

HET OORZAKELIJKE VERBAND TUSSEN DIABETES EN DE ZIEKTE VAN ALZHEIMER

Bij diabetes mellitus type II (DM2) reageert het lichaam niet meer zoals het hoort op *insuline** en op insuline-gelijkende-groefactoren, waardoor de glucoseconcentratie in het bloed oploopt. Hierdoor krijgt men op korte termijn last van onder meer hevige dorst of honger, moeheid en vaak naar het toilet moeten. Op langere termijn is ernstige orgaanschade mogelijk. Voor DM2 bestaat er naast een aanpassing in dieet en bewegingspatroon wel medicatie om de werking van insuline te verbeteren en de glucoseconcentratie in het bloed te helpen controleren. Diabetes mellitus type I (DM1) is een eerder zeldzamere aandoening bij jongeren die helemaal geen insuline aanmaken (10-15% van de gevallen). Sedert een 10-tal jaar, echter, wordt DM2 meer en meer oorzakelijk gelinkt aan de ziekte van Alzheimer. Zo wordt DM2 geassocieerd met *milde geheugentekorten (MCI)** en een versnelde progressie naar dementie. Wat DM1 betreft, is minder geweten, mede doordat de ziekte zich al heel jong manifesteert. Een enkele studie echter – die maar liefst 334 personen met DM1 van 60 jaar of ouder insloot en 12 jaar opvolgde – toonde aan dat deze individuen maar liefst 83% meer kans hadden op dementie vergeleken met leeftijdsgenoten zonder DM1 [1].

De relatie tussen DM2 en Alzheimer is zeker en vast complex. Een eerste hypothese stelt dat de dementie het gevolg is van impactrijke veranderingen in de bloedvaten van de hersenen, die kenmerkend zijn voor DM2. Zo hebben diabetespatiënten naast een verhoogde bloeddruk ook een verhoogde mate van *atherosclerose** in de bloedvaten die de hersenen bevoelen. Door de insulineresistentie worden er ook verhoogde ontstekingsparameters waargenomen in deze bloedvaten. Een tweede, meer aangenomen hypothese, benadrukt voornamelijk de link tussen insulineresistentie en de overmatige tot zelfs gewijzigde aanmaak van het *amyloïde-beta proteïne (Aβ)** bij Alzheimerdementie [2]. De relatie is tweeledig, daar het toxische Aβ op zijn beurt de insulinerregeling verder verstoort. Een goede suikerhuishouding is immers noodzakelijk voor een goed functioneren van de hersencellen en insuline is hierbij onmisbaar. Ook het *tau proteïne** zou door de verstoorde insulinesignalisatie sneller gehyperfosforyleerd* geraken en zo neerslaan in de hersencellen, wat typisch is voor de ziekte van Alzheimer. Interessant genoeg is het *enzym** dat instaat voor de afbraak van insuline ook betrokken bij de afbraak van Aβ. Bijgevolg zou dus een toestand van *hyperinsulinemie** de normale afbraak van het Aβ kunnen verhinderen – omdat het enzym zich meer

toelegt op de verwerking van de overmatige insulineconcentraties – wat leidt tot Aβ aggregaten en finaal plaquevorming in het brein [3].

De algemene stelling dat de meest gebruikte antidiabetica – zoals *GLP1**, *sulfonylurea**, *insuline of metformine** – dan daadwerkelijk het risico op dementie of MCI zouden kunnen verkleinen, is contradictorisch gebleken, mede door enkele praktische belemmeringen. Insuline bijvoorbeeld, indien *perifeer** toegediend, geraakt niet tot in de hersenen en kan bij non-diabetici hypoglycaemie veroorzaken. Een alternatief hiervoor is een *intranasale** insulinespray, om zo de bijwerkingen te omzeilen, met matig succes, ook al zou op langere termijn automatisch hyperinsulinemie opgewekt kunnen worden. Gelijkaardige nevenwerkingen worden ook voor metformine gevonden, met zelfs een verhoogd risico op Alzheimer bij langdurig gebruik [4], alhoewel kleine pilootstudies momenteel lopende zijn. De meest gunstige resultaten komen nog van GLP1 (exendin-4) en sulfonylurea (glicazide, glibenclamide) [3], die zowel ontstekingsremmende effecten, een vooruitgang van het geheugen alsook een vermindering van de Aβ aggregatie en tau fosforylatie bewerkstelligen. De studies hierboven beschreven kwamen voornamelijk voort uit preklinisch proefdierenonderzoek, doch veel humane klinische trials zijn momenteel lopende.

