

# Betydning af hyper- og hypoglykæmi for kognition og udvikling af demens hos patienter med type 2-diabetes

Helena Zander Wodschow, Nicole Jacqueline Jensen, Malin Sofia Desirée Nilsson & Jørgen Rungby

## STATUSARTIKEL

Endokrinologisk  
Afdeling, Bispebjerg  
Hospital

Ugeskr Læger  
2018;180:V08180566

Type 2-diabetes (DM2) er associeret med en tilnærmelsesvis fordoblet risiko for at udvikle demens og en række kognitive forandringer [1-3]. Den eksakte patologiske baggrund for denne association er endnu ikke klarlagt. Cerebral insulinresistens, forekomst af hyper- og hypoglykæmi samt mikrovaskulære forandringer har sammen med al senere progression af neuroinflammation betydning for udviklingen af kognitive forstyrrelser, herunder vaskulær demens og Alzheimers sygdom (AD). DM2 har således en accelererende eller kausal betydning for udviklingen af demens.

I denne artikel afdækkes blodsukkerets betydning for nedsat kognition og udviklingen af demens hos patienter med DM2. Ved nedsat kognition forstås en svækkelse af mentale funktioner såsom hukommelse, koncentration, rumopfattelse, sprogfærdigheder og evnen til problemløsning.

## BAGGRUND - FÆLLES MEKANISMER FOR TYPE 2-DIABETES OG DEMENS

### Insulinresistens og Alzheimers sygdom

AD er karakteriseret ved ophobning af amyloide plaques, hovedsageligt bestående af  $\beta$ -amyloid ( $A\beta$ ) og neurofibrillære knuder dannet af hyperfosforyleret tauprotein [4-6]. Både insulinresistens og hyperinsulinæmi, der er karakteristisk for DM2, kan potentielt fremme taufosforylering og nedsætte  $A\beta$ -clearance med en øget risiko for AD til følge. Perifer insulinresistens er desuden korreleret til nedsat glukoseoptagelse i hjernen, hvilket er et karakteristisk fund ved AD [6], og administration af intranasal insulin medfører en forbedret kognition, der bl.a. er relateret til øget cerebral perfusion [7].

## HOVEDBUDSKABER

- ▶ Insulinresistens og i nogen grad hyperglykæmi er associeret med en øget risiko for udvikling af demens.
- ▶ Inflammation og mikrovaskulære skader er en mulig fælles patologi, der kan forklare den øgede risiko for at der udvikles demens hos patienter med diabetes mellitus-2.

## Vaskulære faktorer og demens

I klinikken overlapper AD og vaskulær demens. Vaskulær demens ses hyppigst på grund af mikroinfarkter i hjernen [4]. Både patienter med demens og patienter med DM2 har en ændret cerebral mikrovaskularisering [6], hvilket har betydning for både kortikal atrofi og nedsat kognition [3, 8-11].

## Dysglykæmi og demens

Retinopati, der er en klassisk mikrovaskulær komplikation i forbindelse med DM2, kan afspejle ændringer i den cerebrale vaskulatur [4] og er i høj grad relateret til hyperglykæmi [11]. Graden af retinopati er associeret med nedsat kognition [4, 5, 12] og kortikal atrofi [11]. I et studie havde patienter med DM2 og samtidig retinopati 42% højere risiko for demens end patienter, der havde DM2 uden retinopati [12].

Hypoglykæmi er også associeret med cerebrale mikrovaskulære komplikationer [13]. Hypoglykæmi øger blodpladeaggregeringen og hæmmer fibrinbalancen [14].

Store glukosesvingninger har tilsyneladende en selvstændig betydning og medfører mere skade på endotelceller end kronisk hyperglykæmi ved at øge det oxidative stress [15].

## Inflammation og oxidativt stress

Øget makrofagaktivitet, ophobning af misfoldede proteiner, øget oxidativt stress og inflammation ses hos både patienter med AD og patienter med DM2 og udgør mulige fælles patologiske mekanismer. Kronisk inflammation er korreleret med udviklingen af nedsat kognition og risikoen for, at der udvikles demens [5, 6].

Der er således flere fællesmekanismer for DM2 og demens. Sammenhængen er opsummeret i **Figur 1**.

## DYSGLYKÆMI

### Hyperglykæmi og kognitiv funktion

Akut moderat hyperglykæmi (10,5 mmol/l) hos patienter med dårligt reguleret DM2 (~ 75 mmol/mol) er ikke forbundet med kognitive forandringer, som euglykæmi (5 mmol/l) er [16]. Andre studier af højere glu-

koseniveauer tyder på, at der er en grænse på ca. 15 mmol/l, over denne værdi medfører akut hyperglykæmi nedsat kognition [16].

