., Walsh, D.M., Ye, Z., Vekrellis, K., Zhang, Podlisny, J.B., Rosner, M.R., Safavi, A., Hersh, L.B., J. Selkoe, D.J. (1998) Insulin degrading enzyme regulates extracellular levels of amyloid beta-protein by degradation. *J Biol Chem*; 273: 32730–32738.

71. Razay, G., Vreugdenhil, A., Wilcock, G. (2007) The metabolic syndrome and Alzheimer disease. *Arch Neurol*, 64: 93–6.
72. Reaven, G. M., (1988) Role of insulin resistance in human disease. *Diabetes*, 37, 1595-1607.
73. Reger, M., Watson, G., Green, P., Wilkinson, C.W., Baker, L.D., Cholerton, B., Fishel, M.A., Plymate, S.R., Breitner, J.C., DeGroot, W., Mehta, P., Craft, S., (2008) : Intranasal insulin improves cognition and modulates β -amyloid in early AD. *Neurology*, 70(6):440–448.
74. Reger, M., Watson, G., Frey, W.H. 2nd, Baker, L.D., Cholerton, B., Keeling, M.L., Belongia, D.A., Fishel, M.A., Plymate, S.R., Schellenberg, G.D., Cherrier, M.M., Craft, S. (2006) Effects of intranasal insulin on cognition in memory-impaired older adults: modulation by APOE genotype. *Neurobiol Aging*, 27(3):451–458.
75. Rivera, E.J., Goldin, A., Fulmer, N., Tavares, R., Wands, J.R., de la Monte, S.M. (2005) Insulin and insulin-like growth factor expression and function deteriorate with progression of Alzheimer's disease: link to brain reductions in acetylcholine. *J Alzheimers Dis*, 8: 247–268.
76. Risner ME1, Saunders, A.M., Altman, J.F., Ormandy, G.C., Craft, S., Foley, I.M., Zvartau-Hind, M.E., Hosford, D.A., Roses, A.D., Rosiglitazone in Alzheimer's Disease Study Group. (2006) Efficacy of rosiglitazone in a genetically defined population with mild-to-moderate Alzheimer's disease. *Pharmacogenomics J*, (4):246–254.
77. Sadigh-Eteghad, S., Talebi, M., Farhoudi, M. (2012) Association of apolipoprotein E epsilon 4 allele with sporadic late onset Alzheimer's disease. A meta-analysis. *Neurosciences*, 17 (4): 321–326.
78. Shi, I., Kokoeva, M.V., Inouye, K., Tzameli, I., Yin, H., Flier, J.S. (2006) TLR4 links innate immunity and fatty acid-induced insulin resistance. *J.Clin. Invest*, 116: 3015-3025.
79. Shoemark, D.K., Allen, S.J. (2015) The microbiome and disease: reviewing the links between the oral microbiome, aging, and Alzheimer's disease. *J. Alzheimers Dis*, 43: 725-738.
80. Tang-Wai, D.F., Graff-Radford, N.R., Boeve, B.F., Dickson, D-W., Parisi, J.E., Crook, R., Caselli, R.J., Knopman DS, Petersen RC. (2004) Clinical, genetic, and neuropathologic characteristics of posterior cortical atrophy. *Neurology*, 63:1168–1174.
81. Trueba-Sáiz, A., Cavada, C., Fernandez, A.M., Leon, T., González, D.A., Fortea Ormaechea, J., Lleó, A., Del Ser, T., Nuñez, A., Torres-Aleman, I. (2013) Loss of serum IGF-I input to the brain as an early biomarker of disease onset in Alzheimer mice. *Transl Psychiatry*, 3:e330.
82. Valko, M., Leibfritz, D., Moncol, J., Cronin, M.T., Mazur, M., Telser, J. (2007) Free radicals and antioxidants in normal physiological functions and human disease. *The international journal of biochemistry & cell biology*, 39:44–84.
83. Vanhanen, M., Koivisto, K., Moilanen, L., Helkala, E.L., Hänninen, T., Soininen H., Kervinen, K., Kesäniemi, Y.A., Laakso, M., Kuusisto, J. (2006) Association of metabolic syndrome with Alzheimer disease. A population-based study. *Neurology*, 67(5):843–847.
84. Watson, G., Cholerton, B.A., Reger, M.A., Baker, L.D., Plymate, S.R., Asthana, S., Fishel, M.A., Kulstad, J.J., Green, P.S., Cook, D.G., Kahn, S.E., Keeling, M.L., Craft S. (2005) Preserved cognition in patients with early Alzheimer disease and amnesic mild cognitive impairment during treatment with rosiglitazone: a preliminary study. *Am J Geriatr Psychiatry*, 13(11):950–958.
85. Watts, A.S., Loskutova, N., Burns, J.M., Johnson, D.K., (2013): Metabolic syndrome and cognitive decline in early Alzheimer's disease and healthy older adults. *J Alzheimers Dis*, 35(2):253–265.
86. Werner, H, Roberts, C.T.J., Raizada, M.K., Bondy, C.A., Adamo, M., Le Roith, D., (1993). Developmental regulation of the insulin and insulin-like growth factor receptors in the central nervous system. In: *Receptors in the Developing Nervous System*, eds Zagon IS, McLaughlin PJ. London: Chapman and Hall, 109–127.
87. Whitmer, R.A. (2007) The epidemiology of adiposity and dementia. *Curr Alzheimer Res*, 4(2):117–122.
88. Willette, A.A., Bendlin, B.B., Starks, E.J., Birdsill, A.C., Johnson, S.C. Bradley T. Christian, B.T., Okonkwo, O.C., La Rue, A., Hermann, B.P., Rebecca L. Kosciak, R.L., Jonaitis, E.M., Sager, M.A., Asthana, S, (2015). Association of Insulin Resistance With Cerebral Glucose Uptake in Late Middle-Aged Adults at Risk for Alzheimer Disease *JAMA Neurol*, 72(9):1013-1020.
89. Winkler, G., Hidvégi, T., Vándorfi, Gy., Jermendy, Gy. (2010) Kockázatalapú diabétesz-szűrés felnőttek körében: az első hazai vizsgálat eredményei *Orvosi Hetilap*, 151: 691-696.
90. Yaffe, K., Kanaya, A., Lindquist, K., Simonsick, E.M., Harris, T., Shorr, R.I., Tylavsky F.A., Newman, A.B. (2004) The metabolic syndrome, inflammation, and risk of cognitive decline. *JAMA*, 292(18):2237–2242.
91. Yamagishi, S., Fukami, K., Matsui, T. (2015): Crosstalk between advanced glycation end products (AGEs)-receptor RAGE axis and dipeptidyl peptidase-4-incretin system in diabetic vascular complications. *Cardiovasc Diabetol*, 14:2. doi: 10.1186/s12933-015-0176-5.
92. Zemva, J., Schubert, M. (2014) The role of neuronal insulin/insulin-like growth factor-1 signaling for the pathogenesis of Alzheimer's disease: possible therapeutic implications. *CNS Neurol Disord Drug Targets*, 13(2):322-37.

