

Powikłania cukrzycy w ośrodkowym układzie nerwowym

Diabetes complications in central nervous system

KRYSTYNA PIERZCHAŁA

Z II Katedry i Kliniki Neurologii Śl.AM w Zabrze

STRESZCZENIE. Zaburzenia metaboliczne w cukrzycy są przyczyną wielonarządowych, przewlekłych powikłań, również w obwodowym oraz ośrodkowym układzie nerwowym. Polineuropatia cukrzycowa oraz ostre manifestacje choroby mózgu na podłożu cukrzycy są powszechnie znane. Łagodna, przewlekła encefalopatia cukrzycowa jest natomiast rzadko rozpoznawana, chociaż częstość jej występowania jest większa niż się powszechnie uważa. Wydaje się, że ma ona związek z nieprawidłowym metabolizmem neurotransmiterów, przekraczaniem mechanizmów autoregulacyjnych w czasie ostrych epizodów metabolicznych oraz zmniejszeniem przepływu mózgowego również w następstwie zmiany reaktywności naczyń.

SUMMARY. Metabolic disturbances in diabetes are the cause of multiorgan lesions including also the peripheral and central nervous systems. Diabetic polyneuropathy and acute manifestations of cerebral origin caused by diabetes are generally known. Chronic mild diabetic encephalopathy is rarely diagnosed, on the other hand, although its incidence is much higher than it is thought generally. It seems to be connected with abnormal metabolism of neurotransmitters, breakdown of autoregulatory mechanisms during acute episodes of metabolic disturbances and reduced cerebral blood flow due to changed vascular reactivity.

Słowa kluczowe: cukrzyca / encefalopatia
Key words: diabetes / encephalopathy

Powszechnie wiadomo, że długotrwałe zaburzenia metaboliczne w cukrzycy są połączone z powikłaniami w nerkach, siatkówce, naczyniach i obwodowym układzie nerwowym.

Niektórzy powyższe powikłania uważają za integralną część zespołu cukrzycowego – stanu związanego z przewlekłą hiperglikemią [2]. Szkodliwy wpływ cukrzycy na ośrodkowy układ nerwowy najczęściej utożsamiany jest z powikłaniami ostrymi o gwałtownym przebiegu.

Długotrwała cukrzyca powoduje również inne, bardziej subtelne zmiany w mózgu, których częstość występowania jest większa niż się powszechnie uważa. Powikłania te wydają się być następstwem działania wielu czynników związanych z bezpośrednim lub pośrednim narażeniem na metaboliczne kon-

sekwencje niedoboru insuliny, uwarunkowań genetycznych, środowiskowych oraz zaburzenia podaży krwi do mózgu.

Ostre przejawy uszkodzeń mózgu w przebiegu cukrzycy, to incydenty znaczącej hipolub hiperglikemii objawiającej się zaburzeniami świadomości, drgawkami i/lub ogniskowymi objawami neurologicznymi oraz udary mózgu. Ostre zaburzenia metaboliczne często manifestują się drgawkami. Występują one w kwasicy ketonowej, śpiączce hiperosmolarnej oraz ostrej hipoglikemii.

W wielu badaniach przeprowadzonych u chorych na cukrzycę, u których dotychczas nie obserwowano napadów drgawkowych często rejestrowano nieprawidłową czynność bioelektryczną mózgu. U osób w starszym wieku z cukrzycą typu drugiego, stwierdzono zwolnienie rytmu nad centralną

korą, której nie obserwowano w indukowanej hiperglikemii u zdrowych ochotników [12, 17]. Również u dzieci chorych na cukrzycę w 19–76% badanych populacji obserwowano niespecyficzne zmiany w EEG, w stosunku do 15% zmian występujących u zdrowych. Częstość tych zmian zależała od stopnia wyrównania metabolicznego [5].

Obserwacje prowadzone w *Diabetic Control and Complication Trial* wykazały, że ścisła kontrola glikemii nasila ryzyko wystąpienia drgawek poprzez zwiększenie możliwości wystąpienia przypadkowych stanów hipoglikemii.

Ostra hipoglikemia przeważnie powoduje drgawki i prowadzi do różnie nasilonej martwicy neuronów, która znajduje odzwierciedlenie w spłaszczeniu zapisu EEG aż do linii izoelektrycznej włącznie [21].

