

Zespół metaboliczny i zaburzenia funkcji poznawczych u osób w wieku podeszłym

Metabolic syndrome and cognitive dysfunction in the old age

Tadeusz Parnowski, Bernadetta Kałuża

II Klinika Psychiatryczna IPiN w Warszawie
Kierownik: prof. dr hab. n. med. T. Parnowski

Summary

Background. We analyzed metabolic profile of patients with cognitive dysfunctions by means of levels of lipoproteins, glycaemia and hypertension.

Research design and methods. In naturalistic, open manner, we studied 100 persons – 44 without cognitive dysfunctions, 17 with MCI and 39 with dementia. Patients were grouped according to ICD-10, NIA/AA, McKhann's criteria of cognitive impairment and STMS cut-off levels.

Results. We found correlations between HDL cholesterol ($p=0.036$, $OR=1.061$, <0.99 ; $1.13>$), hyperglycaemia ($p=0.008$, $OR=0.97$, <0.95 ; $0.99>$), metabolic syndrome ($p=0.03$; $OR=0.34$; <0.12 ; $0.91>$) with age ($p=0.001$; $OR=0.9$; <0.84 ; $0.95>$) and dementia. We confirmed also correlations of glucose levels with CT changes ($p=0.01$, $OR=0.97$, <0.95 ; $0.99>$), and age ($r=-0.47$, $p=0.000001$), fasting glucose ($r=-0.33$, $p=0.0024$), HDL levels ($r=0.32$; $p=0.05$) with STMS results.

Conclusions. Metabolic-cognitive syndrome seems to be a part of pathogenesis of dementia.

Słowa kluczowe: zespół metaboliczny, zaburzenia funkcji poznawczych

Key words: metabolic syndrome, cognitive dysfunction

Wstęp

Od czasu przyjęcia koncepcji Zlokovica [1] dotyczącej etiopatogenezy choroby Alzheimerera (AD), uwzględniającej wpływ nie tylko zmian zwyrodnieniowych, ale także uszkodzeń układu sercowo-naczyniowego i naczyń mózgu, poszukiwania czynników ryzyka uległy intensyfikacji. Obserwacje dotyczące związku pomiędzy występowaniem cukrzycy typu 2 i AD sugerowały, że u chorych z cukrzycą i opornością na insulinę częściej występują zaburzenia funkcji poznawczych [2–4]. W mechanizmie powstawania takiej zależności rozważano m.in. uszkodzenia śródbłonna naczyń powodujące chorobę najmniejszych naczyń, otyłość trzewną, oporność na insulinę oraz aktywację cytokin prozapalnych. W kolejnych badaniach zwrócono także uwagę na negatywny wpływ hiperleptynemii i hipoadyponektynemii, istotnych składników zespołu metabolicznego [5].

Badanie nie było sponsorowane. Uzyskano akceptację Komisji Bioetycznej IPiN.

Zespół metaboliczny zgodnie z kryteriami berlińskimi rozpoznaje się na podstawie obecności otyłości centralnej, określonej na podstawie obwodu talii, i współwystępowania co najmniej dwóch czynników spośród: hipertrójglicydemii, spadku poziomu frakcji HDL cholesterolu, nadciśnienia tętniczego, a także hiperglikemii na czczo lub zdiagnozowanej cukrzycy typu 2 i rozpoczętego leczenia wymienionych zaburzeń [6]. Razem z klasycznymi czynnikami ryzyka sercowo-naczyniowego – w postaci podeszłego wieku, płci męskiej, nikotynizmu, cukrzycy, nadciśnienia tętniczego, zaburzeń lipidogramu w postaci podwyższonego stężenia cholesterolu LDL i obniżenia jego frakcji HDL – stanowi on składową tzw. globalnego ryzyka kardiometabolicznego [7].

Badania dotyczące roli zespołu metabolicznego w występowaniu zaburzeń funkcji poznawczych nie są jednak spójne. Niewątpliwie zespół ten zwiększa ryzyko wystąpienia zaburzeń funkcji poznawczych, lecz w korelacji z wiekiem chorych [8, 9].

W przypadku mniej nasilonych zaburzeń funkcji poznawczych (MCI) obecność zespołu metabolicznego jest czynnikiem ryzyka wystąpienia otępienia tylko u części chorych, a wyniki badań nad wpływem na wystąpienie i progresję AD są niejednoznaczne [10, 11]. Na podstawie wyników dotychczasowych badań uważa się, że najsilniejszy wpływ na wystąpienie tych zaburzeń mają hiperglikemia, niskie stężenie cholesterolu HDL, wysokie stężenie trójglicerydów [12]. Celem pracy było określenie profilu metabolicznego pacjentów z zaburzeniami procesów poznawczych i rozpoznaniem otępieniem poprzez ocenę lipidogramu, glikemii, nadciśnienia tętniczego oraz określenie związku z otępieniem.

Material i metody

Do naturalistycznego, otwartego badania włączono 100 osób zarejestrowanych w Poradni Zaburzeń Pamięci. Charakterystyka pacjentów uwzględniała wiek, płeć, obecność nadciśnienia tętniczego, cukrzycy, dyslipidemii, parametrów laboratoryjnych: glikemii na czczo, cholesterolu całkowitego, cholesterolu HDL, cholesterolu LDL, trójglicerydów, kreatyniny, mocznika. Podział pacjentów na osoby ze sprawnymi procesami poznawczymi i z zaburzeniami funkcji poznawczych (łagodne zaburzenia funkcji poznawczych, otępienie) dokonano, stosując kryteria ICD-10, NIA/AA, kryteria McKhanna oraz KTSP (Krótki Test Stanu Psychicznego; Short Test of Mental Status – STMS).