DM2 og høje niveauer af glykeret hæmoglobin (HbA<sub>1c</sub>) er associeret med nedsat kognition [7, 9, 11, 13, 17]. Der er i tværsnitstudier bred evidens for, at hyperglykæmi hænger sammen med nedsat kognition. I studiet ACCORD-MIND blev *baseline*-HbA<sub>1c</sub>-niveauerne og resultaterne fra et kognitivt testbatteri sammenholdt. Resultaterne viste en sammenhæng mellem et forhøjet HbA<sub>1c</sub>-niveau og nedsat kognitiv præstation inden for flere domæner [17]. Ligeledes har patienter med DM2 dårligere hukommelse, processeringshastighed og eksekutiv funktion end patienter, der ikke har DM2 [7, 11, 13, 18]. Andre faktorer end hyperglykæmi i sig selv, f.eks. insulinresistens, kan være mekanismer, der medfører nedsat kognition [13, 17].

I longitudinale studier er sammenhængen mindre tydelig. I en analyse af PROSPER og Rotterdamstudiet var højere fasteglukoseniveau associeret med et hurtigere fald i hukommelsestest, men ikke på andre kognitive domæner. Endvidere havde patienter med diabetes ikke en større reduktion i deres kognitive præstation end kontrolpersoner ved followup efter 3-4 år [13]. Et andet studie viste imidlertid mere cerebral atrofi og fald i kognition inden for eksekutiv funktion og hukommelse hos patienter med diabetes end hos personer uden diabetes efter tre års followup [9]. Der er således evidens for, at hyperglykæmi på længere sigt medfører negativ kognition.

### Hyperglykæmi og udvikling af demens

Ud over svækket kognition og mere udtalt cerebral atrofi end hos raske kontrolpersoner [11] medfører diabetes en øget risiko for demens [1-3]. Hverken hypertension eller dyslipidæmi forværrer demensrisikoen hos patienter med diabetes [3]. Hos patienter med let kognitiv svækkelse (MCI) var fastblodsukkerniveauer over 5,5 mmol/l associeret med større kognitiv fald, mindre hjernevolumen og en højere grad af AD ved to års followup end hos patienter med MCI og lavere fasteglukoseniveauer [8].

### Hypoglykæmi og kognitiv funktion

Ved svær hypoglykæmi, som det ses ved insulinshock, er kognition og andre cerebrale funktioner åbenlyst af-ficerede, dette gælder såvel hos patienter med diabetes som hos raske [19]. Ved mild til moderat hypoglykæmi (glukoseniveauer omkring 3 mmol/l) hos raske og patienter med type 1-diabetes ses ligeledes signifikante kognitive deficit [20-22]. I et kohortestudie havde patienter med DM2 og tidligere hypoglykæmiske episoder en ringere kognitiv kapacitet ved *baseline* og followup (over fire år) end patienter, der havde DM2 uden hypoglykæmiske episoder [23]. Omvendt fører lavere *base-*

*line*-kognition til en fordoblet risiko for hypoglykæmiske episoder [23, 24].

### Hypoglykæmi og udvikling af demens

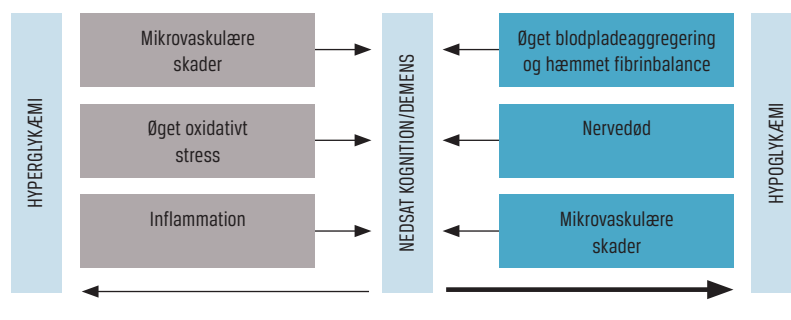
Flere studier har vist en sammenhæng mellem episoder af hypoglykæmi og demens [25, 26]. Blot et enkelt tilfælde af alvorlig hypoglykæmi er associeret med en 27% øget risiko for, at der udvikles demens hos patienter med DM2. Efter to eller flere episoder stiger den øgede risiko til 50% [25]. På årlig basis er hypoglykæmiske episoder hos patienter med DM2 associeret med en 2,39% øget risiko for at der udvikles demens [26]. Hypoglykæmi medfører neurologiske skader, herunder nervedød [27]. Hypoglykæmi, som beskrevet ovenfor, kan være en markør for demens hos patienter med DM2. Et multicenterkohortestudie viste, at patienter med DM2 og samtidig demens havde flere diabeteskomplikationer, herunder hypoglykæmiske episoder, end patienter med DM2 uden demens [10]. Sammenhængen mellem hypoglykæmi og demenstilstande er kompleks.

