

Diabetes mellitus som risikofaktor for demens

Kavitha Sivananthan, Kull H08



Medisinske fakultet, Universitetet i Oslo

Høst 2013

*Veileder: Anne Brækhus, overlege dr.med, Oslo
universitetssykehus, Ullevål*

Abstract

Background: Dementia and diabetes mellitus are two diseases which are increasing in both prevalence and incidence. There are many risk factors for development of dementia. The aim of this study is to examine the evidence for the relationship between diabetes mellitus and dementia, especially what kind of diabetes mellitus that is related to dementia, which type of dementia it is related to, the pathophysiology and if it's possible to prevent dementia by intervention of diabetes mellitus.

Materials and methods: The included studies are systematic reviews and meta-analysis after search in McMasterPlus and Pubmed.

Results: 15 systematic reviews and meta-analysis evaluated diabetes mellitus as risk factor for dementia, especially for Alzheimer's disease and vascular dementia. 11 of these concluded that diabetes mellitus is a risk factor, while four them concluded that there is no evidence yet for an association. Many studies have tried to explain the pathophysiology of this association. Some of the mentioned mechanisms are lesions in white matter, lacunar infarcts, cortical atrophy and the formation of advanced glycation end products, but it seems like these mechanisms still are hypothesis. All the included studies concluded that there's no evidence yet to prevent dementia by treating diabetes mellitus.

Conclusion: The majority of the included studies concluded that there is evidence for that diabetes mellitus (type 2) is a risk factor for dementia, both Alzheimer's disease and vascular dementia. The mechanisms for this association are still unclear even though several hypotheses exist. There is so far no evidence that treatment of diabetes mellitus can prevent dementia.

Innholdsfortegnelse

Forside	s. 1
Engelsk abstrakt	s. 2
Innledning	s. 4
Metode	s. 5
Fakta om mild kognitiv svikt og demens	s. 6
- Alzheimers demens	s. 7
- Vaskulær kognitiv svikt	s. 10
- Blandingsdemens	s. 11
- Frontotemporal demens	s. 11
- Lewylegeme demens	s. 11
- Andre demensformer	s. 12
- Forebygging av demens	s. 12
Fakta om diabetes mellitus	s. 13
- Definisjon	s. 13
- Risikofaktorer/årsak	s. 13
- Nedsatt glukosetoleranse	s. 14
- Forekomst	s. 14
- Patogenese	s. 14
- Behandling/forebygging	s. 15
Resultater	s. 16
- Sammenheng mellom diabetes mellitus og demens	s. 16
- Sammenheng mellom diabetes mellitus og mild kognitiv svikt	s. 21
- Patogenesen for utvikling av kognitiv svikt hos diabetikere	s. 21
- Kan demens forebygges ved å behandle demens?	s. 22
Diskusjon	s. 23
Konklusjon	s. 25
Referanser	s. 26

Innledning

Demens er en følge av en rekke hjernesykdommer som vanligvis forekommer hos mennesker i høy alder. Kjernesymptomet ved demens er kognitiv reduksjon, men endringer i personlighet og atferd er også viktige symptomer. For å fylle kriteriene for en demenssykdom må den kognitive svikten være så uttalt at den går ut over fungering i dagliglivet, det må påvises endret atferd og tilstanden må ha en varighet i mer enn 6 måneder. **(ICD-10)**

Ca. 71000 personer i Norge har demenssykdom. Forekomsten av demens øker med alderen. I aldersgruppen 80-84 år er forekomsten 17 %, mens den er på over 40 % i aldersgruppen over 90 år. Det betyr at antallet personer med demenssykdom øker når antall eldre i befolkningen øker. Forventet befolkningsutvikling i Norge fører til at antall personer med demens nesten fordobles prevalens til 135 000 innen 2040. **(1)**

De vanligste demenssykdommer er Alzheimers sykdom (AD), vaskulær demens (VaD), blandingsdemens (AD og VaD), lewy-legeme-demens og frontotemporal demens. Det er beskrevet flere risikofaktorer for utvikling av AD og VaD, blant annet diabetes mellitus.

Diabetes mellitus er en stoffskiftesykdom som er karakterisert ved et vedvarende forhøyet blodsukker, og forstyrrelser i omsetningen av karbohydrater, fett og proteiner. Sykdommen er forbundet med betydelig økt sykkelighet og dødelighet på grunn av akutte og kroniske komplikasjoner.

Flere studier vedrørende sammenhengen mellom diabetes mellitus og demens er utført. Flere kohortstudier har vist at diabetes type 2, liksom andre risikofaktorer for arteriosklerose som for eksempel hypertoni, er forbundet med økt risiko for utvikling av kognitiv svikt og demens.

Diabetes og demens er begge tilstander som øker i forekomst over hele verden. Problemstillinger som jeg ønsker å se nærmere på er

- Hvilke holdepunkter finnes det for en sammenheng mellom diabetes mellitus type 1 og type 2 og demens? Hvilken type demens er forbundet med diabetes?
- Hvilke forhold ved diabetes gir økt risiko for demens?
- Er mulig å redusere forekomsten av enkelte former for demenssykdom, særlig demens av Alzheimers type og vaskulær demens, ved å forebygge diabetes?
- Beskrive sammenhengen mellom diabetes og mild kognitiv svikt (MCI). Hos hvilke pasienter med MCI vil sykdommen utvikle seg videre til demens? Vil en god behandling eller regulering av diabetes påvirke denne utviklingen?

Metode

Faktaopplysninger om demenssykdommer og diabetes mellitus er hentet fra søk i McMaster Plus med søkeordene «dementia», «Alzheimers disease», «vascular dementia», «diabetes mellitus», «type 1 diabetes» og «type 2 diabetes». Jeg brukte opplysninger fra UpToDate og BestPractice (BMJ). Andre kilder har vært Norsk legemiddel håndbok og Norsk elektronisk legehåndbok (NEL).

For å se på hvilke holdepunkter det finnes for at det er en sammenheng mellom diabetes og demens, begynte jeg med et søk i McMaster Plus. Det var ingen artikler øverst i kunnskapspyramiden (oppslagsverk, oppsummering eller systematiske oversikter) som tok for seg denne problemstillingen. Cochrane hadde en artikkel som vurderte effekten av behandling av type 2 diabetes på utviklingen av kognitiv svikt og demens. Pubmed hadde 3082 artikler etter søk med søkeordene «diabetes AND dementia». På grunn av det store antallet med studier, snevret jeg inn søket til å bare gjelde systematiske oversikter og metaanalyser. Jeg brukte så søkeordene «diabetes AND dementia» (96 treff), «diabetes AND Mild Cognitive Impairment» (8 treff), «diabetes AND dementia AND pathogenesis » (46 treff) og «diabetes AND dementia AND prevention» (25 treff). Etter en kort gjennomgang av artiklene valgte jeg ute relevante artikler for å besvare problemstillingen min.

Jeg er takknemlig for god hjelp og innspill av min veileder Anne Brækhus og Knut Engedal.

Fakta om mild kognitiv svikt og demens

Kognisjon betyr erkjennelse, og vi bruker det til å tilegne oss og bruke kunnskap. Våre kognitive funksjoner har med vår evne til tenkning, intellektuelle og mentale prosesser i hjernen å gjøre. En kognitiv svikt kan gi en forstyrrelse i disse prosessene og kan oppstå etter ulykker, sykdom eller forgiftninger. Demens er et syndrom hvor svikt av kognitive evner, spesielt redusert innlæring og hukommelse står sentralt. Selve ordet demens er en symptombeskrivelse og det finnes ulike årsaker til utvikling av demens.

Det finnes flere ulike definisjoner på demens. I Norge er definisjonen til ICD-10 pålagt å brukes i spesialisthelsetjenesten, hvor demens er angitt som *«et syndrom som skyldes sykdom i hjernen, vanligvis kronisk eller progressivt, der flere høyere kortikale funksjoner blir forstyrret, herunder hukommelse, tankeevne, orienteringsevne, forståelse, regneferdighet, læringskapasitet, språk og dømmekraft. Bevissthetsnivået er ikke redusert. Svekkelse i kognitive funksjoner blir vanligvis ledsaget av, men kan også komme etter, svekkelse i følelsesmessig kontroll, sosial atferd eller motivasjon. Demens forekommer ved Alzheimers sykdom, karsykdom i hjernen og andre tilstander som primært påvirker hjernen» (ICD-10, annen og uspesifisert demens)*

Mild kognitiv svikt, MCI (mild cognitive impairment), er en tilstand med kun lette forandringer i kognitive funksjoner, og oftest ses en isolert svikt i hukommelsesfunksjoner. En av flere definisjoner på MCI er Mayo-Peterson kriteriene (2):

- 1) Svekket hukommelse (bekreftet av komparent)
- 2) Normal global kognitiv funksjon
- 3) Normal ADL (Activity og Daily Living)-funksjon
- 4) Objektivt påvist svekket hukommelse
- 5) Ikke demens

Det kan ofte være en vanskelig grenseovergang mellom MCI og demens (AD), fordi det ikke alltid er lett å vite når der foreligger en svikt i ADL-funksjonen. Man regner med at hos mellom 40-50 % av MCI-pasientene utvikler symptomene seg videre til en demenssykdom i løpet av en fem års periode. I litteraturen skiller man ofte mellom MCI med amnesi og MCI uten amnesi. MCI med amnesi forekommer dobbelt så hyppig som MCI uten amnesi, og blir ofte sett på som en forløper til utvikling av AD. (3)

Det er flere årsaker til utvikling av MCI. Noen ganger kan det også være en ikke-progredierende tilstand, og skyldes da for eksempel en hjerneskade, en indremedisinsk tilstand, depresjon eller psykose.