W badaniu posłużono się berlińskimi kryteriami zespołu metabolicznego, według których muszą być spełnione następujące kryteria: otyłość centralna (obwód talii przekraczający 80 cm u kobiet i 94 cm u mężczyzn) ze współistniejącymi co najmniej dwoma wymienionymi czynnikami: poziom trójglicerydów powyżej 150 mg/dl lub leczenie tego zaburzenia, spadek frakcji HDL poniżej 40 mg/dl u mężczyzn i poniżej 50 mg/dl u kobiet lub leczenie tego zaburzenia, ciśnienie tętnicze powyżej 135/85 mmHg lub leczenie nadciśnienia tętniczego, glikemia na czczo powyżej 100 mg/dl lub leczona cukrzyca typu 2. U każdego pacjenta wykonano tomografię komputerową (CT) głowy z uwzględnieniem takich parametrów, jak zmiany ogniskowe, ogniska malacyjne, zaniki korowo-podkorowe, leukoaraiosis, poszerzenie układu

komorowego, poszerzenie przestrzeni płynowych, zwapnienia w tętnicach szyjnych.

Do badanej grupy zakwalifikowano 44 osoby bez zaburzeń funkcji poznawczych (grupa 1). W grupie tej znaleźli się uczestnicy badań przesiewowych, okresowo przeprowadzanych dla starszej populacji dzielnicy. Osoby te nie spełniały kryteriów występowania zaburzeń funkcji poznawczych zgodnie z ICD-10, a wyniki w teście KTSP wynosiły powyżej 30 punktów (31–38 punktów).

Dogrupy pacjentów z lekkimi zaburzeniami funkcji poznawczych zakwalifikowano 17 osób (grupa 2). Byli to chorzy zarejestrowani w PZP w celu obserwacji stanu psychicznego. Pacjenci ci spełniali kryteria ICD-10 łagodnych zaburzeń procesów poznawczych (F06.7) oraz kryteria NIA/AA dla MCI [13], a w teście KTSP wynik wynosił od 26 do 30 punktów.

Kliniczne kryteria diagnostyczne lekkich zaburzeń funkcji poznawczych według NIA/AA wymagają:

1. zwrócenia uwagi na zmianę w zakresie procesów poznawczych zgłaszanych przez pacjenta, opiekuna lub klinicystę (np. dane z wywiadu lub obserwacja kliniczna pogarszania się funkcji poznawczych w czasie),
2. obecności obiektywnych dowodów na pogorszenie się funkcji poznawczych w co najmniej jednym obszarze, zwykle dotyczącym pamięci (np. ustalenie tego faktu na podstawie badania sprawności funkcji poznawczych w wielu obszarach),
3. zachowanej niezależności w możliwościach funkcjonowania,
4. braku otępienia.

W trzeciej analizowanej grupie znaleźli się pacjenci ($n = 39$) z postawionym rozpoznaniem otępienia na podstawie kryteriów ICD-10 oraz bardziej szczegółowych kryteriów diagnostycznych otępienia (grupa 3) McKhanna i wsp. [14], u których wyniki w teście KTSP wyniosły poniżej 26 pkt. ($15,1 \pm 8,84$ punktu). Pacjenci z tej grupy leczeni byli inhibitorami cholinesteraz, otrzymywali okresowo leki dodatkowe (hydroksyzynę, prometazynę) oraz leki internistyczne wymienione w tabeli 1.

W grupie z rozpoznaniem otępienia poczyniono próbę postawienia dokładniejszej diagnozy. Charakterystyka kliniczna (objawy i przebieg) sugerowała otępienie alzheimerowskie (prawdopodobna choroba Alzheimerera) u co najmniej 22 chorych (56,4%), a nasilenie zmian naczyniowych było istotnie mniejsze niż w pozostałej podgrupie ($n = 17$; 43,6%), gdzie obraz kliniczny także odpowiadał chorobie Alzheimerera, lecz liczba i nasilenie zmian naczyniowych w badaniu CT były znacząco większe (możliwa choroba Alzheimerera).

Skala KTSP to skala oceniająca następujące parametry: orientację, uwagę, uczenie się, działania arytmetyczne, myślenie abstrakcyjne, wiadomości ogólne, praksej konstrukcyjną, odtwarzanie po odroczeniu. Jest ona uważana za test przesiewowy w kierunku obecności otępienia, które sugeruje wynik poniżej 30 pkt. Jednak każdy taki wynik należy potwierdzić za pomocą dodatkowych testów i pogłębionej diagnostyki. Maksymalny wynik możliwy do uzyskania w skali KTSP to 38 punktów [15, 16].

Adaptację polskiej wersji KTSP przeprowadzono w 2009 roku w grupie 400 osób (100 osób zdrowych, 100 osób z łagodnymi zaburzeniami funkcji poznawczych, 100 osób z otępieniem o nasileniu lekkim i 100 osób z otępieniem o nasileniu

umiarkowanym). Stwierdzono wystarczającą czułość (68–87%) i specyficzność (80–89%) w ocenie zaburzeń funkcji poznawczych. Określono poziomy odcięcia dla każdej z podgrup: $30,4 \pm 4,2$ punktu dla osób ze sprawnymi funkcjami poznawczymi; $27,9 \pm 4,8$ punktu dla osób z łagodnymi zaburzeniami funkcji poznawczych; $21,6 \pm 5,0$ punktów dla chorych z otępieniem o nasileniu lekkim i $15,0 \pm 4,6$ punktu dla chorych z otępieniem umiarkowanym [17].

Z aktualnego badania wykluczono pacjentów, u których występowało uzależnienie lub nadużywanie benzodiazepin i/lub leków nasennych, uzależnienie od alkoholu, a w wywiadzie nie stwierdzono wystąpienia udaru, przebytego zawału mięśnia sercowego lub poważnego (hospitalizowanego) urazu głowy. U wszystkich badanych osób pełny zespół metaboliczny lub jego składowe występowały od co najmniej 3 lat.