### ANDEN DYSGLYKÆMI, GLUKOSEVARIABILITET

Kim *et al* har påvist en association mellem nedsat kognition og øget glukosevariabilitet [15], hvilket tyder på, at det er amplituden af glukoseudsving, der er afgørende for den nedsatte kognition, uafhængigt af HbA<sub>1c</sub>-niveau, fasteglukoseniveau eller postprandialt glukoseniveau [28]. Øget glukosevariabilitet er desuden relateret til flere hypoglykæmiske episoder [29] og forværret nervedød hos kritisk syge patienter [30]. Betydningen af blodsukkersvingninger understreges af et observationelt tværsnitstudie [18], hvor regionale reduktioner af hjernens volumen og nedsat kognition hos patienter med DM2 var stærkere associeret med glukosesvingninger end med hypoglykæmiske episoder eller kronisk hyperglykæmi. Hos raske personer påvirker glukosesvingninger dog ikke de kognitive funktioner, og der mangler større prospektive studier til at

**FIGUR 1**

Sammenhængen mellem nedsat kognition/demens og hyper-/hypoglykæmi. Pilenes tykkelse viser graden af association.



understøtte betydningen af glukosevariabilitet for skader på hjernen og nedsat kognition [18].

## KONKLUSION

Akut hypoglykæmi (værdier under 3-4 mmol/l) og akut hyperglykæmi over en vis grænse (formentlig omkring 15 mmol/l) medfører en akut nedsat kognition. Der er evidens for, at hypoglykæmi er en markør for nedsat kognition og udvikling af demens, herunder AD. Hyperglykæmi ved DM2 påvirker ligeledes risikoen for nedsat kognition og øger risikoen for både vaskulær demens og AD. Mekanismerne er ukendte, men hyperinsulinæmi og kronisk inflammation synes at spille en rolle.

## SUMMARY

Helena Zander Wodschow, Nicole Jacqueline Jensen, Malin Sofia Desirée Nilsson & Jørgen Rungby:

The effect of hyper- and hypoglycaemia on cognition and development of dementia for patients with diabetes mellitus Type 2

Ugeskr Læger 2018;180:Vo8180566

Diabetes mellitus Type 2 is associated with cognitive decline and a risk for developing dementia. The reason for this correlation is poorly understood, but evidence suggests insulin resistance, hyperglycaemia and glucose variability as likely culprits, whereas hypoglycaemia is a marker for cognitive decline rather than the cause. Inflammation and microvascular damage are possible common pathologies.

