



A visszatérő hipoglikémiás események hatása a szellemi tevékenységre cukorbetegknél

Juhos Beáta-Mária¹, Gál Réka², Balogh Andrea-Réka², Kéri Johanna³, Szabó Mónika^{1,4}, Szatmári Szabolcs^{2,4}

¹Maros Megyei Sürgősségi Kórház, Diabetológiai Klinika, ²2. sz. Neurológiai Klinika, ³Hematológiai Klinika, ⁴Marosvásárhelyi Orvosi és Gyógyszerészeti Egyetem

Kivonat

A cukorbetegség szövődményeivel és társbetegségeivel együtt a XXI. század egyik legnagyobb egészségügyi kihívását képezi. A cukorbetegség körében észlelt gyakoribb szellemi funkcióhianyatlás jelentősen megnehezíti a beteggel való együttműködést és a kezelést, de az összefüggés háttérben álló patofiziológiai folyamatok még nem teljesen tisztázottak. Dolgozatunk célja cukorbetegség kognitív státuszának felmérése volt a hipoglikémiás események függvényében, tekintve, hogy számos más tényező mellett a demencia kialakulásában a hipoglikémia is etiológiai szerepet játszhat. Beutalt cukorbetegknél a részletes kórelőzmény felvételekor kitértünk a hipoglikémiás események előfordulási gyakoriságára és súlyosságára, a betegek kognitív státuszát pedig hét neurokognitív teszt segítségével mértük. Eredmények: A 85 megvizsgált beteg közül összesen 12-en estek át legalább egyszer súlyos, 14-en közepes erősségű, 15-en pedig mind súlyos mind közepes erősségű hipoglikémián. A hipoglikémiás események gyakoribbak voltak az inzulinnal kezeltknél, alsó vagy középfokú végzettség esetén, és növekvő tendenciát mutattak a cukorbetegség fennállásának időtartamával. A kognitív tesztek eredményeit tekintve a közepes vagy súlyos hipoglikémián átesett betegek rosszabbul teljesítettek minden teszten az enyhe vagy hipoglikémiát nem jelző betegcsoportnál. Az ismételt, közepes erősségű hipoglikémián átesett csoport kognitív funkciója rosszabb volt, mint a súlyos hipoglikémián átesett betegeké. Másrészt a demens betegek körében a hipoglikémiás események gyakoribbak voltak mint enyhe kognitív funkciózavarú cukorbetegknél. Következtetések: a szellemi funkció romlásában a hipoglikémia is szerepet játszhat, ezért is fontos lenne nagyobb figyelmet fordítani ennek megelőzésére, különös tekintettel a közepes erősségű, ismétlődő hipoglikémiákra, melyek eredményeink alapján hosszú távon károsabb hatással rendelkeznek, mint az egyszeri, akár súlyos hipoglikémiás események.

Kulcsszavak: cukorbetegség, kognitív deficit, hypoglycaemia

Effects of recurrent hypoglycemic events on cognitive functions at diabetic patients

Diabetes mellitus and its complications and comorbidities are one of the major contemporary public health problems. Cognitive deficits are commonly observed in people with diabetes, which makes the management of diabetes difficult and complicated, but the exact pathophysiology of cognitive dysfunction is not completely understood. The aim of the study was to evaluate the relationship between hypoglycemia and cognitive impairment, because in addition to other factors hypoglycemia might influence cognitive function. We have taken a detailed medical history from hospitalized diabetic patients, which included the incidence and severity of hypoglycemic events too. After that we used seven neurocognitive tests to assess cognitive dysfunctions. Results: From the 85 examined patients, 12 patients have had severe hypoglycemia in their history, 14 moderate and 15 persons both of them. The hypoglycemic events were more frequent in patients treated with insulin, with lower education and who have had diabetes for a long time. The performance of patients who have had moderate or severe hypoglycemia was worse at every cognitive test compared to patients with no or mild hypoglycemia. The cognitive functions of patient with recurrent, moderate hypoglycemia were worse than the cognitive function of patients with severe but rare events. On the other hand among the patients with dementia hypoglycemic events were more frequent than in patients with mild cognitive impairment. Conclusions: hypoglycemia is a possible risk factor for dementia, so it would be important to prevent these episodes, mainly the recurrent, moderate events, which seem to be more harmful than severe episodes.