Wyniki

Pacjenci różnili się między sobą pod względem wieku – najwyższą średnią charakteryzowali się pacjenci z grupy 3 ($p = 0,0006$). Istotną pod względem statystycznym różnicę stwierdzono w poziomach glukozy na czczo ($p = 0,01$). Najniższe stężenia ($95,3 \pm 22,2$ mg%) można było zaobserwować wśród pacjentów bez objawów otępienia, pośrednie, ale już podwyższone ($108,1 \pm 24,99$ mg%) wśród pacjentów z zaburzeniami funkcji poznawczych, a najwyższe ($112,28 \pm 34,07$ mg%) wśród pacjentów z rozpoznaniem otępienia. Pacjenci różnili się również stężeniami cholesterolu całkowitego – najwyższe występowało w grupie 1, a w grupie 2 i 3 stężenia były podobne. Stężenie trójglicerydów, chociaż odmienne w badanych podgrupach, nie różniło się w sposób istotny statystycznie. Stężenie to było najwyższe wśród pacjentów z grupy 2. W grupie z rozpoznaniem otępienia (grupa 3) stwierdzono niższe wartości TG, HDL i cholesterolu całkowitego w porównaniu z grupą osób ze sprawnymi funkcjami poznawczymi oraz z lekkimi zaburzeniami funkcji poznawczych, chociaż uzyskany wynik nie był istotny statystycznie ($p = 0,07$).

Tabela 1. Charakterystyka zmiennych w badanych grupach

Cecha	Grupa 1 n = 44 (44%)	Grupa 2 n = 17 (17%)	Grupa 3 n = 39 (39%)	p
Płeć (mężczyźni)	11 (25)	5 (29,4)	13 (33,3)	0,57
Wiek (lata)	$72,95 \pm 7,35$	$75,8 \pm 6,98$	$80,12 \pm 7,8$	0,0006
Funkcje poznawcze KTSP	$32,95 \pm 2,3$	$22,52 \pm 6,64$	$15,1 \pm 8,84$	0,00001
Zespół metaboliczny (wszystkie objawy), w tym:	6 (13,6)	6 (35,3)	14 (38,5)	0,04
NT	23 (52,3)	13 (76,5)	24 (61,5)	0,19
Cukrzyca	2 (4,5)	4 (23,5)	2 (5,1)	0,11
Nieprawidłowy profil lipidowy	15 (34,1)	8 (47,1)	8 (20,5)	0,29
Poziom glukozy	$95,3 \pm 22,2$	$108,1 \pm 24,99$	$112,3 \pm 34,1$	0,01

dalszy ciąg tabeli na następnych stronach

Hiperglikemia na czczo	9 (20,5)	8 (47,1)	19 (48,7)	0,0093
Poziom – cholesterol całkowity	193,89 ± 38,62	181,76 ± 44,46	182,55 ± 34,85	0,07
Poziom-TG	114,6 ± 50,62	117,4 ± 48,9	91,2 ± 33,5	0,07
Poziom-LDL	109,86 ± 36,32	98,87 ± 28,7	123,1 ± 18,4	0,23
Poziom-HDL	62,53 ± 12,7	53,8 ± 18,48	49,1 ± 13,13	0,09
Wyniki analizy CT:				
Zmiany w CT	20 (45,5)	10(58,8)	28(71,8)	0,02
Zmiany ogniskowe	12 (27,3)	6 (35,3)	17 (43,6)	0,21
Zmiany niedokrwienne	11 (25)	3 (17,6)	15 (38,5)	0,09
Ogniska hipodensyjne	12 (27,3)	4 (23,5)	22 (56,4)	0,0026
Ogniska malacyjne	2 (4,5)	1 (5,9)	7 (17,9)	0,076
Zaniki korowo-podkorowe	3 (6,8)	3 (17,6)	14 (35,9)	0,0025
Leukoaraiosis	4 (9,1)	1 (5,9)	10 (25,6)	0,03
Poszerzony układ komorowy	10(22,7)	4 (23,5)	13 (33,3)	0,34
Poszerzone przestrzenie płynowe	10 (22,7)	4 (23,5)	6 (15,4)	0,69
Zwapnienia tętnic szyjnych	6 (13,6)	2 (11,8)	11 (28,2)	0,1
Leki:				
Metformina	1 (2,3)	2 (11,8)	0 (0)	0,12
Gliklazyd	1 (2,3)	2 (11,8)	1 (2,6)	0,35
Glimepirid	1 (2,3)	0 (0)	0 (0)	0,5
Statyny	14 (31,8)	8 (47,1)	8 (20,5)	0,35
Walsartan	1 (2,3)	0 (0)	0 (0)	0,5
Losartan	1 (2,3)	2 (11,8)	0 (0)	0,12
Enalapryl	2 (4,5)	1 (5,9)	5 (12,8)	0,3
Imidapryl	1 (2,3)	0 (0)	0 (0)	0,5
Chinapryl	0 (0)	2 (11,8)	1 (2,6)	0,11
Ramipryl	3 (6,8)	2 (11,8)	6 (15,4)	0,42
Kaptopryl	1 (2,3)	1 (5,9)	0 (0)	0,45
Peryndopryl	0 (0)	1 (5,9)	0 (0)	0,15
Nitrendypina	1 (2,3)	0 (0)	0 (0)	0,5
Lacidypina	9 (20,5)	1 (5,9)	0 (0)	0,15
Amlodypina	13 (29,5)	5 (29,4)	9 (23,1)	0,75
Atenolol	4 (9,1)	2 (11,8)	10 (25,6)	0,07
Karwedilol	0 (0)	0 (0)	1 (2,6)	0,42

Bisoprolol	3 (6,8)	4 (23,5)	5 (12,8)	0,37
Pindolol	1 (2,3)	0 (0)	0 (0)	0,5
Metoprolol	3 (6,8)	3 (17,6)	2 (5,1)	0,47

Grupa 1 – pacjenci bez objawów otępienia z wynikiem 31–38 pkt. w skali KTSP (44%), Grupa 2 – pacjenci z zaburzeniami funkcji poznawczych z wynikiem 26–30 pkt. w skali KTSP (ŁZP – 17%), Grupa 3 – pacjenci ze zdiagnozowanym otępieniem (39%, KTSP < 26 pkt.), NT – nadciśnienie tętnicze

Analiza na podstawie regresji logistycznej wykazała, iż niezależnymi czynnikami najsilniej powiązаныmi z występowaniem otępienia są poziomy cholesterolu HDL ($p = 0,036$, OR = 1,061, CI < 0,99; 1,13 >) i poziomy glukozy ($p = 0,008$, OR = 0,97, CI < 0,95; 0,99 >). W analizie wyników tomografii komputerowej wykazano związek pomiędzy zmianami w ośrodkowym układzie nerwowym i stężeniami glukozy ($p = 0,01$, OR = 0,97, CI < 0,95; 0,99 >).