Den vanligste formen for demens er demens av Alzheimers type. Vaskulær demens er den andre vanligste og utgjør ca.15-30 % av tilfellene. Mange, spesielt blant de eldste, har en blanding av AD og VaD. I noen studier er Lewy-legeme demens beskrevet som den nest hyppigste formen. Tilsammen utgjør disse tre demensformene 85- 90 % av demensformene hos eldre pasienter.(4)

Alzheimers demens (AD)

Alzheimers sykdom er en degenerativ hjernesykdom som forårsaker demens og fører til redusert hukommelse, andre kognitive symptomer, tap av ADL og endret atferd. AD er den vanligste formen for demens og utgjør ca. 60-70 % av alle demenstilstander hos eldre. **(5)**

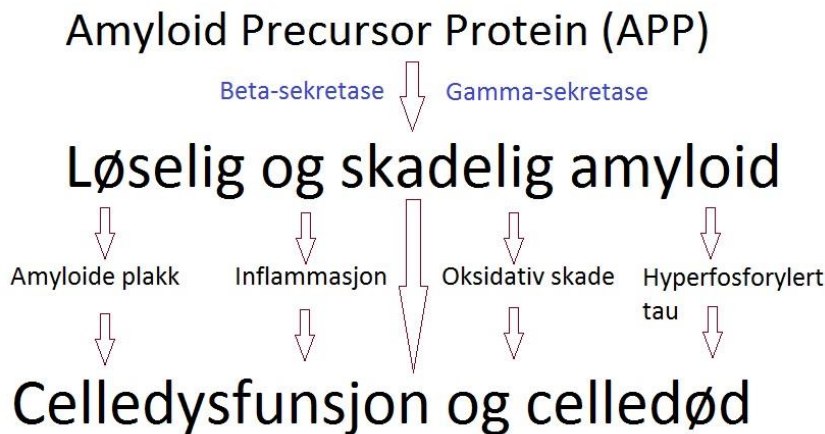
Det er beskrevet flere risikofaktorer for utvikling av AD. De viktigste av disse er alder, familiehistorie, genetiske faktorer, MCI, hyperkolesterolemi, diabetes mellitus, hypertensjon, røyking og metabolsk syndrom. Sosial, mental og fysisk aktivitet er derimot forbundet med redusert forekomst av AD. **(9)(36)**

Ved postmortem undersøkelse av hjernen hos AD-pasienter ser man at den veier 100-200 gram mindre enn hos friske jevnaldrende. Makroskopisk ses kortikal atrofi temporalt, frontalt og parietalt. Områder som thalamus, hjernestamme, hemisfærene og basalgangliene ser derimot ut til å opprettholde sin normalvekt. **(6)**

Histopatologiske trekk ved Alzheimers sykdom type er dannelse av senile plakk og intracellulære nevrofibrillære floker («tangles»). De senile plakkene kalles også for amyloide plakk fordi de består til en stor del av peptider kalt beta-amyloid. Beta-amyloid dannes ved spaltning fra APP (amyloid precursor protein), som er et protein. Det er ikke fullstendig kjent hvilken funksjon APP har i neuroner, men man tror den har en rolle i synapsene. APP kan spaltes proteolytisk av tre enzymer, alfa-, beta- og gamma-sekretase. Det normale er spaltning med alfa-sekretase, mens spaltning med beta- og gamma-sekretase fører til utskilling av beta-amyloid i hjernevev. **(7)**

Patogenesen til Alzheimers sykdom er fortsatt ukjent, men det finnes flere hypoteser for mulige mekanismer som gir sykdommen. I hjernevevet hos disse pasientene ses for mye av beta-amyloid, noe som kan skyldes overproduksjon eller redusert fjerning av proteinet. Men man har også observert avleiring av beta-amyloid hos personer uten at de har utviklet kognitiv svikt, noe som tyder på at det er flere mekanismer som bidrar. Opphopningen av beta-amyloid kan føre til dannelse av amyloid-oligomerer som avleires som plakk. Disse plakkene forårsaker inflammatoriske prosesser (amyloid-kaskaden) som blant annet aktivering av mikroglia, dannelse av cytokiner og aktivering av komplementkaskaden. Videre ses ødelagte kolinerge neuroner, som igjen kan føre til redusert kolinerg neurotransmisjon og ødelagte mitokondrier. **(4) (6)**

Andre mulige forklaringer på hvordan beta-amyloid induserer skade på hjernecellene inkluderer avleiring av intracellulær kalsium, produksjon av oksygenradikaler og NO. Noen studier har beskrevet nærmere om hvordan oksidativ stress kan ha en viktig rolle i patogenesen. J.C de la Torre et al har publisert en oversikt hvor de diskuterer at vaskulære risikofaktorer som påvirker blodtilførselen hos eldre personer kan føre til cerebral hypoperfusjon. Dette kan forårsake skade av kapillærer i hjernen og svikt i den normale frigjøringen av NO, som igjen kan trigge en dysfunksjonell metabolsk kaskade som over tid kan forstyrre ATP-produksjon og energitilførselen til hjernen. **(8)**



Figur 1: Amyloid-kaskaden; viser hvordan beta-amyloid kan føre til celledysfunksjon og celledød (4)

Klinisk har man tradisjonelt delt inn Alzheimers sykdom i to former etter når de oppstår; tidlig debuterende og sent debuterende. Den genetiske disposisjonen for Alzheimer er mest kjent for den tidlig debuterende formen som følger en dominant arvelig form. Denne formen utgjør mindre enn 1 % av tilfellene med Alzheimer. Hovedsakelig er det beskrevet mutasjoner i tre gener; APP-genet, presenilin 1-genet og presenilin 2-genet. (7)

I motsetning til tidlig debuterende AD, er det flere vanlige mutasjoner med lav penetrans, miljøfaktorer og epigenetiske forhold som øker risikoen og påvirker utviklingen av sent debuterende AD. En av de kjente genetiske risikofaktorene er apolipoprotein E (ApoE). Denne er lokalisert på kromosom 19 og finnes i tre ulike alleler: epsilon 2, 3 og 4. ApoE4 er vist som risikofaktor for sent debuterende AD. (7)

Apolipoprotein E er med på mobilisering av kolesterol i forbindelse med utvikling og regenerasjon i hjernen, og ApoE er assosiert med økt risiko for demens. Man tenker seg at den er med på å beskytte nevroner og også bidrar til reparasjon av nevroner. Man tror også at den har en rolle i avleiring av beta-amyloid. ApoE-isoformene binder seg ulikt til mikrotubuli-assosiert protein, som er en viktig del av neurofibrillære floker. Derfor har ApoE en rolle i dannelsen av neurofibrillære floker hos Alzheimer-pasienter. (7)

Personer med to kopier av ApoE4-allelet har høyere risiko for utvikling av Alzheimers sykdom. Estimer viser at en kopi av ApoE4-allelet gir 3-4 ganger økt odds for utvikling av demens av Alzheimers type, mens oddsen øker til 8-12 hos homozygote. Personer som er homozygote for ApoE4 har økt risiko for Alzheimers sykdom, men ikke alle trenger å utvikle dette. Det er uklart om ApoE har en betydning for MCI og videre til eventuell demens. Andre gener og miljøfaktorer kan påvirke ApoE4-genet og dets risiko for utvikling av demens. Vaskulære risikofaktorer som for eksempel røyking, hyperkolesterolemi, diabetes og hypertensjon kan også modifisere ApoE4-genet. (7)

Symptomene ved AD er hukommelsesproblemer, særlig for nyere begivenheter. Etter hvert mistes evnen til å fremkalle tidligere hendelser. Språkproblemer kan være et tidlig symptom, hvor pasientene har vanskeligheter med å finne riktig ord. De kan også ha nedsatt visuell oppmerksomhet og tolkningsproblemer av visuell informasjon. Eksekutive vansker, visuospatiale vansker og sensorisk afasi kommer hos mange sent i forløpet. Noen utvikler visuelle hallusinasjoner, f.eks. syner i form av ukjente inntrengere. Etter hvert kommer også atferdsproblemer som blant annet vandring, raserianfall og andre personlighetsforandringer. Depresjon er vanlig forekommende i alle faser av AD.