Keywords: diabetes mellitus, cognitive functions, hypoglycemia

A cukorbetegség kialakuló szövődményeivel és társbetegségeivel együtt a XXI. század egyik legnagyobb egészségügyi kihívását képezi. A Nemzetközi Diabétesz Szövetség felmérése alapján a cukorbetegek száma 2014-ben világszerte 387 millió volt (8,3%-os prevalencia), Romániában pedig 1 530 250 (9,28%-os prevalencia). Világszerte 4,9 millió ember halálát okozta a cukorbetegség, és sajnos a prevalencia és incidencia minden országban növekedési tendenciát mutat [5]. A cukorbetegségben kialakuló kognitív funkciócsökkenés, melynek rizikója 1,2-1,7-szeres az átlagpopulációhoz képest, a beteggel való együttműködést számottevő módon csökkenti [7]. Ez is hozzájárul ahhoz, hogy megnő a halálozási ráta, és az anyagi ráfordítások is halmozódnak [5]. Ezen összefüggés hátterében álló kórélettani folyamatok nem kellő mértékben tisztázottak. Több tanulmány is készült, melyek számos egymástól független mechanizmust írtak le, melyek idegsejtpusztuláshoz vezetnek főleg a hippocampus területén, mint például a krónikus hiperglikémia, megnövekedett inzulinszint és inzulinrezisztencia, magas vérnyomás, atherosclerosis, dyslipidaemia. A hipoglikémiás események szerepe szintén fontosnak tűnik, azonban nyitott kérdés maradt, hogy milyen gyakoriságú és súlyosságú vércukorcsökkenés van maradandó hatással a kognitív funkciókra [1].

Prospektív dolgozatunk célja az volt, hogy cukorbetegséggel diagnosztizált betegek szellemi tevékenységét felmérve megvizsgáljuk, hogy van-e összefüggés a hipoglikémiás események gyakorisága és súlyossága, valamint a kognitív deficit között.

Anyag és módszer

A felmérés során a Marosvásárhelyi Diabetológiai és Nefrológiai Klinikákra 2013. november 1. és 2014. március 1. közötti periódusban beutalt cukorbetegektől vettünk fel kórelőzményt, különös figyelemmel a hipoglikémiás események gyakoriságára és súlyosságára. Az elmondott tünetek alapján három súlyossági fokozatba soroltuk az eseményeket: enyhe, közepes és súlyos hipoglikémia. Azok a betegek, akiknél idegesség, szorongás, remegés, gyengeség, éhségérzet, gyors szívverés, homályos látás, kéz- és ajakszibbadás jelentkezett, az enyhe súlyosságú kategóriába kerültek. A közepes súlyosságú csoportba soroltuk azokat, akik a hipoglikémia alatt figyelemzavarról, szédülésről, fejfájásról, zavartságról, izomrángásokról, személyiségváltozásról (düh, sírás),

valamint bizonytalanságérzésről számoltak be. Súlyosnak tekintettük a hipoglikémiát, ha kóma, görcsök jelentkeztek az alacsony vércukorszint következtében. Gyakran visszatérőnek tekintettük a hipoglikémiát, ha a diagnózis felállítása óta legalább öt alkalommal előfordult.

A szellemi teljesítőképességet az MMSE (Mini Mental State Examination), Trail Making A és B, Ranschburg–Ziehen-szópár próba, órarajz, szemantikus- és fonetikusszófluencia-tesztek segítségével vizsgáltuk. Meg kell jegyeznünk, hogy nem minden betegnél volt elvégezhető, illetve kiértékelhető minden teszt, továbbá a tanulmány nem tartalmazza minden, a fent említett periódusban bentfekvő beteg adatait. Azok a betegek szerepelnek a tanulmányban, akik a beleegyező nyilatkozat ismertetése után azt aláírták, a tesztelés elvégzésekor stabil fizikai és szellemi állapotban voltak, nem volt tartós erős fájdalmuk, nem volt hipoglikémiájuk vagy súlyos hiperglikémiájuk, nem voltak olyan gyógyszerek hatása alatt, amelyek a szellemi tevékenységüket befolyásolhatták (pl. nyugtatók, erős fájdalomcsillapítók stb.), a teszteléshez szükséges írási, olvasási, látási, hallási képességeiket nem akadályozta semmi (pl. bénulás, szemüveg hiánya stb.).