Tabela 2. Analiza związku pomiędzy zmiennymi laboratoryjno-klinicznymi, zaburzeniami funkcji poznawczych i zmianami strukturalnymi w CT

Czynnik	OR (-95% CI , +95% CI)			
	p	Obecność objawów otępienia	p	Zmiany mózgowia w CT
Płeć	0,21	0,54 (0,2–1,44)	0,45	1,41 (0,56–3,58)
Wiek	0,001	0,9 (0,84–0,95)	0,6	0,98 (0,93–1,04)
NT	0,69	0,82 (0,31–2,14)	0,98	1,01 (0,37–2,69)
Zespół metaboliczny	0,03	0,34 (0,12–0,91)	0,03	0,25 (0,068–0,95)
Poziom cholesterolu całkowitego	0,23	1 (0,99–1,02)	0,98	0,99 (0,98–1,01)
Poziom HDL	0,03	1,06 (0,99–1,13)	0,4	1,02 (0,97–1,07)
Poziom LDL	0,85	1 (0,97–1,02)	0,22	1,01 (0,99–1,03)
Poziom TG	0,28	1 (0,99–1,01)	0,66	1 (0,99–1,01)
Poziom glukozy	0,01	0,97 (0,95–0,99)	0,03	0,97 (0,95–0,99)

NT – nadciśnienie tętnicze

Pomiar w skali KTSP koreluje odwrotnie proporcjonalnie z wiekiem pacjenta (r -Spearmana = -0,47, $p < 0,0001$) i z poziomami glukozy na czczo (r -Spearmana = -0,33, $p = 0,0024$), a także wprost proporcjonalnie z poziomami HDL (r -Spearmana = 0,32; $p = 0,05$).

Tabela 3. Korelacje sprawności funkcji poznawczych z wynikami badań laboratoryjnych

Korelacja punktacji w skali KTSP z:	r-Spearmana	p
wiekem pacjentów	-0,47	0,000001
poziomem glukozy na czczo	-0,33	0,0024
poziomem cholesterolu całkowitego	0,15	0,18

dalszy ciąg tabeli na następnej stronie

poziomem trójglicerydów	0,16	0,14
poziomem frakcji LDL	0,01	0,93
poziomem frakcji HDL	0,32	0,05

Grupy pacjentów nie różniły się istotnie statystycznie między sobą pod względem częstości występowania nadciśnienia tętniczego, a także liczby i rodzaju przyjmowanych leków. Wszyscy chorzy z rozpoznaniem otępienia (grupa 3) przyjmowali inhibitory cholinesteraz, w przypadkach zaburzeń snu lub drażliwości stosowano prometazynę lub hydroksyzynę w niskich dawkach.

Dyskusja

Zespół metaboliczny, jak i wszystkie jego składowe zwiększają ryzyko kardiometaboliczne chorego [18]. Coraz częściej problem ten ujmuje się szerzej, szukając wpływu otyłości centralnej, hiperglikemii, hipertrójglicydemii, nadciśnienia tętniczego i zmniejszenia poziomu cholesterolu HDL na różne choroby przewlekłe, w tym na otępienie [19]. Szacuje się, iż zespół metaboliczny występuje u ponad 50% chorych z udarem niedokrwiennym [20].

Parametry, takie jak wiek, wzrost markerów zapalenia, konsumpcja alkoholu, wpływają na wystąpienie mnogich, niemych zawałów często opisywanych w tomografii komputerowej jako leukoaraiosis, które są udowodnionymi czynnikami ryzyka otępienia naczyniopochodnego [21, 22]. Wykazano również, że obecność tych czynników wpływa na występowanie zaburzeń pamięci u starszych kobiet i mężczyzn [23, 24]. Wpływy zespołu metabolicznego na otępienie naczyniopochodne, jak i niepożądane incydenty kardiologiczne wiążą się głównie z działaniem prozakrzepowym. Stan zapalny śródbłónka, który powstaje przede wszystkim w odpowiedzi na hipertrójglicydemie, hiperglikemie, aktywację układu renina–angiotensyna–aldosteron oraz nadmiar lipoprotein LDL, generuje poprzez cytokiny prozapalne produkcję białek ostrej fazy – a w tym m.in. fibrynogenu [25, 26]. Kolejną składową działania prozakrzepowego jest upośledzenie fibrynolizy poprzez zachwianie równowagi między endogennymi czynnikami, polegające na niedoborze tkankowego aktywatora plazminogenu, a nadmiarze jego inhibitora typu 1, co zachodzi praktycznie w każdym naczyniu zmienionym miażdżycowo [27, 28]. Istotnym czynnikiem jest również zmiana funkcji i struktury płytek krwi zachodząca szczególnie intensywnie u pacjentów z cukrzycą i nadciśnieniem tętniczym, prowadząca do ich agregacji i adhezji do uszkodzonego śródbłónka [29].