De vanligste symptomer ved Alzheimers demens	
1. Hukommelsesproblemer	6. Hallusinasjoner
2. Konsentrasjonsvansker	7. Vandring
3. Språkvansker	8. Apati
4. Nedsatt visuell oppmerksomhet	9. Personlighetsforandringer
5. Nedsatt evne til å tolke visuell informasjon	10. Orienteringsproblemer

Figur 2: De vanligste symptomer ved AD

Alzheimers sykdom utvikler seg langsomt og gradvis. Mer enn 95 % av pasientene som har AD er over 65 år. Forløpet til AD kan deles inn i tre faser: 1) Første fase: består av hukommelsesforstyrrelser, nedsatt spontanitet, benevningsvansker og lettere visuospatiale forstyrrelser, 2) andre fase: mer uttalte språkvansker og visuospatiale problemer vansker med å klare seg uten hjelp, 3) Tredje fase: fysiske og motoriske svekkelser er framtreddende, ofte ses urinkontinens. AD-pasienter er også utsatt for komplikasjoner som økt risiko for infeksjoner, aspirasjon, fall og lårhalsbrudd og delirium. En vanlig dødsårsak er pneumoni. **(9)**

På et eller annet tidspunkt forekommer atferdsproblemer, depresjon eller psykose hos de fleste. De vil også etterhvert få problemer med å klare enkle oppgaver uten hjelp. En studie har vist at forventet levetid etter demensdiagnosen er 4,5 år, mens en annen studie kom frem til at forventet levetid er 4,2 år for menn og 5,7 år for kvinner etter at de har fått AD-diagnosen. **(9)**

Per idag finnes det ingen helbredende behandling for AD, bare symptomlindrende.

Vaskulær kognitiv svikt (VCI, Vascular Cognitive Impairment)

Begrepet vaskulær kognitiv svikt omfatter både MCI og vaskulær demens (VaD), og skyldes som regel vaskulær sykdom og da som oftest vaskulære forandringer cerebralt. VaD er den nest hyppigste formen for demens. Både demens av Alzheimers type og vaskulær demens har mange av de samme risikofaktorene. Hos de eldste kan det være vanskelig å skille mellom AD og VaD, og dessuten kan vaskulær demens trigge utvikling av AD og omvendt. Studier har vist varierende grad av assosiasjon til risikofaktorer som fedme, dyslipidemi, hypertensjon, diabetes og insulinresistens. Noen studier har vist en sammenheng, mens andre studier ikke har det, noe som kan forklares av forskjeller i kontrollgruppene. (10)

Vaskulær demens kan skyldes både storkarsykdom, småkarssykdom i hjernen, etter hypoperfusjonsskade og etter blødninger. Derfor er etiologien ved vaskulær demens preget av flere ulike vaskulære sykdommer:

Klassifisering av vaskulær demens	
1. Infarkt:	Kan skyldes emboli, trombose, lakunær infarkt, hypoksi, hypoglykemi eller iskemi. I økende grad blir mikroinfarkter identifisert på MRI hos pasienter med demens
2. Leukarrose:	Kalles også for subkortikal leukoencephalopathi som er en sykdom i hvit substans
3. Blødning:	Enten stor parenkymal blødning eller multiple småblødninger
4. Komorbiditet med Alzheimers sykdom:	Selv om AD ikke er klassifisert som en vaskulær sykdom, er det flere vaskulære risikofaktorer for utvikling av AD

Figur 3: Etiologi ved vaskulær demens (11)

De kliniske manifestasjonene hos VaD-pasienter er ulike. Man skiller særlig mellom to kliniske bilder. Disse er preget av om patologien sitter kortikalt eller subkortikalt. Ved kortikal affeksjon ser man symptomer som apati, afasi, apraksi, agnosi, hemineglekt og anterograd amnesi. Hos pasienter som har forandringer subkortikalt ser man ofte gradvis progresjon, emosjonelle forandringer, pseudobulbære utfall og eventuell pyramideaffeksjon. (10)

Blandingsdemens

I mange tilfeller har en pasient symptomer forenlig med både AD og VaD, og dette kaller man for blandingsdemens. Denne demens-formen blir diagnostisert i økende grad jo eldre pasienten er. Obduksjoner har vist seg at 34-50 % av pasientene med Alzheimers sykdom også hadde vaskulær patologi, mens det ble funnet AD-patologi hos en tredjedel av VaD-pasientene. **(10)** I tillegg har demens av Alzheimers type og vaskulær demens noe av den samme etiologi og patogenese, flere av de samme risikofaktorer og de kan påvirke hverandres forløp. ApoE4-allelet er assosiert med både demens av Alzheimers type og kardiovaskulær sykdom, men det er fortsatt uklart hvilken grad genet har å si for VaD. **(10)**

Frontotemporal demens (FTLD)

Denne demensformen skyldes patologiske forandringer i frontal- og temporallappen, og det finnes mange ulike former for FTLD. I aldergruppen under 50 år er frontotemporal demens den hyppigste formen. Totalt er dette den fjerde hyppigste demensform. Det finnes ulike angivelser av forekomst, men beregninger fra ulike studier i Europa og USA viser forekomst med 4-5 tilfeller per 100 000 før fylte 65 år. Symptomene debuterer med endringer i personlighet, adferd eller språk. I mange av tilfellene er årsaken genetisk og sykdommen starter vanligvis før 60 års alder. FTLD er i sjeldne tilfeller kombinert med sykdommen amyotrofisk lateral sklerose (ALS). Oftest fremkommer da symptomene på FTLD først i sykdomsforløpet og etter hvert utvikles motoriske symptomer. **(13)**

Lewylegeme demens

Denne tilstanden utgjør 15-20 % av demenstilfellene og er karakterisert av fluktuerende konfusjon, synshallusinasjoner, parkinsonisme og overfølsomhet for nevroleptika. Disse pasientene har ofte bedre effekt av kolinesterasehemmere på de psykotiske symptomene, men ikke på de kognitive. Man ser en overhyppighet av denne tilstanden hos menn. Postmortem studier viser at ca. 40 % av AD-pasienter også har patologiske forandringer forenlig med lewy-legeme demens. **(14)**

Lewy-legemene består av ulike proteiner hvor alfa-synuklein antas å være hovedkomponenten. Man ser også en større cholinerg svikt hos disse pasientene enn hos Alzheimer-pasienter, og det kan påvises redusert opptak av dopamin presynaptisk i striatum ved DAT-SPECT undersøkelse. Disse pasientene har ofte også parkinsonistiske trekk som akinesi og rigiditet. **(4)**

Man skiller mellom lewylegeme demens og Parkinsons sykdom med demens. Begge gruppene har flere av de samme symptomene. Pasienter med lewylegeme demens vil utvikle kognitiv svikt først og parkinsonistiske trekk senere, mens ved parkinsons sykdom med demens vil man utvikle kognitiv svikt først lengre ut i sykdomsforløpet. Begge sykdommene er alfasynnuclinopater. **(15)**

Andre demensformer

Andre årsaker til demens er for eksempel normaltrykkshydrocephalus, AIDS, langvarig alkoholforbruk, hjerneskader, svulster og sekvele etter infeksjoner.

Forebygging av demens

Det er blitt forsket en del angående faktorer som kan forebygge AD og VaD.

Antioksidanter og vitaminer

Siden man tenker seg at oksidativ stress er en del av patogenesen til Alzheimers sykdom har man vært interessert i rollen til antioksidanter som vitamin E, vitamin C og beta-karotene. Noen studier tyder på at vitamin E kan ha en rolle i behandlingen av AD, men at den ikke kan brukes til å forhindre utviklingen av tilstanden. Det er likevel ingen overbevisende data enda som tyder på at inntak av antioksidanter kan forebygge demens. Samme gjelder for supplement av D-vitamin og omega-3-fettsyrer. **(16)**

Kosthold

Det er ingen holdepunkter for at man kan forebygge demens ved å regulere kostholdet. Derimot viser det seg at de vanlige livsstilsrådene man gir for forebygging av flere sykdommer også gjelder for demens, som for eksempel å holde et sunt kosthold med lavt nivå av mettet fett og rikt på frukt og grønnsaker. **(16)**

Fysisk-, mental- og sosial aktivitet

Det er mange studier som har kommet fremt til at fysisk-, mental- og sosial aktivitet er noe av det viktigste for å opprettholde den kognitive funksjonen. Nesten alle disse er observasjonsstudier som kan inneholde metodologiske feilkilder og som dermed kan skjule den virkelige sammenhengen mellom aktivitetsnivå og demens. Man vet enda ikke hvordan disse virker positivt på den kognitive funksjonen, men man har tenkt seg noen hypoteser: 1) mental aktivitet, læring og sosial interaksjon aktiverer plastisitet i hjernen og fremmer dannelse av synapser og flere nerver. 2) Den vaskulære hypotesen går ut på at sosial-, mental- og fysisk aktivitet reduserer forekomsten av demens gjennom reduksjon av kardiovaskulære sykdom og slag. 3) Stresshypotesen går ut på at aktive individer er mindre stresset og har en mer positiv emosjonell status. Økt stressnivå kan føre til høye nivåer av kortisol, noe som igjen kan forårsake atrofi av hippocampus og dermed kognitiv svikt. **(16)**