Door: dr. Yannick Vermeiren (PhD) - postdoctoraal onderzoeker aan het Instituut Born-Bunge (IBB), Universiteit Antwerpen en Alzheimer Research Center Groningen, Nederland.

*Lexicon:

- *amyloïde-beta proteïne*: dit proteïne is een belangrijk fragment van het veel grotere amyloïde precursor proteïne (APP) wat een rol speelt bij de groei van hersencellen; daarnaast is het ook betrokken bij reparatie van schade aan deze cellen; bij de ziekte van Alzheimer ontstaan er eiwitclusters van het Aβ tot de uiteindelijk veel grotere en onoplosbare amyloïde 'plaques'.
- *atherosclerose*: aderverkalking; veranderingen treden op in de wand van slagaders, met vorming van 'atheromen' (plaques) aan de binnenkant die verstoppingen (occlusies) kunnen veroorzaken.
- *enzym*: is een eiwit, dat als katalysator fungeert bij een bepaalde chemische reactie in of buiten een cel; het enzym maakt de reactie mogelijk of versnelt de reactie, zonder daarbij zelf te worden verbruikt of van samenstelling te veranderen; de stof waar

het enzym op inwerkt heet het substraat, waar mee het zich kortstondig verbindt tijdens de reactie.

- *GLP1*: glucagon-like peptide-1: wordt vrijgesteld door de ingewanden/darmen (en pancreas) na voedselinname en bevordert de insulievrijstelling.
- *hyperfosforylatie van tau*: chemisch proces waarbij fosforgroepen gebonden worden aan het tau proteïne in een hersencel; dit verzwaart het tau proteïne waardoor dit neerslaat, aggregeert met andere tau proteïnen en finaal de cel doodt.
- *hyperinsulinemie*: een stofwisselingsziekte waarbij de insulinespiegels sterk verhoogd zijn in het bloed; vaak een voorstadium van diabetes mellitus type 2.
- *insuline*: geproduceerd door de β -cellen van de pancreas, wat vooral de absorptie/opname van glucose vanuit de bloedbaan naar vet-, lever- en spiercellen promoot.

- *intranasaal*: toegediend via de neus.
- *metformine*: veel gebruikt antidiabeticum dat de glucosespiegels verlaagt, door onder meer de insulinegevoeligheid te verhogen en de omvorming van lactaat tot glucose af te remmen.
- *milde geheugentekorten (MCI)*: een stadium tussen een normale veroudering en Alzheimer, een stadium dat vooraf gaat aan de Alzheimer.
- *perifeer*: toegediend via bloedvaten in de arm of via spieren/spiergroepen (via spuitdrijver bv. of injectie in de bilspier).
- *sulfonylurea*: antidiabetica die de insulievrijstelling door β -cellen van de pancreas bevorderen.
- *tau proteïne*: een belangrijk eiwit dat in overvloed te vinden is in de hersencellen en dat zorgt voor een goed functioneren hiervan.

Bronnen:

- [1] Whitmer RA, Biessels GJ, Quesenberry CP Jr, Liu JY, Karter AJ, Beeri M (2015) Type 1 diabetes and risk of dementia in late life: the Kaiser Diabetes & Cognitive Aging Study. *Alzheimer's & Dementia* Vol. 11, Issue 7, Supplement, pp. P179-P180.
- [2] Shinohara M, Sato N (2017) Bidirectional interactions between diabetes and Alzheimer's disease. *Neurochemistry International* Vol. 108, pp. 296-302.
- [3] Verdile G, Fuller SJ, Martins RN (2015) The role of type 2 diabetes in neurodegeneration. *Neurobiology of Disease* Vol. 84, pp. 22-38.
- [4] Imfeld P, Bodmer M, Jick SS, Meier CR (2012) Metformin, other antidiabetic drugs, and risk of Alzheimer's disease: a population-based case-control study. *Journal of the American Geriatric Society* Vol. 60, pp. 916-921.