W wielu badaniach wykazano związek pomiędzy zespołem metabolicznym i chorobą Alzheimera [30]. Udowodniono, iż wysoki poziom cholesterolu, a zwłaszcza jego frakcji LDL, zwiększa aktywność enzymów β -sekreazy i γ -sekreazy, które katalizują reakcję powstawania z prekursorowego białka – β APP, depozytu β – amyloidu odkładającego się w mózgowiu pacjentów z chorobą Alzheimera [31, 32]. Wyniki te wymagają jednak dalszych badań, ponieważ dane są rozbieżne. W badaniu Preseckiego i wsp. [33] stwierdzono, że pacjenci z AD o nasileniu znacznym

wykazywali znacząco niższe wartości profilu lipidów niż osoby z grupy kontrolnej i niższe wartości cholesterolu LDL niż pacjenci z mniejszym nasileniem otępienia. W naszym badaniu wykazano, iż obecność zespołu metabolicznego ma istotny związek z występowaniem otępienia lub zaburzeń funkcji poznawczych. Szczególną rolę pełnią tu zwłaszcza takie parametry, jak niski poziom frakcji HDL i wysokie stężenie glukozy w grupie chorych z otępieniem w porównaniu z grupą kontrolną. Nie uzyskano korelacji pomiędzy sprawnością funkcji poznawczych i stężeniem cholesterolu LDL. Wyższe wartości hiperglikemii oraz stężenia glukozy na czczo jako czynników wpływających na wystąpienie zaburzeń funkcji poznawczych są zgodne z wynikami wcześniejszych badań [34].

Wiadomo, iż wysokie stężenie cholesterolu HDL, tj. powyżej 60 mg/dl, jest czynnikiem zmniejszającym ryzyko choroby niedokrwiennej serca. Ta ochrona polega głównie na zwrotnym transporcie cholesterolu ze ścian naczyń, a także na działaniu antyoksydacyjnym cholesterolu HDL [35].

Wyniki prezentowanego badania są zgodne z wcześniejszymi analizami i potwierdzają, iż zarówno niski poziom HDL [36, 37], jak i hiperglikemia [38–40] jest niezależnym czynnikiem ryzyka otępienia. Należy jednak zwrócić uwagę na fakt, że nie cały zespół metaboliczny wykazuje korelację z objawami otępienia, lecz tylko jego poszczególne objawy. Wynik ten sugeruje więc potrzebę dalszej analizy istotności poszczególnych objawów zespołu metabolicznego dla występowania i nasilenia otępienia.

Wyniki badań, chociaż często niespójne, świadczą jednak o powiązaniu zespołu metabolicznego nie tylko z otępieniem naczyniopochodnym, ale także z chorobą Alzheimera. Koncepcja zespołu metaboliczno-poznawczego (metabolic-cognitive syndrome) została wprowadzona w celu ukierunkowania badań nad lepszym zrozumieniem kontrolowalnych mechanizmów choroby. Być może wiedza ta będzie kolejnym krokiem do poznania patogenezы AD, a jednocześnie odpowie na pytania o efektywność działania niektórych statyn i pozwoli na minimalizację czynników ryzyka [41–43].

Ponieważ hipoteza postulująca poszukiwania pierwotnych zaburzeń w odkładaniu depozytów β -amyloidu i hiperfosforylacji białka τ nie wyjaśnia wszystkich mechanizmów AD, poszukiwania związków pomiędzy zaburzeniami funkcji poznawczych i procesami metabolicznymi (poprzez analizę roli cytokin prozapalnych, wpływu enzymów lipidujących APOE, usuwania depozytów β -amyloidu przez IDE (insulin degrading enzyme) i NEP (nefrilizynę), a także metylację DNA i histonów mogą być podstawą do sformułowania nowej koncepcji epigenetycznej, w której podstawową rolę będzie pełnił zespół metaboliczny [44, 45].

Jedno z zasadniczych pytań o zależności pomiędzy zmianami metabolicznymi i dysfunkcją procesów poznawczych dotyczy relacji pomiędzy poszczególnymi składowymi zespołu metabolicznego, lecz nie całego zespołu. Wyniki badań z ostatnich 20 lat wskazują na znaczną niespójność wpływu na funkcje poznawcze nadciśnienia tętniczego, poziomu trójglicerydów i aktywności cholesterolu LDL. Interesujący jest fakt, że podwyższone parametry (ciśnienie tętnicze, cholesterol, trójglicerydy) u osób ze sprawnymi procesami poznawczymi ulegają znacznemu obniżeniu w okresie wystąpienia dysfunkcji poznawczych. Stałymi parametrami

u chorych przed i po wystąpieniu otępienia jest obniżanie się poziomu cholesterolu HDL oraz podwyższenie stężenia glukozy na czczo, co zostało stwierdzone w przedstawionym badaniu.

Ograniczenia badania

Przedstawione wyniki są zgodne z wynikami uzyskanymi w innych badaniach, ale należy odnieść się do kilku istotnych ograniczeń badania: analizowane grupy nie są liczne i nie są równoważne, występuje różnica wieku – grupa chorych z rozpoznaniem otępienia jest istotnie statystycznie starsza niż pozostałe dwie grupy. Kolejnym problemem jest postawienie dokładnego rozpoznania. Zespół metaboliczny i jego składowe są uważane za potwierdzony czynnik ryzyka otępienia naczyniopochodnego, korelacja z chorobą Alzheimer'a musi być dopiero udowodniona. W przeciwieństwie do badań randomizowanych badanie naturalistyczne dotyczy chorych, u których najczęściej występuje otępienie mieszane, które nie jest dokładnie zdefiniowane; nie dokonano podziału grup ze względu na płeć z powodu ich zbyt małej liczebności. Te zastrzeżenia powodują, że należy zachować ostrożność w ocenie wyników badania.

Wnioski

1. Zgodnie z wcześniejszymi wynikami badań przeprowadzone badanie potwierdza, że koncepcja zespołu poznawczo-metabolicznego znajduje uzasadnienie w badaniu naturalistycznym.
2. Wśród istotnych czynników ryzyka należy zwrócić szczególną uwagę na stężenie frakcji cholesterolu HDL oraz stężenie glukozy.
3. Stężenie glukozy (i obecność cukrzycy typu 2) jest częścią patomechanizmu otępienia.