Do chwili obecnej nie jest jasne, czy zmiana czynności bioelektrycznej mózgu i częste występowanie napadów drgawkowych są wynikiem koincydencji cukrzycy z predyspozycją drgawkową mózgu innego charakteru niż ta, która wynika z ekstremalnych stanów glikemii.

Uważa się, że obrzęk mózgu towarzyszący ostrym stanom zaburzeń metabolicznych w cukrzycy powstaje w następstwie zaburzeń białkowo-jonowych. Potwierdzają to badania histochemiczne tkanki mózgowej zwierząt doświadczalnych, w których wykryto pozanaczyniowe skupiska albumin [10].

Cukrzyca zwiększa ryzyko udaru mózgu, szczególnie zakrzepowego około 2–6-krotnie w stosunku do populacji ogólnej. U 25% chorych na cukrzycę występują udary mózgu, a szacunkowe oceny wskazują, że 7% z nich prowadzi do zgonu [7]. Uważa się, że jest to następstwo nasilonej miażdżycy, do której usposabia cukrzyca oraz współistniejącego nadciśnienia tętniczego – uznanego czynnika ryzyka w udarach.

W *Framingham Study* obserwowano trzykrotny wzrost zakrzepowych udarów mózgu u kobiet powyżej 70 r.ż. z cukrzycą w porównaniu z kobietami z pozostałej populacji. Kobiety z cukrzycą w tym wieku stanowią stale

wzrastającą część populacji, co określa wagę problemu i konieczność intensyfikacji badań. Zaobserwowano, że również nietolerancja glukozy (*prediabetes*) zwiększa ryzyko udaru. Na występowanie zawałów mózgu w cukrzycy wpływają także zmiany reologiczne krwi. Są one konsekwencją zarówno podwyższonego stężenia glukozy, fruktozy, kwasu mlekowego, fibrynogenu oraz zaburzeń w składzie lipidów i białek, jak również sztywności elementów morfotycznych krwi i nadmiernej zlepności, szczególnie płytek [3]. Udowodniono, że poziom glikemii 6,6–8,8 mmol/l usposabia do gorszego przebiegu oraz zdrowienia w udarze mózgu [7].

Niepomyślny przebieg udaru u chorych na cukrzycę tłumaczony jest nasiloną miażdżycą naczyń i wynikającym stąd rozległym obszarem niedokrwienia. Helgasen uważa ponadto, że udar powoduje tak zwaną stresową hiperglikemię, relatywną do rozmiaru ogniska, która również negatywnie modyfikuje jego przebieg.

Badania doświadczalne wskazują na zależność rozwoju ogniska udarowego od stopnia hiperglikemii oraz na wzajemne relacje czasowe hipoksji i hiperglikemii.

Ostra hiperglikemia przed doświadczalną hipoksją nasila uszkodzenie mózgu i pogarsza zdrowienie, podczas gdy hipoglikemia istniejąca przed hipoksją działa protekcyjnie. Hiperglikemia wtórna do hipoksji nie ma tak znaczącego wpływu rokowniczego, chociaż w ognisku penumbry okołoudarowej działa protekcyjnie [6].

Otwarte pozostaje pytanie, jakiego stopnia glikemia znacząco wpływa na przebieg i zakończenie udaru oraz jaki efekt dla udaru ma lecznicza korekta glikemii.

Długotrwałe zaburzenie podaży krwi do mózgu może być jedną z przyczyn przewlekłego, swoistego uszkodzenia mózgu na tle cukrzycy. O encefalopatii cukrzycowej, jako przewlekłym, swoistym uszkodzeniu mózgu w cukrzycy zaczęto dyskutować po opisanu morfologicznych zmian w układzie nerwowym u młodych osób z cukrzycą typu pierwszego. Polegały one na zaniku neuronów

korowych, zmniejszeniu objętości i ciężaru mózgu. Wysznuło przypuszczenie, że te same czynniki odpowiedzialne za rozwój obwodowej neuropatii (np. nieenzymatyczna glikozylacja) powodują encefalopatię cukrzycową. W źle kontrolowanej cukrzycy, jak zaobserwowano w badaniach doświadczalnych na szczurach, spada przepływ krwi w mózgu. Stwierdzono regionalne zmiany przepływu krwi, znaczący jej spadek obserwowano w tyłomózgowiu. Przypuszcza się, że odpowiedzialna za to jest różna gęstość sieci naczyń włosowatych w mózgu zwierząt badanych. Zaobserwowano liniową korelację między stopniem hiperglikemii a przepływem mózgowym u szczurów [2, 10]. Dodatkowym negatywnym czynnikiem jest zmieniona reaktywność naczyń mózgowych. Wykazany został spadek krążących katecholamin i obniżona wrażliwość receptorów B-adrenergicznych przy podwyższonej wrażliwości receptorów tromboksanu A₂PGH₂. W indukowanej cukrzycy szczurów stwierdzono obniżenie poziomu katecholamin w podwzgórze i ich podwyższenie w prądkowiu. Zmiany ulegały korekcji po zastosowaniu insuliny [15].