Alzheimer's disease and diabetes – the common pathogenesis

Epidemiological studies presented evidence that Alzheimer's disease and type 2 diabetes share common features in their pathophysiology and clinical patterns. Insulin resistance is a characteristic feature of both diseases. According to the pathomechanism, inflammatory, metabolic, and an atypical form based on the deficiency of zinc ions can be distinguished. Glucose metabolic disorders, related to Alzheimer's disease, are type 2 diabetes, and prediabetes/metabolic syndrome. Based on the common pathophysiological patterns of these two diseases, Alzheimer's disease is customary called type 3 diabetes. In the research on dementias, insulin resistance stands in the highlight for its documented harmful effects on cognitive function and causes dementia. Insulin-like growth factor also influences cognitive functions. Reduced input of this hormone into the brain may also cause dementia, however literary data are controversial. In Alzheimer's disease, deposition of amyloid β in the brain, hyperphosphorylation of tau proteins and disruption of neurofibrilles are characteristic. Amyloid β is co-secreted in the β -cells of the pancreas with insulin. Amyloid β and hyperphosphorylated tau protein were detected in the Langerhans islets by autopsy. Amyloid deposits, found in the pancreas and brain presented similarities. As a consequence of hyperglycemia, glycation endproducts cause the development of amyloid plaques, disruption of neurofibrilles, and activated microglia, all are typical to Alzheimer's disease. Continuous hyperglycemia leads to oxidative stress, which used to play significant role in the development of both diseases. Low-grade inflammation is also a significant pathophysiological factor in both disorders. The sources of inflammation are proinflammatorical adipocytokines, dysbacteriosis, metabolic endotoxaemia, caused by lipopolysaccharides, and high fat diet which also lead to insulin resistance. Based on recent data, microbial amyloid, the main product of bacteria, is also contributing to the pathophysiology of the human central nervous system. Alzheimer's disease is a heterogeneous disorder, and as yet there is no effective therapy. Encouraging results have emerged by using intranasal insulin spray. Insulin sensitizers like metformin, thiazolidines have also resulted in improvements in cognitive functions, mainly in animal experiments. Glucagon-like peptide-1, beyond its insulin-stimulating effect, also has central pleiotropic influences. Research results with the application of these molecules seem to be encouraging. More recently, glucagon-like peptide-1, and glucose-dependent insulinotropic peptide were administered together, with promising early results. The real breakthrough has not yet arrived. For the time being we have to endeavour to the prevention of both chronic diseases via a more healthy life-style.

Keywords: Alzheimer's disease, diabetes, insulin resistance, inflammation, amyloid β , therapy