Utdanning

Høy utdanning er også assosiert med lavere forekomst av AD. Man tror ikke at utdanning beskytter mot utvikling av AD-patologi, men at den kognitive funksjonen påvirkes mindre av en eventuell slik patologi. **(16)**

Fakta om diabetes mellitus

Definisjon

«Diabetes mellitus er en kronisk stoffskiftesykdom med høy blodglukose og andre metabolske forstyrrelser som skyldes absolutt eller relativ insulinmangel, ofte sammen med nedsatt insulinvirkning (insulinresistens)» (17)

Den viktigste inndelingen av diabetes mellitus er type 1 og type 2. Det finnes også andre typer diabetes som monogen diabetes, sykdommer i pankreas, endokrinopatier, effekter av legemidler og svangerskapsdiabetes, men som jeg ikke skal omtale nærmere i denne artikkelen. Diagnosen diabetes mellitus stilles ved $HbA1c \geq 6,5\%$, eventuelt ved fastende plasmaglukose $\geq 7,0$ mmol/L eller eventuelt ved 2t glukosetoleransetest $> 11,1$ mmol/L.

Risikofaktorer/årsak

Diabetes type 2 er særlig forbundet med den økte forekomsten av fedme. Pasienter med $BMI > 30$ kg/m² har ti ganger økt risiko for å utvikle diabetes type 2. Risikofaktorer for diabetes type 2 er blant annet metabolsk syndrom, røyking, fedme, familiehistorie, spesifikke etniske grupper, kvinne og tilstander med insulinresistens. Metabolsk syndrom er et begrep som omfatter en opphopning av risikofaktorer for hjertekar sykdom. Det finnes ulike definisjoner av dette syndromet. WHO definerer begrepet som følgende (18):

Nedsatt glukosetoleranse, diabetes eller økt insulinresistens i tillegg til to eller flere av følgende tilstander:
1. Hypertensjon (blodtrykk $\geq 140/90$)
2. Dyslipidemi; triglyserider $\geq 1,7$ mmol/L, HDL-kolesterol $< 0,9$ mmol/L hos menn, $< 1,0$ mmol/L hos kvinner
3. Overvekt med sentral adipositas; midje/hofteratio $> 0,9$ hos menn og $> 0,85$ for kvinner og/eller $BMI > 30$ kg/m ²
4. Mikroalbuminuri/albuminuri

Figur 4: Definisjon av metabolsk syndrom

Det viser seg at bare personer som er genetisk disponert med enkelte HLA-varianter for insulinresistens og redusert betacellefunksjon utvikler diabetes type 2.

Nedsatt glukosetoleranse

Forut for utvikling av diabetes mellitus type 2 er det en periode med nedsatt glukosetoleranse. Dette er en tilstand hvor kroppen ikke omsetter glukose på normal måte. Ofte er de fastende blodsukkerverdiene normale eller bare lett forhøyet mens de postprandiale verdiene er forhøyet. Diagnosen nedsatt glukosetoleranse stilles ved å utføre en glukosebelastningstest som er en undersøkelse som viser kroppens evne til å omsette sukker. Det går ut på at man først måler fastende blodglukose og deretter en ny måling 2 timer etter inntak av 75 g glukose. Ifølge Helsedirektoratet er nedsatt glukosetoleranse når fastende blodglukose er $< 7,0$ mmol/l og når blodglukosen måles til $> 7,8$ og $< 11,1$ mmol/l 2 timer etter inntak av 75 g glukose. Personer med nedsatt glukosetoleranse er også utsatt for kardiovaskulær sykdom og for tidlig død i likhet med personer med diabetes. Ca. 1/3 av personene med nedsatt glukosetoleranse vil i løpet av 10 år utvikle type 2 diabetes. Risikoen for dette er større jo høyere to-timers verdiene er ved en glukosetoleransetest. Omlegging av livsstil, som for eksempel kostholdsomlegging og økt fysisk aktivitet, kan forhindre eller forsinke utviklingen av type 2-diabetes hos personer med nedsatt glukosetoleranse. **(18)**

Forekomst

Man kjenner ikke det totale antallet personer med diabetes i Norge i dag. Tall fra reseptregistret viser at ca. 135 000 under 80 år brukte medisiner mot diabetes, enten insulin, tabletter eller andre legemidler i 2011. De 135 000 omfatter både diabetes type 1 og 2. Når man tar med aldersgruppen som er 80 år og eldre, viser Reseptregistret at antall legemiddelbrukere er på 156 000. I tillegg kommer legemiddelbrukere i sykehus og sykehjem som ikke registreres i Reseptregistret. **(37)** En studie i Nord-Trøndelag viste prevalens av diabetes type 2 på 5 % hos menn, 3,5 - 4 % hos kvinner og at den økte med økende alder. I aldersgruppen 70-79 år er prevalensen på 8 %. Prevalensen er blitt tredoblet de siste 30 årene, noe som skyldes at befolkningen blir eldre, mindre fysisk aktive og mer overvektig. **(19)** Diabetes type 1 utgjør 5-10 % av alle tilfeller med diabetes. I 2008 var det ca. 25000 pasienter med type 1 diabetes i Norge. **(12)**

Patogenese

Diabetes type 1 er en T-cellemediert autoimmunsykdom som fører til ødeleggelse av betacellene over tid. Symptomene på diabetes forekommer først når 70-90 % av betacellene har mistet funksjonen sin. En tredjedel av de som utvikler type 1 diabetes er genetisk disponert for sykdommen. Arvegangen er polygenetisk. Miljøfaktorer har også en viktig rolle i sykdomsutviklingen. Det finnes blant annet hypoteser om at barn som har vært lite utsatt for

mikroorganismer kan ha mindre utviklet immunsystem og dermed har økt risiko for utvikling av autoimmune sykdommer. Annen hypotese er at noen virusinfeksjoner kan endre på betacellene i pancreas. **(20)**

Patogenesen til diabetes type 2 er komplisert. Både arv og miljø har en betydning for utvikling av sykdommen, og det kan dermed være vanskelig å identifisere årsaken til sykdomsutviklingen hos den enkelte. Pasientene kan både ha varierende grad av insulinresistens og mangel på insulin. Ved diagnosetidspunkt hos type 2 diabetikere ser man ofte at 50 % av betacellefunksjonen er redusert. **(20)**

Med økt insulinresistens mener vi et redusert insulinmediert glukoseopptak i perifert vev, spesielt i muskulatur. Hovedårsaken til insulinresistens er ukjent. En årsak kan være økt mengde sentralt intraabdominal fettvev som frigjør store mengder med frie fettsyrer. Disse fettsyrene kan konkurrere med glukose som energikilde for perifert vev og dermed forårsake insulinresistens. Fettvev kan i tillegg frigjøre en del hormoner kalt adipokiner. Disse kan endre virkningen av insulin på perifere reseptorer. Kosthold rikt på karbohydrater og fettriikt måltid er derfor med på å indusere insulinresistens. **(20)**

Forhøyet blodglukose kan føre til nonenzymatisk glykosylering av lipider og proteiner og dannelse av advanced glycation end products (AGEs). Flere studier har beskrevet AGE og dens funksjoner. AGEs binder seg til deres reseptorer (RAGEs) på plasmamembranen og er med på utviklingen av sykdommer som AD og blant annet andre komplikasjoner til diabetes. En studie beskriver esRAGE som er en isoform av RAGE og finnes først og fremst i sirkulasjonen. Den har en beskyttende faktor overfor cellene ved at den fanger opp ekstracellulær AGE. Studien viste at esRAGEs muligens kunne være en beskyttende faktor mot dyslipidemi, atherosklerose og MCI hos diabetes type 2 pasienter. **(21) (22)**

Pasienter med diabetes mellitus vil over tid utvikle komplikasjoner som følge av sykdommen sin, særlig ved langvarig hyperglykemi. De vanligste mikrovaskulære komplikasjoner er retinopati, nevropati og nefropati, mens de makrovaskulære komplikasjonene rammer koronare, perifere og cerebrale årer.