Метаболический синдром и нарушения познавательной функции у людей преклонного возраста

Содержание

Задание. Заданием работы было определение познавательной функции людей преклонного возраста, их метаболического профиля при помощи оценки липидограммы, гликемии и артериальной гипертензии. Познавательная функция исследованных указывала на ее нарушения.

Материал и методы. Натуральное, открытое исследование проведено у 100 лиц, зарегистрированных в Диспансере нарушений памяти. На основании клинических данных пациенты были разделены на 3 группы: Группа 1 – пациенты без нарушений познавательных процессов, согласно с критериями ИЦД-10 и результатами выше 30 пунктов в шкале КТСП (44%), Группа 2 – пациенты с легкими нарушениями познавательных функций, согласно с выше указанными критериями классификации и НИА/АА, с результатами 25–30 пунктов в шкале КТСП (17%), а 3 группа – пациенты с диагностированной деменцией, согласно с ИЦД-10 и Мак Кханна и сотр., с результатом ниже 26 пунктов в КТСП (39 пунктов).

Результаты. Метод логистической регрессии показал, что наиболее сильными факторами, связанными с появлением деменции являются концентрации холестерина ХДЛ ($p=0,036$), ОР=1,061, ОД<0,99; 1,13 >), глюкозы ($p=0,008$, ОР=0,97, ЦИ<0,95; 0,99 >), метаболический синдром ($p=0,03$; ОР=0,34; ОД<0,12 ; 0,91>) возраст ($p=0,001$; ОР=0,9;

ОД<0,84; 0,95 >). Изменения в центральной нервной системе в компьютерной томографии были связаны с концентрацией глюкозы в сыворотке крови ($p=0,01$, $OR = 0,97$, $ОД < 0,97$, $ЦИ < 0,95$; $0,99 >$). Отмечена негативная корреляция между пунктацией в шкале КТСП с возрастом пациентов (p -Шпеермана=0,47, $PO < 0,0001$), а также с концентрацией глюкозы натощак (p -Шпеермана=0,33, $p=0,0024$), позитивная корреляция между результатом КТСП и концентрацией ХДЛ (p -Шпеермана=0,32; $p=0,05$).

Выводы. Симптомы метаболического синдрома могут быть частью патомеханизма деменции.

Ключевые слова: метаболический синдром, нарушения познавательных функций.

Metabolisches Syndrom und Störungen der kognitiven Funktionen bei Personen im hohen Alter

Zusammenfassung

Ziel der Studie. Das Ziel der Studie war die Festsetzung des metabolischen Profils der Patienten mit Störungen der kognitiven Prozesse durch die Bewertung vom Lipidogramm, Glykämie und Bluthochdruck.

Material und Methoden. Eine naturalistische, offene Studie wurde in der Gruppe von 100 Personen durchgeführt. Sie wurden in der Beratungsstelle für Gedächtnisstörungen behandelt. Aufgrund der klinischen Kriterien wurden die Patienten in 3 Gruppen geteilt: 1. Gruppe – Patienten ohne Störungen der kognitiven Prozesse nach den ICD-10 – Kriterien und mit dem Ergebnis über 30 Items in der KTSP – Skala (44%); 2. Gruppe – Patienten mit leichten Störungen der kognitiven Funktionen nach den ICD-10 – Kriterien und NIA/AA mit dem Ergebnis 26 – 30 Items in der KTSP – Skala (17%), und die 3. Gruppe – Patienten mit der diagnostizierten Demenz nach den ICD-10 – Kriterien und McKhann u.Co. und mit dem Ergebnis unter 26 Items in der KTSP – Skala (39%).

Ergebnisse. Die Methode der logistischen Regression bewies, dass die stärksten Faktoren, die mit der Demenz verbunden sind, sind: Cholesterin-Konzentration HDL ($p=0,036$, $OR = 1,061$, $CI < 0,99$; $1,13 >$), Glukose ($p = 0,008$, $OR = 0,97$, $CI < 0,95$; $0,99 >$), das metabolische Syndrom ($p=0,03$, $OR = 0,34$, $CI < 0,12$; $0,91 >$), Alter ($p=0,001$, $OR = 0,97$, $CI < 0,84$; $0,95 >$). Die Veränderungen im ZNS in der Computertomographie zeigten einen Zusammenhang zwischen der Glukose-Konzentration im Blutserum ($p = 0,01$, $OR = 0,97$, $CI < 0,95$; $0,99 >$). Es wurde eine negative Korrelation in den Items in der KTSP-Skala zwischen dem Alter der Patienten (Spearman's Rangkorrelationskoeffizient = -0,47, $p < 0,0001$) und der Glukose-Konzentration nüchtern (Spearman's Rangkorrelationskoeffizient = -0,33, $p < 0,0024$) bewiesen. Eine positive Korrelation wurde zwischen dem KTSP - Ergebnis und der HDL-Konzentration nachgewiesen (Spearman's Rangkorrelationskoeffizient = -0,32, $p < 0,05$).

Schlussfolgerungen. Die Symptome des metabolischen Syndroms können ein Teil des Pathomechanismus der Demenz sein.

Schlüsselwörter: metabolisches Syndrom, Störungen der kognitiven Funktionen

Le syndrome métabolique et les dysfonctions cognitives des personnes âgées

Résumé

Objectif. L'analyse du profil métabolique des patients avec les dysfonctions cognitives par le niveau des lipoprotéines, de glycémie et de l'hypertension.

Matériel et Méthodes. On examine 100 personnes avec les dysfonctions cognitives, divisées en trois groupes : 1/ 44 patients sans les dysfonctions cognitives ; 2/ 17 patients avec MCI, 3/ 39 patients avec démentie. Ces patients sont classés d'après les critères de : ICD-10, NIA/AA, McKhann, STMS.