**KORRESPONDANCE:** Helena Zander Wodschow.

E-mail: helenazw@outlook.com

**ANTAGET:** 23. oktober 2018

**PUBLICERET PÅ UGESKRIFTET.DK:** 17. december 2018

**INTERESSEKONFLIKTER:** ingen. Forfatterens ICMJE-formularer er tilgængelige sammen med artiklen på Ugeskriftet.dk

## LITTERATUR

- Cheng G, Huang C, Deng H et al. Diabetes as a risk factor for dementia and mild cognitive impairment: a meta-analysis of longitudinal studies. *Intern Med J* 2012;42:484-91.
- Katon W, Pedersen HS, Ribe AR et al. Effect of depression and diabetes mellitus on the risk for dementia: a national population-based cohort study. *JAMA Psych* 2015;72:612-9.
- Fan YC, Hsu JL, Tung HY et al. Increased dementia risk predominantly in diabetes mellitus rather than in hypertension or hyperlipidemia: a population-based cohort study. *Alzheimers Res Ther* 2017;9:7.
- Strachan MW, Reynolds RM, Frier BM et al. The relationship between type 2 diabetes and dementia. *Br Med Bull* 2008;88:131-46.
- Pugazhenthil S, Qin L, Reddy PH. Common neurodegenerative pathways in obesity, diabetes, and Alzheimer's disease. *Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis* 2017;1863:1037-45.
- Kullmann S, Heni M, Hallschmid M et al. Brain insulin resistance at the crossroads of metabolic and cognitive disorders in humans. *Physiol Rev* 2016;96:1169-209.
- Novak V, Milberg W, Hao Y et al. Enhancement of vasoreactivity and cognition by intranasal insulin in type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2014;37:751-9.
- Morris JK, Vidoni ED, Honea RA et al. Impaired glycemia increases disease progression in mild cognitive impairment. *Neurobiol Aging* 2014;35:585-9.
- van Elderen SG, de Roos A, de Craen AJ et al. Progression of brain atrophy and cognitive decline in diabetes mellitus: a 3-year follow-up. *Neurology* 2010;75:997-1002.
- Prinz N, Stingl J, Dapp A et al. High rate of hypoglycemia in 6770 type 2 diabetes patients with comorbid dementia: a multicenter cohort study on 215,932 patients from the German/Austrian diabetes registry. *Diabetes Res Clin Pract* 2016;112:73-81.
- Manschot SM, Biessels GJ, de Valk H et al. Metabolic and vascular determinants of impaired cognitive performance and abnormalities on brain magnetic resonance imaging in patients with type 2 diabetes. *Diabetologia* 2007;50:2388-97.
- Exalto LG, Biessels GJ, Karter AJ et al. Severe diabetic retinal disease and dementia risk in type 2 diabetes. *J Alzheimers Dis* 2014;42(suppl 3):S109-S117.
- Euser SM, Sattar N, Witterman JC et al. A prospective analysis of elevated fasting glucose levels and cognitive function in older people: results from PROSPER and the Rotterdam Study. *Diabetes* 2010;59:1601-7.
- Joy N, Tate DB, Younk LM et al. Effects of acute and antecedent hypoglycemia on endothelial function and markers of atherothrombotic balance in healthy humans. *Diabetes* 2015;64:2571-80.
- Kim C, Sohn JH, Jang MU et al. Association between visit-to-visit glucose variability and cognitive function in aged type 2 diabetic patients: a cross-sectional study. *PLoS One* 2015;10:e0132118.
- Pais I, Hallschmid M, Jauch-Chara K et al. Mood and cognitive functions during acute euglycaemia and mild hyperglycaemia in type 2 diabetic patients. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 2007;115:42-6.
- Cukierman-Yaffe T, Gerstein HC, Williamson JD et al. Relationship between baseline glycemic control and cognitive function in individuals with type 2 diabetes and other cardiovascular risk factors: the action to control cardiovascular risk in diabetes-memory in diabetes (ACCORD-MIND) trial. *Diabetes Care* 2009;32:221-6.
- Cui X, Abduljalil A, Manor BD et al. Multi-scale glycemic variability: a link to gray matter atrophy and cognitive decline in type 2 diabetes. *PLoS One* 2014;9:e86284.
- Graveling AJ, Deary IJ, Frier BM. Acute hypoglycemia impairs executive cognitive function in adults with and without type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2013;36:3240-6.
- Evans ML, Pernet A, Lomas J et al. Delay in onset of awareness of acute hypoglycemia and of restoration of cognitive performance during recovery. *Diabetes Care* 2000;23:893-7.
- Gschwend S, Ryan C, Atchison J et al. Effects of acute hyperglycemia on mental efficiency and counterregulatory hormones in adolescents with insulin-dependent diabetes mellitus. *J Pediatr* 1995;126:178-84.
- Gejl M, Gjedde A, Brock B et al. Effects of hypoglycaemia on working memory and regional cerebral blood flow in type 1 diabetes: a randomized, crossover trial. *Diabetologia* 2018;61:551-61.
- Feinkohl I, Aung PP, Keller M et al. Severe hypoglycemia and cognitive decline in older people with type 2 diabetes: the Edinburgh type 2 diabetes study. *Diabetes Care* 2014;37:507-15.
- Lee AK, Lee CJ, Huang ES et al. Risk factors for severe hypoglycemia in black and white adults with diabetes: The Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study. *Diabetes Care* 2017;40:1661-7.
- Mehta HB, Mehta V, Goodwin JS. Association of hypoglycemia with subsequent dementia in older patients with type 2 diabetes mellitus. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2017;72:1110-6.
- Whitmer RA, Karter AJ, Yaffe K et al. Hypoglycemic episodes and risk of dementia in older patients with type 2 diabetes mellitus. *JAMA* 2009;301:1565-72.
- Suh SW, Hamby AM, Swanson RA. Hypoglycemia, brain energetics, and hypoglycemic neuronal death. *Glia* 2007;55:1280-6.
- Rizzo MR, Marfella R, Barbieri M et al. Relationships between daily acute glucose fluctuations and cognitive performance among aged type 2 diabetic patients. *Diabetes Care* 2010;33:2169-74.
- Siegelaar SE, Holleman F, Hoekstra JB et al. Glucose variability; does it matter? *Endocr Rev* 2010;31:171-82.
- Duning T, van den Heuvel I, Dickmann A et al. Hypoglycemia aggravates critical illness-induced neurocognitive dysfunction. *Diabetes Care* 2010;33:639-44.