Behandling/forebygging

Behandlingen av diabetes type 1 er insulin. Type 2 diabetes behandles vanligvis i starten med endringer i livsstil som vektreduksjon, økt fysisk aktivitet og kostregulering. Ved mangel på effekt, supplerer man behandlingen med antidiabetika og i noen tilfeller insulin. Det er viktig å identifisere risikopersoner og intervensere på flere risikofaktorer for å redusere den økte

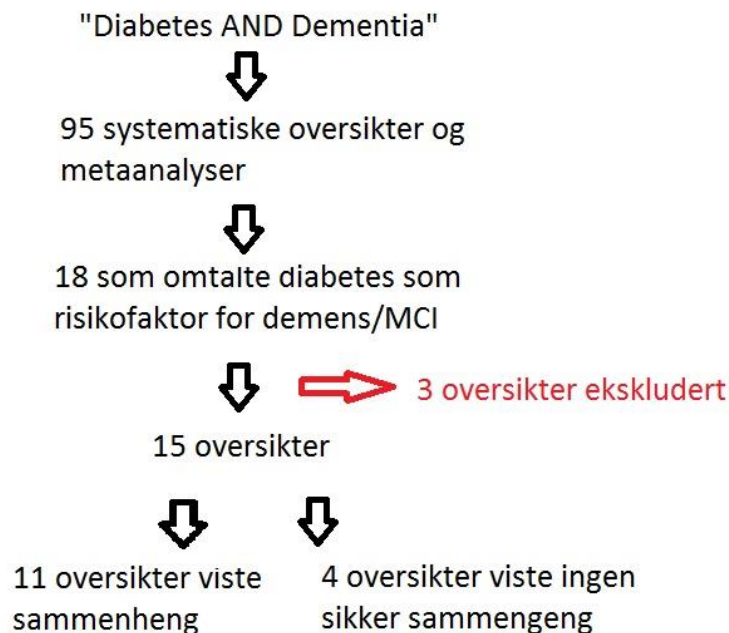
sykeligheten og dødeligheten hos personer med metabolsk syndrom. Flere av pasientene har komorbide sykdommer som hypertensjon og hyperkolesterolemi som er med på å øke risikoen for kardiovaskulær sykdom.

Resultater, en systematisk gjennomgang av artikler

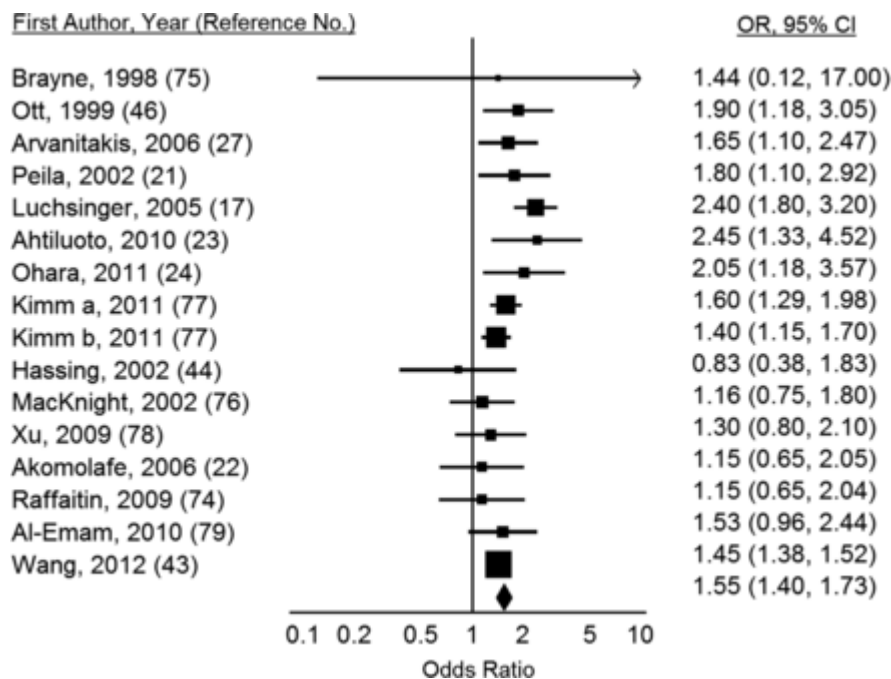
Sammenheng mellom diabetes og demens

Jeg begynte med å se på om diabetes er en risikofaktor for demenssykdommer, og hvilke holdepunkter det eventuelt finnes for dette. Søk i Pubmed med søkeordene «diabetes AND dementia» gav et resultat på 95 systematiske oversikter og metaanalyser. Etter en kort gjennomgang ekskluderte jeg oversiktene som var irrelevante. Disse var oversikter som vurderte andre sammenhenger enn problemstillingen min. 18 oversikter var relevante i forhold til problemstillingen. Av disse 18 artiklene var det tre av oversiktene som bare hadde abstrakt uten fulltekst, og disse ble ekskludert.

Av disse 15 systematiske oversiktene og metaanalysene var det 11 som konkluderte med at det er evidens for at diabetes mellitus er en risikofaktor for demenssykdommer. De resterende 4 artiklene konkluderte med at det ikke var mulig å slutte en sikker konklusjon vedrørende en sammenheng. Flere av artiklene vurderte ikke bare sammenhengen mellom diabetes mellitus og demenssykdommer, men også sammenhengen mellom diabetes og MCI, i tillegg til demens.



En av de nyeste systematiske oversiktene, av Vagelatos og Eslick, ble epublisert i januar 2013. De fant 15 epidemiologiske studier, hvorav 14 viste positiv assosiasjon med diabetes mellitus type 2. 9 av studiene som viste sammenheng var statistisk signifikante.

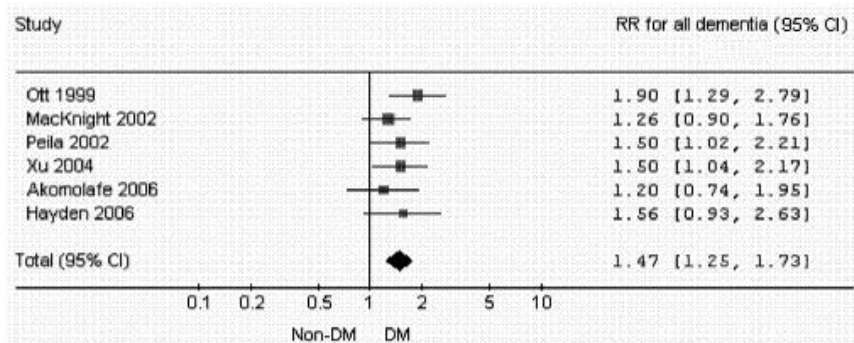


Figur 5: Effekt av diabetes type 2 på utvikling av AD, metaanalysen er hentet fra artikkelen til Vagelatos og Eslick (23)

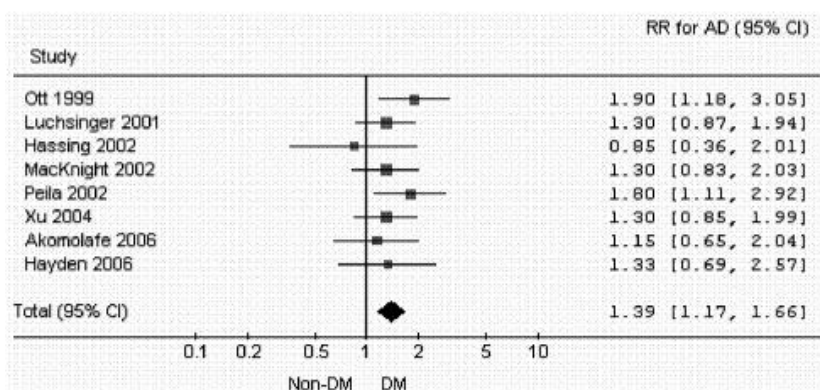
Inklusjonskriterier for studiene i oversikten til Vagelatos og Eslick var at de skulle være longitudinelle kohortstudier. Dersom en studiepopulasjon ble gjengitt i flere publikasjoner, ble den nyeste publikasjonen brukt. OR for å utvikle AD ble beregnet til 1,57 med 95 % KI på 1,41- 1,75. Den ene studien som viste negativ assosiasjon var en kohortstudie fra Sverige som hadde få deltakere med type 2 diabetes, noe som kan være årsaken til at det ikke ble funnet noe sammenheng.

Flere av de inkluderte systematiske oversiktene og metaanalysene bekrefter funnene til Vagelatos og Eslick. En annen studie undersøkte hvilken rolle diabetes type 2 har på forskjellige tilstander som blant annet demens. Bare studiene som oppfylte visse kriterier ble inkludert i metaanalysen. Studiene viste at diabetes mellitus type var assosiert med reduksjon i kognitiv funksjon. Selv om studiene hadde justert for kardiovaskulære faktorer, var det ikke alle studiene som hadde kontrollert for depressive symptomer eller bruk av medikamenter. Det var åtte studier som fylte inklusjonskriteriene, men to av studiene hadde ikke beregnet relativ risiko generelt for demenssykdommer. Av figuren under ser vi at de fleste studiene viste at diabetes type 2 øker risikoen både for alle typer av demenssykdommer, AD og VaD. Av åtte studier var det fem som viste høyere risiko for AD, men funnene var ikke-signifikante. To av de åtte studiene viste signifikant høyere risiko.