W indukowanej cukrzycy zwierząt zaobserwowano również nieprawidłową cholinergiczną relaksację naczyń przedmózgowych [20].

Nie jest pewne, czy analogicznym zmianom ulega przepływ krwi u ludzi chorych na cukrzycę. Należy się jednak spodziewać, że u ludzi, szczególnie przy nasilonej miażdżycy łatwiej dochodzi do krytycznego zmniejszenia przepływu mózgowego.

Nieliczne badania u ludzi potwierdzają upośledzenie reaktywności naczyń mózgowych w przebiegu cukrzycy. Uważa się, że jest to wynik neuropatii wegetatywnej w postaci noradrenergicznej innerwacji [1].

Uszkodzenie unerwienia wegetatywnego naczyń potęguje niekorzystny wpływ epizodów hipoglikemii, zarówno ze względu na stopień reakcji naczyniowych, jak i ograniczoną możliwość ich rejestracji.

Naczyniowemu uszkodzeniu mózgu sprzyjają ponadto rozwijające się w drobnych

włośniczkach mózgu typowe dla cukrzycy zmiany w błonie mięśniowej oraz pericytach. W źle kontrolowanej cukrzycy z współlistnieniem nadmiernej konsumpcji tlenu lub towarzyszącą hipoksją innego pochodzenia łatwo o niedokrwienne, włośniczkowe zaburzenia mózgowe. Uważa się, że szczególna budowa włośniczek mózgowych, które mają 4-krotnie mniej pericytów niż naczynia siatkówkowe, jest powodem rzadkiego występowania krwotocznych powikłań w mózgu [3, 7, 10].

Do przewlekłego swoistego uszkodzenia mózgu dochodzi również w następstwie sumowania się efektów kolejnych podostrych epizodów niewyrównania metabolicznego. Zaburzony metabolizm glukozy wraz z hipoksją powodują nagromadzenie jej toksycznych metabolitów w obrębie tkanki mózgowej. Nadmiar kwasu mlekowego (powstający jak stwierdzono w wyniku zablokowania dehydrogenazy purynowej) powoduje kwasicę zewnątrz- i wewnątrzkomórkową, uszkadzając tkankę nerwową, naczynia i glej. Jest to tzw. „mleczanowe” uszkodzenie mózgu [10].

W czasie hipoksji lub hipoglikemii dochodzi również do nagromadzenia kwaśnych aminokwasów w związku z zahamowaniem enzymatycznej detoksykacji glutaminianów. Ten rodzaj kwasicy uszkadza wybiórczo neurony, poprzez receptory N-metyl-D-asparginianowe. Nasilenie uszkodzenia w przebiegu kwasicy koreluje z gęstością receptorów NMDA, lecz jednocześnie wskazuje na możliwość leczenia interwencyjnego poprzez zablokowanie tych receptorów [12].

Przypuszcza się, że w mechanizmie uszkodzenia mózgu w hipoglikemii z wtórną hipoksją bierze również udział nieprawidłowy transport glukozy zarówno przez barierę krew-mózg, jak i przez błonę komórkową neuronów i astrocytów. W badaniach doświadczalnych określono, że w hipoglikemii następuje 20% spadek transportu glukozy przez barierę krew-mózg.

Towarzyszy mu spadek poziomu białka transportowego oraz wzrost transportu ciał ketonowych i kwasu B-hydroksymasłowego.

Po leczniczym wyrównaniu glikemii, transport przez barierę krew-mózg ulega niewielkiej poprawie, a ciąża ketonowych – normalizacji [10, 11].

W przewlekłej hiperglikemii natomiast spada transport choliny, sodu i potasu szczególnie w korze czolowej i potylicznej. Jest to prawdopodobnie konsekwencja nieprawidłowej aktywności ATP-azy sodowo-potasowej w komórkach śródbłonna mózgowego [24].