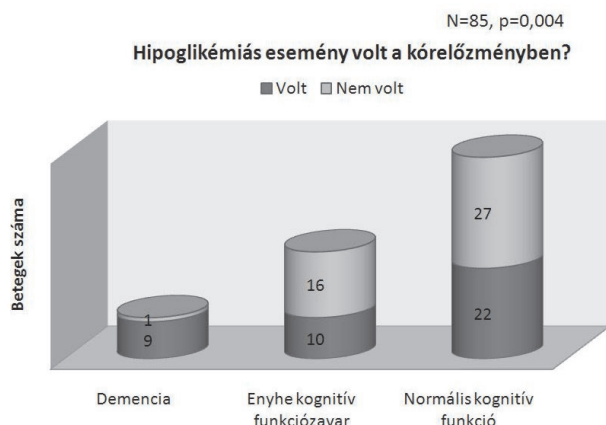
Az adatgyűjtés az erre a célra készített egyforma űrlapok segítségével történt, az így nyert adatokat Excel táblázatban jelenítettük meg, a statisztikai elemzéshez Excel 2007, GraphPad InStat programokat használtunk, leíró statisztikát, Chi²-tesztet, Anova-tesztet és Kruskal–Wallis-tesztet alkalmaztunk.

Eredmények

Tanulmányunkban 85 cukorbeteg adatait dolgoztuk fel, ebből 49 nő, illetve 36 férfi, átlagéletkoruk 61±12 év volt, a legtöbb beteg a 60–70 év közötti korcsoportba tartozott.

A hipoglikémiás események jelenlétét tekintve, a 85 betegből 44 esetében nem vagy csak enyhe súlyossági fokú hipoglikémiát találtunk, 14 beteg közepes erősségű hipoglikémiákról számolt be, 12 beteg anamnézisében szerepelt súlyos esemény, 15 betegnek pedig volt mind közepes, mind pedig súlyos erősségű hipoglikémiája.

Az inzulinnal kezelt betegek körében gyakrabban voltak a hipoglikémiák, mint a csak orális antidiabetikumokkal kezeltéknél, függetlenül a cukorbetegség típusától. A hipoglikémiák gyakrabban fordultak elő azoknál, akiknél a cukorbetegség több mint 10 éve



1. ábra. A hipoglikémiás események előfordulása a kognitív funkció függvényében

fennállt, azoknál pedig akik több mint 20 éve cukorbeteg, a hipoglikémia előfordulása 90,9%-os volt. Az iskolai végzettséget tekintve gyakoribb hipoglikémiákról számoltak be az alap- és középfokú iskolázottságú betegek a felsőfokú végzettséggel rendelkezőkhöz viszonyítva.

A kognitív tesztek eredményeit és a klinikai kritériumokat tekintve, a megvizsgált betegek közül 10 beteg volt demens (MMSE<21 pont), 26 betegnél enyhe kognitív funkciócsökkenést észleltünk (MMSE-pont 21–26 között), 49 beteg MMSE-pontszáma 26 felett volt. A demens betegek körében a hipoglikémiás események gyakrabban fordultak elő, mint enyhe kognitív funkciózavar vagy normális szellemi funkció esetén (**1. ábra**).

A Ranschburg–Ziehen-szópárpróbán szignifikánsan rosszabbul teljesítettek ($p=0,011$) azok a betegek, akiknél közepes vagy súlyos hipoglikémia szerepelt a kórelőzményben, illetve az ismétlődő, közepes hipoglikémiát jelző betegek teljesítménye rosszabb volt, mint a súlyos eseményről beszámolóké (**2. ábra**).

A fonetikusszófluencia-teszten a legrosszabb eredményt a súlyos és közepes hipoglikémián is átesett betegek érték el, ezután következett a közepes hipoglikémián átesett csoport, majd az enyhe vagy hipoglikémiát nem jelző csoport, legjobb teljesítményt pedig a súlyos hipoglikémiáról beszámolók nyújtottak, $p=0,0017$ (**3. ábra**).

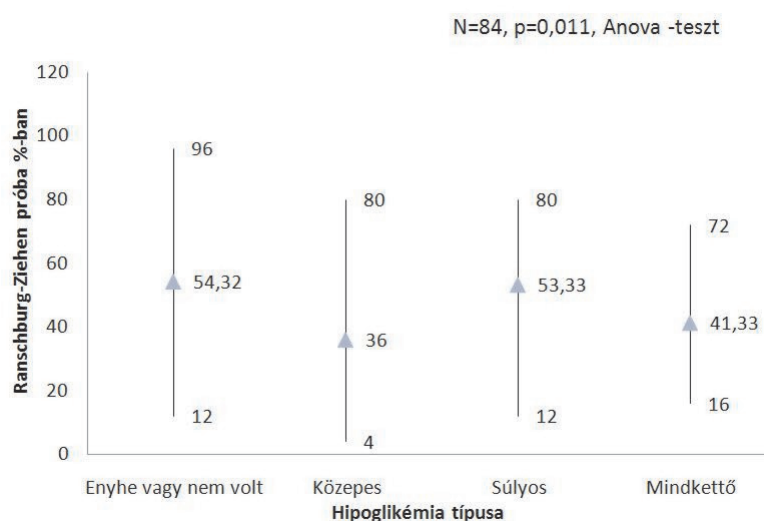
A Trail Making A és B, szemantikusfluencia- és órarajzteszteken