Résultats. On démontre les corrélations de cholestérol HDL ($p=0.036$, $OR=1.061$, <0.99 ; $1.13 >$), de hyperglycémie ($p=0.008$, $OR=0.97$, <0.95 ; $0.99 >$), du métabolique syndrome ($p=0.03$; $OR=0.34$; <0.12 ; $0.91 >$), de l'âge ($p=0.001$; $OR=0.9$; <0.84 ; $0.95 >$) et de la démence. De plus on confirme les corrélations du niveau de la glucose et les changements de TDM (tomodensitométrie) –

$p=0.01$, $OR=0.97$; <0.95 ; $0.99>$; de l'âge ($r=-0.47$, $p=0.000001$) du niveau HDL ($r=-0.32$; $p=0.05$) et des résultats de STMS.

Conclusions. Le syndrome métabolique peut faire partie de la pathogénie de la démence.

Mots clés : syndrome métabolique, dysfonctions cognitives

Piśmiennictwo

1. Zlokovic BV. *Neurovascular mechanisms of Alzheimer's neurodegeneration*. Trends Neurosci. 2005; 28(4): 202–208.
2. Adegate E, Donath T, Adem A. *Alzheimer disease and diabetes mellitus: do they have anything in common?* Curr. Alzheimer Res. 2013; 10(6): 609–617.
3. Vignini A, Giulietti A, Nanetti L, Raffaelli F, Giusti L, Mazzanti L i wsp. *Alzheimer's disease and diabetes: New insights and unifying therapies*. Curr. Diabetes Rev. 2013; 9(3): 218–227.
4. Tang J, Pei Y, Zhou G. *When aging-onset diabetes is coming across with Alzheimer disease: Comparable pathogenesis and therapy*. Exp. Gerontol. 2013; 48(8): 744–750.
5. Misiak B, Leszek J, Kiejna A. *Metabolic syndrome, mild cognitive impairment and Alzheimer's disease—The emerging role of systemic low-grade inflammation and adiposity*. Brain Res. Bull. 2012; 89: 144–149.
6. <http://www.idf.org/metabolic-syndrome> [dostęp: 28.10.2013]
7. Despres JP, Brewer HB. *Metabolic syndrome: the dysmetabolic state of dysfunctional adipose tissue and insuline resistance*. Eur. Heart J. 2008; 10: 1–3.
8. Komulainen P, Lakka TA, Kivipelto M, Hassinen M, Helkala EL, Haapala I i wsp. *Metabolic syndrome and cognitive function: a population-based follow-up study in elderly women*. Dement. Geriatr. Cogn. Disord. 2007; 23(1): 29–34.
9. van den Berg E, Biessels GJ, de Craen AJ, Gussekloo J, Westendorp RG. *The metabolic syndrome is associated with decelerated cognitive decline in the oldest old*. Neurology 2007; 69(10): 979–985.
10. Jaffe K, Weston AL, Blackwell T, Krueger KA. *The metabolic syndrome and development of cognitive impairment among older women*. Arch. Neurol. 2009; 66(3): 324–328.
11. Solfrizzi V, Scafato E, Capurso C, D'Introno A, Colacicco AM, Frisardi V i wsp. *Metabolic syndrome, mild cognitive impairment, and progression to dementia. The Italian longitudinal study on aging*. Neurobiol. Aging 2011; 32(11): 1932–1941.
12. Frisardi V, Solfrizzi V, Seripa D, Capurso C, Santamato A, Sancarolo D i wsp. *Metabolic-cognitive syndrome: a cross-talk between metabolic syndrome and Alzheimer's disease*. Ageing Res. Rev. 2010; 9(4): 399–417.
13. Albert MS, DeKosky ST, Dickson D, Dubois B, Feldman HH, Fox NC i wsp. *The diagnosis of mild cognitive impairment due to Alzheimer's disease: Association workgroups on diagnostics guidelines for Alzheimer's disease*. Alzheimers Dement. 2011; 7: 270–279.
14. McKhann GM, Knopman DS, Chertkow H, Hyman BT, Jack CR Jr, Kawas CH i wsp. *The diagnosis of dementia due to Alzheimer's disease: recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association work groups on diagnostics guidelines for Alzheimer's disease*. Alzheimers Dement. 2011; 7(3): 263–269.
15. Kokmen E, Naessens J, Offord K. *A short test of mental status: description and preliminary results*. Mayo Clin. Proc. 1987; 62: 281–288.
16. Tang-Wai D, Knopman D, Geda Y, Edland SD, Smith GE, Ivnik RJ i wsp. *Comparison of the short test of mental status and the mini – mental state examination in mild cognitive impairment*. Arch. Neurol. 2003; 60: 1777–1781.
17. Parnowski T, Bodzak-Opolska G, Kolanecka A, Borzym A, Antoniak A, Cieślak U i wsp. *KTSP – niektóre właściwości psychometryczne*. Łódź: VIII Łódzkie warsztaty psychogeriatryczne; 6–7.03.2009.