W źle kontrolowanej cukrzycy zaburzony jest również metabolizm i wiązanie monoamin. U szczurów w cukrzycy streptozycynowej i aloksanowej stwierdzono podwyższenie ilości receptorów dopaminoergicznych w mózgu. Podanie insuliny doprowadziło do ich normalizacji, a hipoglikemia powodowała supresję w układzie dopaminoergicznym [18].

Inni autorzy opisują zmiany poziomu tryptofanu, serotoniny i neuropeptydów, wiążące zaburzenia ze zmianami zachowania, nastroju, apetytu i prognozy bólu [8].

Ostra hipoglikemia powoduje depresję metabolizmu mózgowego. Szczególnie wrażliwe są 3 i 5 warstwa kory mózgowej, jądro ogoniaste, hipokamp. W następstwie hipoglikemii obserwowano zarówno obkurczanie się komórek z kondensacją jąder i pobrużdżeniem błony cytoplazmatycznej, jak i obrzęk neuronów z wakuolizacją cytoplazmy. Hipoglikemia uszkadza bardziej dendryty niż aksony. Ostra hipoglikemia powoduje wzrost stężenia śródkomórkowego wapnia, upośledza metabolizm aminokwasów, białek i cyklicznych nukleotydów. Zwiększa hydrolizę fosfolipidów i koncentrację wolnych kwasów tłuszczowych. Nadmiar wewnątrzkomórkowego wapnia aktywuje proteazę i lipazę i w konsekwencji powoduje obrzęk i dysfunkcję mitochondriów [14]. W następstwie hipoglikemii dochodzi do synaptycznego wydzielenia glutaminianów i asparginianów prowadząc do nadmiaru pobudzających neurotransmiterów [12]. Powtarzające się ostre epizody hipoglikemii kumulują swój negatywny wpływ i potęgują uszkodzenie mózgu.

Efektem zaobserwowanych w o.u.n. zmian neurochemicznych (obniżenie poziomu acety-

locholiny w prążkowiu, serotoniny w podwzgórzu oraz noradrenaliny i dopaminy [12] jest zmiana funkcji poznawczych, emocji i sprawności wyobraźeniowo-ruchowej u chorych na cukrzycę.

Zaobserwowana predyspozycja do występowania chorób afektywnych u osób z cukrzycą łączona jest z zaburzeniem funkcji monoaminoergicznych mózgu. Badania pośmiertne przeprowadzone przez Lackovic i wsp. potwierdziły obniżenie poziomu serotoniny w mózgach ludzkich, jednakże u badanych istniało obciążenie chorobą psychiczną [8].

Wprowadzenie do badań metody potencjałów wywołanych wykazało u zwierząt i u ludzi zmiany przewodzenia bodźców w drodze wzrokowej, słuchowej i somatosensorycznej, zarówno w ich obwodowej jak i centralnej części, co wskazuje na zaburzenie neurofizjologicznej sprawności ośrodkowego układu nerwowego.

Chorzy na cukrzycę mają trudności z rozwiązywaniem złożonych zadań intelektualno-motorycznych, jak również mają zaburzoną uwagę i świeżą pamięć, na co wskazują przeprowadzane u nich testy neuropsychologiczne i wyniki endogennych potencjałów wywołanych.

Czynniki ryzyka dla wystąpienia tych powikłań nie są ostatecznie poznane i jednoznacznie określone. Podkreśla się znaczenie wieku zachorowania na cukrzycę, czasu trwania choroby, jej kontroli metabolicznej oraz liczby zaistniałych pewnych epizodów hipoglikemicznych.

PODSUMOWANIE

1. Cukrzyca nie oszczędza mózgu, chociaż neurony ośrodkowego układu nerwowego uszkadza prawdopodobnie w mniejszym stopniu niż obwodowe.
2. Ośrodkowe powikłania cukrzycy, to: udary, ostre zaburzenia metaboliczne oraz łagodna, przewlekła encefalopatia.
3. Łagodna, przewlekła encefalopatia cukrzycowa może mieć związek z:

- a) nieprawidłowym metabolizmem neurotransmiterów w cukrzycy o niedostatecznej kontroli metabolicznej,
- b) przekraczaniem mechanizmów autoregulacyjnych w czasie ostrych epizodów metabolicznych,
- c) zmniejszeniem przepływu mózgowego oraz zmianą reaktywności naczyń w cukrzycy o niedostatecznej kontroli metabolicznej.