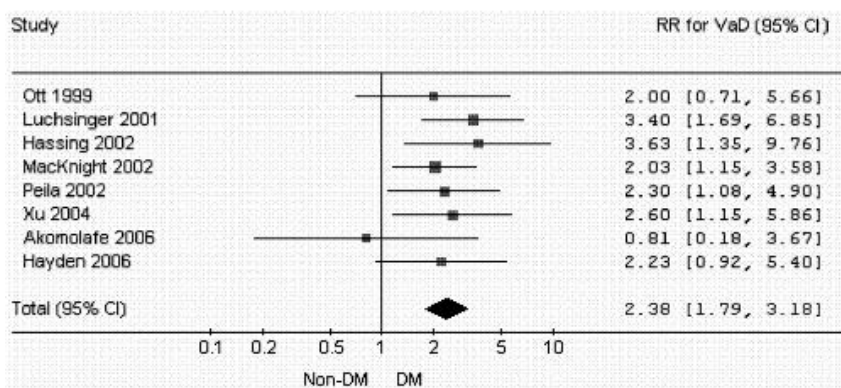
A



B



C



Figur 6: Risikoen for utvikling av alle demens-typer, AD og VaD. Metaanalysene er hentet fra artikkelen til Feng-Ping Lu og medarbeiderne. (24)

Studien av Hassing fra Sverige viste ingen sikker sammenheng mellom AD og diabetes. Dette var den samme studien som hos Vagelatos og Eslick viste ingen assosiasjon mellom diabetes type 2 og AD. I denne artikkelen diskuteres at funnet kan skyldes den høye gjennomsnittsalderen i studiepopulasjonen (83 år), fordi eldre kan ha flere ulike risikofaktorer for utvikling av AD. Alle seks studiene viste en økt risiko for alle demenstyper, selv om ikke alle var signifikante. Assosiasjonen mellom diabetes type 2 og VaD var i denne metaanalysen konsistent. Seks av åtte studier viste signifikant høyere risiko for utvikling av VaD. (24)

I motsetning til Vagelatos og Eslick som bare vurderte sammenhengen mellom diabetes type 2 og AD, er det publisert noen oversiktsartikler som også har undersøkt sammenhengen med vaskulær demens og MCI. En av disse artiklene inkluderte 19 studier som var publisert i tidsrommet 1966-2010. Inklusjonskriteriene var 1) kohortstudie på populasjonsnivå (ikke sykehusbasert), 2) longitudinell studie, 3) insidensen av AD, VD, MCI eller annen demenssykdom kunne sammenliknes mellom pasienter med og uten diabetes, 4) at pasienter med MCI eller demens ved studiestart ble ekskludert, 5) demens og MCI ble definert ut fra velkjente kriterier og at 6) diabetes ble diagnostisert ut fra kjente kriterier. Metaanalysen konkluderte med at diabetikere hadde dobbel så stor risiko for å utvikle VaD (RR: 2,49 med 95 % KI 2,09-2,97) enn ikke-diabetikere og at den relative risikoen for AD, MCI og en hvilken som helst demenssykdom var på 1,46 [95 % KI 1,20-1,77], 1,21 [95 % KI 1,0-1,45] og 1,51 [95 % KI 1,31-1,74]. **(25)**

En av de systematiske oversiktene vurderte vaskulære faktorer og diabetes som mulige risikofaktorer for demens, og hvilken av disse risikofaktorene som hadde størst betydning. I tillegg til diabetes mellitus var de andre risikofaktorene hypertensjon, dyslipidemi og fedme. Oversikten konkluderte med at risikoen for demens varierer med hvilken alder en blir utsatt for eksponering av risikofaktoren og varigheten av eksponeringen. Risikoen for demens var høyere når eksponeringen ble målt midt i livet (45-65 år) og hadde en lengre oppfølgingstid enn når den ble målt senere i livet (over 65 år), unntatt for diabetes. Midt i livet var hypertensjon viktigste risikofaktor for demens, mens diabetes var den viktigste risikofaktoren sent i livet. **(26)**

Blom og medarbeiderne publiserte en systematisk oversikt i 2013 som vurderte hvilken betydning vaskulære risikofaktorer har for den kognitive funksjon, blant annet diabetes mellitus. Etter søk i fire databaser (Embase, Pubmed, Cockrane og PsychInfo) ble 1779 studier identifisert, mens 20 av disse ble inkludert. Inklusjonskriteriene var 1) originalstudie, 2) studiepopulasjonen inkluderte pasienter diagnostisert med demens, 3) at studien viste kognitive funksjon/ forløp og progresjonen av demens, 4) evaluerte vaskulære risikofaktorer som HT, hyperkolesterolemi, diabetes mellitus, vekt/BMI/røyking, 5) at de hadde en eller flere kognitive test som resultat og 6) at studien var publisert på engelsk eller tysk. 13 av de inkluderte studiene omtalte diabetes som risikofaktor. 5 av disse viste at diabetes var assosiert med kognitiv svikt. To av studiene viste at pasienter med både diabetes og demens har en raskere utvikling av demenssykdommen sin. Seks av de 13 studiene fant ingen signifikant sammenheng mellom diabetes og demens. På grunn av disse varierende funnene, konkluderte forfatterne med at effekten av diabetes på kognitiv funksjon ikke var konklusiv. **(27)**

Daviglus og medarbeiderne konkluderer også med at det ikke finnes nok evidens for å trekke sikker konklusjon om sammenhengen mellom diabetes og demens. Selv om det er flere systematiske oversikter som har vist en positiv assosiasjon, er resultatene fra enkeltstudiene

varierende. Sammenhengen mellom diabetes midt i livet og utvikling av demens var ikke overbevisende, mens sammenhengen mellom diabetes sent i livet og utvikling av demens var mer konsistent. **(28)**

Purnell og medarbeiderne har utgitt en oversikt over hvilken rolle kardiovaskulære risikofaktorer har for utviklingen av AD. De kommer frem til at risikofaktorer som HT og diabetes mellitus ikke var signifikant assosiert med AD. Ulempene med denne studien er at de bare inkluderte studier som var publisert i årene 2000-2007 etter søk i Pubmed for å få med seg de nyeste publikasjonene. I motsetning til andre metaanalyser som vanligvis bare tar med seg en av publikasjonene fra en studie, inkluderte Purnell et al flere av publikasjonene for å vise den brede variasjonen i resultater fra en og samme studie. Noen studier er nemlig blitt publisert flere ganger. For eksempel har de i én publikasjon vurdert diabetes som risikofaktor for demens, mens de i en annen publikasjon har sett på både diabetes og hypertensjon som risikofaktorer for demensutvikling. Selv om flere av studiene viste at diabetes ikke var en signifikant risikofaktor, er det noen studier som har vist at det er en interaksjon mellom diabetes, HT og demens, og at denne interaksjonen øker risikoen for AD dramatisk. Resultatet av dette viser hvordan interaksjoner mellom flere risikofaktorer er med på å modifisere risikoen for AD. **(29)**

Den fjerde oversikten, av De la Monte og Wants, konkluderer med at vi ikke har nok holdepunkter for å fastslå at diabetes er en risikofaktor for AD. De argumenterer for dette med å nevne flere av svakhetene ved studiene som er utført. **(30)**

Utenom de systematiske oversiktene jeg har inkludert i denne artikkelen, fant jeg noen enkeltstudier som har sett på om høy blodglukose alene er en risikofaktor for demens. En av disse var «The Adult Changes Thought (ACT)» som undersøkte om høyt glukosenivå alene var en risikofaktor for demens hos personer uten diagnostisert diabetes. I motsetning til andre studier som først og fremst har tatt for seg sammenhengen mellom diabetes og demens eller sammenhengen mellom HbA1c eller postprandial glukose og demens, har man i denne studien vært interessert i om høyt blodsukker over lengre tid kan ha noe påvirkning på den kognitive funksjonen. Deltakerne ble tilfeldig valgt fra Group Health, som er en helseorganisasjon i USA. 839 menn og 1228 kvinner ble inkludert i studien og gjennomsnittsalderen på deltakerne var 76 år. I denne populasjonen hadde 232 diabetes og 1835 hadde ikke diabetes. De som utviklet demens ble identifisert ved hjelp av et screeningbatteri for måling av kognitiv funksjon med en skåringsmulighet fra 0 til 100. De som hadde en score under 85 måtte gjennomgå videre undersøkelse. Man hadde målinger som fastende blodglukose, tilfeldig målt blodglukose og glykolisert hemoglobin lagret som laboratedata. På grunnlag av hvilke pasienter som ble behandlet med antidiabetika ble personene med diabetes identifisert. Studien viste at et høyt glukosenivå økte risikoen for

demens både hos personer med og uten diabetes. Forfatterne observerte at jo høyere glukosenivået var, desto økte risikoen for demens. (31)

Sammenheng mellom diabetes og MCI

Søk med søkeordene «Diabetes og MCI» i Pubmed av systematiske oversikter og metaanalyser ga et resultat på åtte artikler. Det var en av disse som var aktuell for min problemstilling. Dette var en av artiklene som også vurderte sammenhengen mellom diabetes og demens og er omtalt tidligere. (25)

Patogenesen for utvikling av kognitiv svikt hos diabetikere

Flere studier har prøvd å forklare hvordan diabetes forårsaker utviklingen av demens. Ved bruk av søkeordene «diabetes AND dementia AND pathogenesis» fikk jeg opp 46 systematiske oversikter og metaanalyser. Av disse var det bare fire artikler som omtalte patogenesen og som dermed var relevante.