is rosszabb pontszámot ért el a közepes hipoglikémián átesett csoport az enyhe vagy hipoglikémiát nem jelző cukorbetegknél, illetve a súlyos eseményen átesett csoportnál is, ezen különbségek azonban nem voltak szignifikánsak statisztikai szempontból.

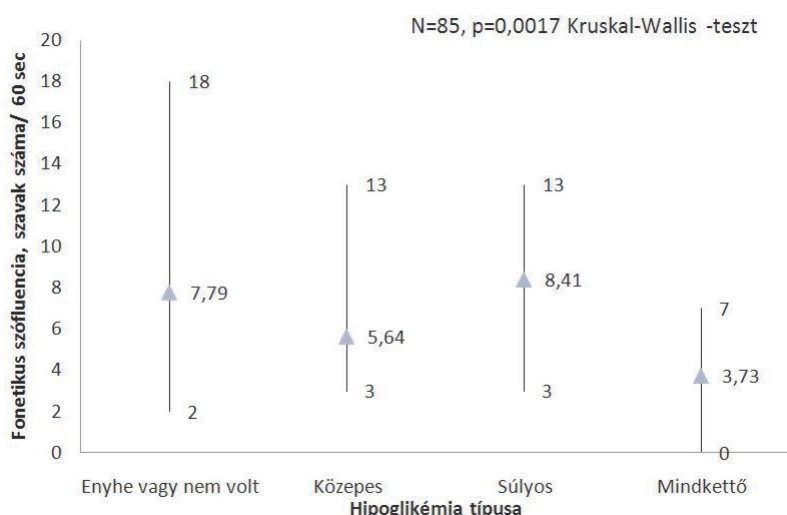
Megbeszélés

Több tanulmány is készült, mely a hipoglikémia és a kognitív deficit közötti kapcsolatot tanulmányozza. Az Edinburgh-tanulmány és egy 2009-es tanulmány a súlyos hipoglikémiák etiológiai szerepét hangsúlyozzák, azonban nem beszélnek a hipoglikémiás események gyakoriságának esetleges hatásáról [4, 10]. Másrészt viszont a DCCT/EDIC (*Diabetes Control and Complications Trial and its follow-up Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications*) tanulmány fiatal, 1-es típusú cukorbetegséggel élőkben [9] és a Fremantle-kutatás idős cukorbetegknél nem talált összefüggést a hipoglikémiák és a szellemi teljesítmény csökkenése között [3].

Az általunk vizsgált cukorbeteg körében az ismétlődő közepes erősségű és súlyos hipoglikémiás események is negatívan befolyásolták a szellemi tevékenységeket, sőt a közepes erősségű hipoglikémián átesett betegek rosszabb teljesítménnyel rendelkeztek. Főleg a Ranschburg–Ziehen-féle szópár próbán és a fonetikusszófluencia-teszteken volt ez észrevehető, mely tesztek segítségével megjegyző emlékezést, figyelmet, koncentrációs képessé-



2. ábra. Ranschburg–Ziehen-szópár próba és a hipoglikémia előfordulása közötti összefüggés, Anova-teszt



3. ábra. Fonetikusszófluencia-teszt eredménye és a hipoglikémiás események közötti összefüggés, Kruskal-Wallis-teszt

get, végrehajtó funkciókat, munkamemóriát és kognitív flexibilitást vizsgáltuk.

A szakirodalomban kevés tanulmány vizsgálta a visszatérő hipoglikémiák hatását a kognitív funkciókra, s ezek is ellentmondásos eredményekről számolnak be: a visszatérő események vagy rontották, vagy nem befolyásolták a kognitív funkciókat [2, 6, 8].

Állatkísérletekben cukorbeteg patkányoknál közepes erősségű, ismételt hipoglikémiákat hoztak létre, mely események hatására a hippocampus dendritikus régiójában az oxidatív stressz és mikrogliaktiváció fokozódott, és a cortexben neuronelhalás is jelentkezett [11].