18. Despres JP. *Abdominal obesity: the most prevalent cause of the metabolic syndrome and related cardiometabolic risk*. Eur. Heart J. 2006; 8(supl. B): 4–12.
19. Von Bernhardt R, Zanlung S, Arrese M, Arteaga A, Rigotti A. *The metabolic syndrome: from an aggravating condition to a pathogenic risk factors for chronic diseases*. Rev. Med. Chil. 2010; 138(8): 1012–1019.
20. Sarzyńska-Długosz I, Baranowska A, Członkowska A. *Częstość występowania zespołu metabolicznego w populacji pacjentów z udarem niedokrwiennym mózgu*. Neurol. Neurochir. Pol. 2006; 40(6): 465–470.
21. Lim JS, Kwan HM. *Risk of silent stroke in patients older than 60 years: risk assessment and clinical perspectives*. Clin. Interv. Aging 2010; 5: 239–251.
22. Park K, Yasuda N, Toyonaga S, Yamada SM, Nakabayashi H, Nakasato M i wsp. *Significant association between leukoaraiosis and metabolic syndrome in healthy subjects*. Neurology 2007; 69: 974–978.
23. Cavalieri M, Ropele S, Petrovic K, Pluta-Fuerst A, Homayoon N, Enzinger C i wsp. *Metabolic syndrome, brain magnetic resonance imaging and cognition*. Diabetes Care 2010; 33(12): 2489–2495.
24. Yaffe K, Weston AL, Blackwell T, Krueger KA. *The metabolic syndrome and development of cognitive impairment among older women*. Arch. Neurol. 2009; 66(3): 324–328.
25. Kohler HP. *Insulin resistance syndrome: interaction with coagulation and fibrinolysis*. Swiss Med. Wkly 2002; 132: 241–252.
26. Trost S, Pratley RE, Sobel BE. *Impaired fibrinolysis and risk for cardiovascular disease in the metabolic syndrome and type 2 diabetes*. Curr. Diab. Rep. 2006; 6: 47–54.
27. Mertens I, Verrijken A, Michiels JJ, Van der Planken M, Ruige JB, Van Gaal LF. *Among inflammation and coagulation markers, PAI-1 is a true component of the metabolic syndrome*. Intern. J. Obes. 2006; 30: 1308–1314.
28. Appel SJ, Harrell JS, Davenport ML. *Central obesity, the metabolic syndrome, and plasminogen activator inhibitor-1 in young adults*. J. Am. Acad. Nurse Pract. 2005; 17: 535–541.
29. Mertens I, Considine RV, Planken M, vanGaal LF. *Hemostasis and fibrinolysis in non-diabetic overweight and obese men and women. Is there still a role for leptin?* Eur. J. Endocrinol. 2006; 11: 477–484.
30. Vanhanen M, Koivisto K, Moilanen L, Helkala EL, Hänninen T, Soininen H i wsp. *Association of metabolic syndrome with Alzheimer disease. A population-based study*. Neurology 2006; 67(5): 843–847.
31. Wehr H, Bednarska-Makaruk M. *Czy statyny znajdują zastosowanie w leczeniu otyłości?* Neurol. Neurochir. Pol. 2005; 39(4): 318–323.
32. Magierski R, Kłoszewska J, Sobów TM. *The influence of vascular risk factors on the survival rate of patients with dementia with Lewy bodies and Alzheimer disease*. Neurol. Neurochir. Pol. 2010; 44(2): 139–147.
33. Presečki P, Muck-Seler D, Mimica N, Pivac N, Mustapić M, Stipcević T i wsp. *Serum lipid levels in patients with Alzheimer's disease*. Coll. Antropol. 2011; 35(supl. 1): 115–120.
34. Yaffe K. *Metabolic syndrome and cognitive disorders*. Alzheimer Dis. Assoc. Disord. 2007; 21(2): 167–171.
35. Graham I, Atar D, Borch-Johnsen K, Boysen G, Burell G, Cifkova R i wsp. *European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: Fourth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice*. Eur. J. Cardiovasc. Prev. Rehabil. 2007; 14(supl. 2): 1–40.
36. McGrover D, Riley C, Marrison EY. *The role of high-density lipoproteins in reducing the risk of vascular disease, neurodegenerative disorders and cancer*. Cholesterol 2011; 2011: 496925: 1–9.

37. Reitz C, Tang MX, Schupf N, Manly JJ, Mayeux R, Luchsinger JA. *Association of higher levels of high – density lipoprotein cholesterol in elderly individuals and lower risk of late – onset Alzheimer disease.* Arch. Neurol. 2010; 67(12): 1491–1497.
38. Bourdel-Marchasson I, Mouries A, Helmer C. *Hyperglycaemia, microangiopathy, diabetes and dementia risk.* Diabetes Metab. 2010; 36(supl. 3): 112–118.
39. Haratz S, Tanne D. *Diabetes, hyperglycaemia and the management of cerebrovascular disease.* Curr. Opin. Neurol. 2011; 24(1): 81–88.
40. Yamazaki Y, Miwa T, Sakurai H, Hanyu H, Iwamoto T, Odawara M. *Clinical backgrounds and morbidity of cognitive impairment in elderly diabetic patients.* Endocr. J. 2011; 58(2): 109–115.
41. Panza F, Solfrizzi V, Logroscino G, Maggi S, Santamato A, Seripa D i wsp. *Current epidemiological approaches to the metabolic-cognitive syndrome.* J. Alzheimers Dis. 2012; 30(supl. 2): 31–75.
42. Frisardi V, Imbimbo B. *Metabolic-cognitive syndrome: Metabolic approach for the management of Alzheimer's disease risk.* J. Alzheimers Dis. 2012; 30(supl. 1): 1–4.
43. Frisardi V, Imbimbo B, Stranahan AM, Mattson MP. *Metabolic reserve as a determinant of cognitive aging.* J. Alzheimers Dis. 2012; 30(supl.1): 5–13.
44. Lahiri DK, Maloney B. *The 'LEARn' (latent early-life associated regulation) model: An epigenetic pathway linking metabolic and cognitive disorders.* J Alzheimers Dis. 2012; 30(supl. 1): 15–30.
45. Adwan L, Zawia NH. *Epigenetics: A novel therapeutic approach for the treatment of Alzheimer's disease.* Pharmacol. Ther. 2013; 139: 41–50.

Adres: Tadeusz Parnowski
II Klinika Psychiatryczna
Instytut Psychiatrii i Neurologii
02-957 Warszawa, ul. Sobieskiego 9

Otrzymano: 25.08.2011
Zrecenzowano: 8.07.2013
Otrzymano po poprawie: 9.09.2013
Przyjęto do druku: 3.10.2013