Det er kjent at risikofaktorer som HT, røyking og diabetes mellitus er med på utvikling av vaskulær sykdom, også i hjernen. Vaskulære endringene omfatter atherosklerose, lesjoner i hvit substans, mikroinfarkter og mikroblødninger. Man tenker seg at atherosklerose induserer cerebral hypoperfusjon, noe som igjen trigger avleiring av beta-amyloid. Studier som har vurdert funn ved autopsier og bilder av hjernen har hypoteser om at diabetes og hyperinsulinemi kan lede til atrofi av hjernen og plakkdannelse, men det finnes ikke god nok evidens enda for at diabetes har en rolle i dannelse amyloide plakk og neurofibrillære tauproteiner. Hos eldre kan både vaskulær og degenerativ patologi utvikle parallelt og bidra til utviklingen av kognitiv svikt. (32) Vi får en type blandingspatologi hvor vaskulære endringene og nevrodegenerasjon samvirker.

Nelson et al. har publisert en systematisk oversikt over cerebral nevropatologi som skyldes type 2 diabetes basert på nye og tidligere studier om cerebrovaskulær histopatologi hos diabetikere. De omtaler blant annet Van Harten et al (2006) som har publisert en metaanalyse ved å analysere 46 studier med MRI/CT. Ifølge denne metaanalysen ble tre forandringer hos diabetikere beskrevet:

- 1) Lesjoner i hvit substans: bare noen viste korrelasjon mellom diabetes type 2 og lesjonene. Kohortstudier som vurderte flere risikofaktorer i tillegg til diabetes, viste en svakere sammenheng mellom lesjonene og diabetes type 2.
- 2) Lakunære infarkter: det var en signifikant sammenheng mellom lakunære infarkter og diabetes type 2.

- 3) Kortikal atrofi: ni av 10 studier i metaanalysen viste positiv korrelasjon mellom diabetes type 2 og atrofi av korteks.

Nelson et al. konkluderer med at selv om det finnes holdepunkter for at det er forandringer i hjernen hos diabetikere, kan man ikke beskrive disse forandringene i detaljer siden det foreløpig er for få studier som har utført en histopatologisk undersøkelse av hjernen hos diabetikere. **(33)**

Biessels et al studerte også for neuropatologiske forandringer hos diabetikere. I motsetning til Nelson et al. går de nærmere inn på bakenforliggende mekanismer for hvordan forandringene i hjernen oppstår. Forfatterne mente at hyperglykemi over lang tid har en toksisk effekt med dannelse av reaktive stoffer og AGE, som både affiserer hjernevevet direkte, men også fører til mikrovaskulære forandringer som igjen kan føre til de samme forandringene som Nelson et al. beskriver. Hyperinsulinemi er også identifisert som en risikofaktor for kognitiv svikt og demens. Noe av dette kan forklares av den vasoaktive rollen til insulin. Insulin transporteres aktivt over blod-hjerne-barrieren, og insulinreseptorer er distribuert overalt i hjernen, med overvekt i hippocampus og korteks. Aldring er assosiert med forandringer i insulin og insulinreseptorer i hjernen, men det er også observert i autopsier at aktiveringen av insulinreseptorer i hjernen hos AD-pasienter var svekket. Forandringer i insulin og glukose-homeostasen påvirker dessuten også amyloidmetabolismen og dannelse av AGE. **(34)**

En annen studie undersøkte om det var en sammenheng mellom forandringer i funksjonen til insulin liknende vekstfaktor type 1 (IGF-1) og type 2 (IGF-2) og utviklingen av AD. IGF-1 har en rolle i veksten av nerver, differensiering, synapsedannelse og de er også med på å regulere overlevelsen av oligodendrocytter og av myelinisering. De fant evidens for at noe av årsaken til AD kan være insulinresistens i hjernen. Men de fant ingen holdepunkter i litteraturen for at insulin resistensen i CNS var en lokal sykdomsprosess eller en komplikasjon eller forlengelse av perifer insulinresistens (eks: kronisk hyperglykemi, hyperinsulinemi og type 2 diabetes). **(35)**

Kan demens forebygges ved å behandle diabetes?

Dersom diabetes mellitus øker risikoen for demens, er det interessant om det er mulig å forebygge demens ved intervensjon av diabetes. Søk i pubmed med søkeordene «diabetes AND dementia AND prevention» ga et resultat på 25 artikler. Seks av artiklene var relevante. En av disse artiklene måtte ekskluderes fordi artikkelen var på tysk. Alle oversiktene konkluderte med at det ikke fantes holdepunkter for at man kunne forhindre utvikling av demens ved å behandle diabetes eller andre risikofaktorer. Dette skyldtes hovedsakelig at det ikke er blitt utført gode nok studier. Nevnte feilkilder var for kort tidsrom med intervensjon og studier som har vist en svak sammenheng mellom risikofaktorene og utviklingen av demens.

Cochrane-gruppen har utført et omfattende arbeid hvor de har oppsummert effekten av å behandle diabetes type 2 på utviklingen av kognitiv svikt og demens. Studiene som ble inkludert var randomiserte studier hvor ulike behandlingstyper for diabetes type 2 ble sammenliknet og den kognitive funksjon til deltakerne ble målt både i starten og slutten av studien. Ingen av studiene møtte inklusjonskriteriene for en metaanalyse. Cochrane-oversikten konkluderte med at det finnes overbevisende epidemiologisk bevis for at diabetes mellitus er assosiert med kognitiv svikt og demens. Men det er dessverre få randomiserte studier som har sett på behandling av diabetes type 2 med kognitiv funksjon som effekt. Derfor er det ingen holdepunkter i ifølge denne oversikten for å kunne forebygge utvikling av demens ved å behandle diabetes type 2. (35)

Diskusjon

Elleve av 15 systematiske oversikter og metaanalyser viste at diabetes var en risikofaktor for utvikling av kognitiv svikt og demens, mens fire av artiklene hadde svakere holdepunkter for en slik assosiasjon. Selv om konklusjonen var at diabetes er forbundet med økt risiko, er det viktig å merke seg at de inkluderte studiene i disse oversiktene har vist varierende resultater. Ikke alle studiene viste signifikant økt risiko, og noen studier viste ingen sammenheng i det hele tatt. Disse sprikende resultatene skyldes hovedsakelig metodologiske feilkilder. Ikke alle av studiene hadde lang nok oppfølgingstid og heller ikke stor nok populasjon.

Felles for de fire oversiktene som konkluderte med at det ikke var nok holdepunkter for en sammenheng mellom diabetes og demens var at alle oversiktene vurderte flere risikofaktorer for demensutvikling i samme oversikt. Dette kan være en begrensende faktor for hvilke studier som disse oversiktene kan ha inkludert. Faktorer som kan ha bidratt til deres konklusjon om negativ assosiasjon kan være begrenset antall studier som var inkludert og ulike inklusjonskriterier for studiene. En av oversiktene hadde for eksempel bare inkludert studier publisert i årene 2000-2007.

Begrensninger i de inkluderte oversiktene var at i mange av studiene ble diabetes-pasientene identifisert ved selvrapporing eller ved hjelp av medisinalister. Flere av deltakerne kan ha hatt en uoppdaget diabetes mellitus som førte til en underrapporing av antallet med diagnosen diabetes mellitus. Noen studier har vist opptil 30 % underdiagnostisering av diabetes (23). Dette er en stor svakhet ved flere av de utførte studiene hittil. Det kan også være flere som utvikler diabetes underveis i studien, slik at man bør ta flere målinger med jevne mellomrom underveis i studien. Flere studier har brukt oral glukosetoleranse test, som er en teknikk anbefalt av World Health Organization (WHO) til bruk i epidemiologiske studier. Denne teknikken kan likevel være utfordrende i store studier med lang tidsbruk og krever fasting. Selv om selvrapporing er mindre nøyaktig enn målinger av blodglukosen, er det mindre arbeid og enklere å gjennomføre i studier som er basert på store populasjoner.

Mange studier har ulike hypoteser om hvordan diabetes bidrar til utviklingen av demens. De fleste beskriver dannelse av AGE, oksidativ stress, inflammasjon og makrovaskulær- og mikrovaskulær skade som årsak. Hypoglykemiske episoder er også en årsak ved at de danner små infarkter i hjernen. Noen studier har beskrevet forandringer som hvite lesjoner og kortikal atrofi. Studien « The Adult Changes Thought (ACT)» viste at diabetikere som utvikler demens har i større grad multiinfarkter og nevroinflammasjon enn ikke-diabetikere som utvikler demens. Dette er interessant og kan tyde på at patogenesis ved demens kan være annerledes hos diabetikere. Når man leser artiklene får man inntrykk av at en del av utviklingsmekanismene som legges frem fortsatt er hypotetiske. Dette kan skyldes at patogenesis til demens er komplisert. Diabetes forårsaker for eksempel både vaskulære komplikasjoner som igjen kan føre til VaD og insulinresistens som er forbundet med utvikling av AD. Flere av pasientene har derfor symptomer som er forenlig med blandingsdemens.