A demens betegek körében észlelt gyakori hipoglikémiákkal kapcsolatosan a szakirodalomban is hasonló adatokkal találkoztunk. Egy 2013-ban megjelent tanulmány eredményei a 2-es típusú cukorbeteg hipoglikémiás eseményei és a demencia közötti bidirekcionális kapcsolatra hívják fel a figyelmet [12]. Azoknál a betegeknél, akiknél kórházi beutalást is igénylő, súlyos hipoglikémiák voltak jelen, a demencia kialakulásának rizikója kétszeres volt a hipoglikémiát nem jelző csoporthoz képest. Továbbá a demens betegek körében a hipoglikémiák kétszer olyan gyakran fordultak elő, mint normális szellemi funkcióval rendelkező betegeknél [12].

Következtetés

A szellemi funkciók romlásában a hipoglikémia is szerepet játszhat, ezért is fontos lenne nagyobb figyelmet

fordítani ennek megelőzésére, hiszen a napjainkban egyre szélesebb körben alkalmazott intenzifikált inzulinkezeléssel a hipoglikémiás események veszélye fokozottabb. Különösen a közepes erősségű, ismétlődő hipoglikémiák megelőzése lenne fontos, melyek ugyan nem életet veszélyeztető események, eredményeink alapján hosszú távon azonban úgy tűnik károsabb hatással rendelkeznek, mint az egyszeri, súlyos hipoglikémiák. Továbbá a demens betegek körében észlelt gyakran ismétlődő hipoglikémiák a demencia és hipoglikémia közötti bidirekcionális kapcsolatra is utalhatnak, valószínűleg mivel a beteg nem tudja megfelelően alkalmazni a gyógyszereit, étrendje

helytelen, nem ismeri fel időben a csökkent vércukorszint által okozott tüneteket, vagy akár tudomást sem vesz róluk vagy a betegségről. Így a hipoglikémiás események halmozódnak, tovább rontva a betegek kognitív státusát, ördögi kör kialakulásához vezetve.

Irodalom

1. Biessels G.J., Staekenborg S., Brunner E., et al.- Risk of dementia in diabetes mellitus: a systematic review, *Lancet Neurol* 2006; 5:64-74.
2. Christopher M. R.- Recurrent hypoglycemia and the development of permanent brain damage in diabetic adults, *Diabetic Hypoglycemia*, 2009, 3:3-7.
3. D. G. Bruce, W. A. Davis, G. P. Casey, et al.- Severe hypoglycaemia and cognitive impairment in older patients with diabetes: the Fremantle Diabetes Study, *Diabetologia*, 2009, 9:1808-1815.
4. Feinkohl I., Aung PP, Edinburgh Type 2 Diabetes Study (ET2DS) Investigators, et al.- Severe hypoglycemia and cognitive decline in older people with type 2 diabetes: the edinburgh type 2 diabetes study, *Diabetes Care*, 2014, 37:507-515.
5. IDF Diabetes Atlas Sixth Edition, 2014 Update, http://www.idf.org/sites/default/files/DA-regional-factsheets-2014_FINAL.pdf. Utolsó megtekintés: 2015.03.03.
6. Languren G, Montiel T, Julio-Amilpas A, et al.- Neuronal damage and cognitive impairment associated with hypoglycemia: An integrated view, *Neurochem Int*. 2013, 63:331-43.
7. Mark W. J. Strachan, Jacqueline F. Price, Brian M. Frier - Diabetes, cognitive impairment, and dementia. *BMJ*. 2008, 336: 6.
8. McNay E. C., Coto V. E. - Mini-review: Impact of recurrent hypoglycemia on cognitive and brain function, *Pysiol Behav*, 2010, 100:234-238.

9. The Diabetes Control and Complications Trial/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications (DCCT/EDIC) Study Research Group-Long-Term Effect of Diabetes and Its Treatment on Cognitive Function, *N Engl J Med*, 2007, 356:1842-1852.
10. Whitmer R. A, Karter A. J., Yaffe K., et al.- Hypoglycemic Episodes and Risk of Dementia in Older Patients With Type 2 Diabetes Mellitus, *JAMA*, 2009, 301:1565-1572.
11. Won S. J., Yoo H. B., Kauppinen M. T., et al.- Recurrent/moderate hypoglycemia induces hippocampal dendritic injury, microglial activation, and cognitive impairment in diabetic rats, *Journal of Neuroinflammation*, 2012, 9:182.
12. Yaffe K., Falvey M. C., Hamilton N., et al.- Association Between Hypoglycemia and Dementia in a Biracial Cohort of Older Adults With Diabetes Mellitus, *JAMA Intern Med*. 2013, 173:1300-1306.