PIŚMIENICTWO

1. Albert S.G., Gomez C.R., Ruselli S., Chaitman B.R. i wsp.: Cerebral and ophthalmic artery hemodynamic responses in diabetes mellitus. *Diabetes Care*. 1993, 16, 476–482.
2. Biessels G.J., Kappelle A.C., Bravemboer B., Erkelens D.W. i wsp.: Cerebral function in diabetes mellitus. *Diabetologia* 1994, 37, 643–650.
3. Conll B.M., Beamer N., de Garmo P., Sextan G. i wsp.: Chronic blood hyperviscosity in subjects with acute stroke, transient ischemic attack and risk factors for stroke. *Stroke* 1991, 22, 162–168.
4. Dejgard A., Gade A., Larson H., Balle V. i wsp.: Evidence for diabetic encephalopathy. *Diabetic Med.* 1991, 8, 162–167.
5. Haumont D., Dorchy H., Pelc S.: EEG abnormalities in diabetic children. *Clin. Pediatr.* 1979, 18, 750–753.
6. Helgason C.M.: Blood glucose and stroke. *Stroke* 1988, 19, 1049–1053.
7. Kushner M., Nencini P., Reivich M., Rango M. i wsp.: Relation of hyperglycemia early in ischemic brain infarction to cerebral anatomy, metabolism and clinical outcome. *Ann. Neurol.* 1990, 28, 129–135.
8. Lackovic Z., Salkovic M., Kuci Z., Relja M.: Effect of long-lasting diabetes mellitus on rat and human brain monoamines. *J. Neurochem.* 1990, 54, 143–147.
9. Leong S.F., Leung T.K.G.: Diabetes induced by streptozotocin causes reduced Na-K-ATP-ase in the brain. *Neurochem. Res.* 1991, 16, 1161–1165.
10. Mc Call A.L.: The impact of Diabetes on the CNS. *Diabetes* 1992, 41, 551–570.
11. Moaradian A.D., Morin A.M.: Brain uptake of glucose in diabetes mellitus, the role of glucose transporters. *Am. J. Med. Sci.* 1991, 301, 173–177.
12. Papagapion M.P., Auer R.W.: Regional neuroprotective effects of the NMDA receptor antagonist MK-801 (dizocilpine) in hypoglycemic brain damage. *J. Cereb. Blood Flow Metab.* 1990, 10, 270–276.
13. Pardrige W.M., Trignano D., Farrell C.R.: Downregulation of blood-brain barrier glucose transporter in experimental diabetes. *Diabetes* 1990, 39, 1040–1044.
14. Patrick A.W., Campbell I.W.: Fatal hypoglycaemia in insulin-treated diabetes mellitus: clinical features and neuropathological changes. *Diabetic Med.* 1990, 7, 349–354.
15. Pelligrino D.A., Albrecht R.F.: Chronic hyperglycemic diabetes in the rat is associated with a selective impairment of cerebral vasodilatory responses. *J. Cereb. Blood Flow Metab.* 1991, 11, 667–677.
16. Pozzessere G., Valle E., De Crignis S.: Abnormalities of cognitive function in IDDM revealed by P300 event-related potential analysis. *Diabetes* 1991, 40, 952–958.
17. Rosenbloom A.L.: Intracerebral crises during treatment of diabetic ketoacidosis. *Diabetes Care* 1990, 13, 22–33.
18. Salkovic M., Lackovic Z.: Brain D1 dopamine receptor in aloxan induced diabetes. *Diabetes* 1992, 41, 1119–1121.
19. Simpson R.E.III, Philis J.W., Buchanan J.A.: A comparison of cerebral blood flow during basal hypotensive hypoxic and hypercapnic conditions between normal and streptozotocin diabetic rats. *Brain Res.* 1990, 531, 136–142.
20. Testamarian B., Brown M.L., Deykin D., Cohen R.A.: Elevated glucose promotes generation of endothelium – derived vasoconstrictor prostanoids in rabbit aorta. *J. Clin. Invest.* 1990, 85, 929–932.
21. The DCCT Research Group: Epidemiology of severe hypoglycemia in the diabetes control and complications trial. *Am. J. Med.* 1991, 90, 450–459.
22. Welsh B., Wecker L.: Effects of streptozotocin – induced diabetes on acetylcholine metabolism in rat brain. *Neurochem. Res.* 1991, 16, 453–460.