En av problemstillingene jeg ønsket å se på var hvilken type diabetes som var forbundet med utvikling av demenssykdommer. Det viser seg at de systematiske oversiktene og metaanalysene som jeg har vurdert enten har beskrevet generelt om diabetes mellitus, eller at de har beskrevet spesifikt om diabetes type 2. De fleste oversiktene har sett på diabetes type 2, og viser at det gir en økt risiko for utvikling av demens. Ingen av de inkluderte systematiske oversiktene og metaanalysene har omtalt diabetes type 1.

De fleste studier har sett på diabetes som risikofaktor for utvikling av AD og VaD, mens noen i tillegg har inkludert risikoen for alle demenstyper og MCI. Diabetes øker risikoen for både AD, VaD og MCI ifølge de fleste av studiene. Ingen av litteraturstudiene jeg har lest, har inkludert studier som har sett på andre demensformer.

Det er forsket lite angående forebygging av demens ved å behandle diabetes type 2. Ingen av de systematiske oversiktene eller metaanalysene beskrevet i denne oppgaven, inkludert en oversiktsartikkel av Cochrane, har funnet effekt av å behandle diabetes. Derfor er det fortsatt ukjent i hvilken grad man kan påvirke og forebygge utviklingen av MCI og demens hos diabetespasienter.

I denne artikkelen har jeg bare sett på diabetes mellitus, som er en av flere beskrevne risikofaktorer for utviklingen av demenssykdommer. Selv om man tenker seg at dette øker risikoen for demens, mangler det fortsatt kunnskap om hvilke forandringer diabetes forårsaker i hjernen. Dette er komplisert siden flere faktorer kan bidra til demensutvikling. Det mangler også evidens for om behandling av diabetes mellitus kan være med på å bremse eller forebygge utviklingen av demens. Det er viktig med nye studier som kan avklare dette.

I den nyere tid er det utgitt en del interessante artikler som har tatt for seg for hvilken rolle høy blodglukose alene kan være en risikofaktor for demens. Ingen av de oversiktene jeg inkluderte hadde med seg slike studier, noe som kan skyldes at de ikke oppfylte inklusjonskriteriene.

Konklusjon

De fleste inkluderte systematiske oversiktsartikler og metaanalyser konkluderte med at det finnes holdepunkter for at diabetes (type 2) er en risikofaktor for demens, både AD og VaD. Patofysiologien bak denne sammenhengen er fortsatt ukjent, selv om det finnes flere hypoteser. Til nå finnes det ingen holdepunkter for at demens kan forebygges ved å behandle diabetes.

Referanser

1. «Demens». Helse og omsorgstjenester, helsedirektoratet, oppdatert 07.05.13; publisert 27.11.11. Tilgjengelig fra: <http://helsedirektoratet.no/helse-og-omsorgstjenester/omsorgstjenester/demens/sider/default.aspx>
2. R.C. Petersen. Mild cognitive impairment as a diagnostic entity. *Journal of internal medicine*. 2004; 256(3):183-194.
3. E.M. McDade, R.C. Petersen. Mild cognitive impairment: Epidemiology, pathology, and clinical assessment. UpToDate. Oppdatert 26.04.13.
4. L.Gjerstad, E.Helseth, T.Rootwelt. Nevrologi og nevrokirurgi fra barn til voksen. 5.utgave. Forlaget Vett og Viten; 2010: s. 449,450 og 456.
5. Alzheimer's dementia (epidemiologi). BestPractice.Oppdatert 01.02.13
6. Alzheimer's dementia (patofysiologi). BestPractice.Oppdatert 01.02.13
7. R. Sherwa, N.Kowall. Genetics of Alzheimers disease.UpToDate. Oppdatert 03.09.13
8. De la Torre JC, Stefano GB. Evidence that Alzheimer's disease is a microvascular disorder: the role of constitutive nitric oxide. *Brain Research Reviews*. 2000 des.;34(3):119-36.
9. Alzheimers sykdom. Norsk Elektronisk Legehåndbok. Oppdater 23.09.13
10. Clinton B.Wrigt. Etiology, clinical manifestations, and diagnosis of vascular dementia. UpToDate. Oppdatert 27.06.13
11. Vascular dementia. BestPractice. Oppdatert 02.04.13.
12. Diabetes type 1. Norsk Elektronisk Legehåndbok. Oppdatert 19.06.13.
13. Frontotemporal demens. Norsk Elektronisk Legehåndbok. Oppdatert 03.09.13.
14. Demens med lewylegemer. Norsk Elektronisk Legehåndbok. Oppdatert 20.10.11.
15. A.M.Hake, M.R Farlow. Epidemiology, pathology, and pathogenesis of dementia with Lewy bodies. UpToDate. Oppdatert 29.08.13.
16. D.Press, M.Alexander. Prevention of dementia. UpToDate. Oppdatert 29.08.13.
17. Diabetes mellitus. Norsk legemiddelhandbok. Publisert 21.05.13.

18. Kapittel 7 - Metabolsk syndrom, nedsatt glukosetoleranse, diabetes mellitus og hjerte- og karsykdom. Norsk Elektronisk Legehåndbok. Oppdatert 23.10.08.
19. Diabetes type 2. Norsk Elektronisk Legehåndbok. Oppdatert 30.07.13.
20. N.R. Colledge, B.R.Walker, S.H.Ralston. Davidson's Principles and Practice of Medicine. 21. utgave. Elsevier Limited; 2010: s.800-801 og 802-804
21. G.L.Bakris. Overview of diabetic nephropathy. UpToDate. Oppdatert 27.08.13.
22. Chen G, Cai L et al. Serum level of endogenous secretory receptor for advanced glycation end products and other factors in type 2 diabetic patients with mild cognitive impairment. Diabetes Care. 2011 des;34(12):2586-90.
23. Vagelatos NT, Eslick GD. Type 2 Diabetes as a Risk Factor for Alzheimer's Disease: The Confounders, Interactions, and Neuropathology Associated With This Relationship. Epidemiol Rev. 2013 jan [epublisert].
24. Feng-Ping Lu et al. Diabetes and the Risk of Multi-System Aging Phenotypes: A Systematic Review and Meta-Analysis. PLoS ONE. 2009 jan; 4(1):e4144.
25. Chen G., Huang C. et al. Diabetes as a risk factor for dementia and mild cognitive impairment: a meta-analysis of longitudinal studies. Intern Med. J. 2012 mai;42 (5):484-91.
26. Kloppenborg RP, Van den Berg E et al. Diabetes and other vascular risk factors for dementia: which factor matters most? A systematic review. Eur. J Pharmacol. 2008 mai 6; 585(1):97-108.
27. K.Blom, M.E Emmelot-Vonk. The influence of vascular risk factors on cognitive decline in patients with dementia: A systematic review. Maturitas. 2013 oktober; 76(2):113-17.
28. Daviglus ML., Plassman BL et al. Risk factors and preventive interventions for Alzheimer disease: state of the science. Arch Neurol. 2011 sept.; 68(9):1185-90.
29. Purnell C., Gao S. Et al. Cardiovascular risk factors and incident Alzheimer disease: a systematic review of the literature. Alzheimer Dis. Assoc. Disorder. 2009 jan-mars; 23(1): 1-10.
30. De la Monte, Wands JR. Review of insulin and insulin-like growth factor expression, signaling, and malfunction in the central nervous system: relevance to Alzheimer's disease. J Alzheimers Dis. 2005 feb.; 7(1):45-61.

31. Paul K. Crane et al. Glucose levels and Risk of Dementia. The New England Journal of Medicine. 2013;369:540-48.
32. Qiu C. Preventing Alzheimer's disease by targeting vascular risk factors: hope and gap. J. Alzheimers Dis. 2012;32(3):721-31
33. Nelson PT., Smith CD et al. Human cerebral neuropathology of Type 2 diabetes mellitus. Biochim Biophys Acta. 2009 mai; 1792(5):454-69.
34. Fladd D. Subcortical vascular dementia. Geriatr Nurs. 2005 mars-april;26(2):117-21.
35. J.G Evans, A.A.Sastre. Effect of the treatment of Type II diabetes mellitus on the development of cognitive impairment and dementia. Cochrane Database Syst Rev. 2002;(4):CD003804.
36. M.F. Shadlen, E.B. Larson. Risk factors for dementia. UpToDate. Oppdatert 21.08.13.
37. Fakta og helsestatistikk om diabetes. Folkehelseinstituttet. Oppdatert 21.06.13: publisert 21.06.12.