TULBURAREA COGNITIVĂ ÎN CONTEXTUL SINDROMULUI METABOLIC

CORINA ROMAN-FILIP[1], AURELIAN UNGUREANU[2]

[1]Universitatea „Lucian Blaga" din Sibiu, [2]Clinica de Neurologie, Spitalul Clinic Județean de Urgență Sibiu

Cuvinte cheie: *sindrom metabolic, tulburare cognitivă*

Rezumat: *Relația dintre tulburarea cognitivă ușoară și sindromul metabolic este puternic dezbătută în literatura de specialitate din ultima vreme, însă până în momentul de față, datele sunt incomplete pentru a trage o concluzie adecvată. Amândouă condițiile reprezintă probleme reale de sănătate publică: tulburarea cognitivă ușoară, ca stare morbidă de tranziție de la îmbătrânirea fiziologică la boala Alzheimer, sindromul metabolic prin legătura cu patologia cardiovasculară și cerebrovasculară. Prezenta recenzie își propune să analizeze datele din literatura de specialitate privind conexiunea dintre sindromul metabolic și tulburarea cognitivă.*

Keywords: *metabolic syndrome, cognitive disorder*

Abstract: *The relation between the mild cognitive disorder and the metabolic syndrome is strongly debated in the literature in recent times, but until now, the data are still incomplete to draw a coherent conclusion. Both conditions represent real public health issues: the first represents a morbid transition state from the physiological aging to Alzheimer's disease, and the metabolic syndrome is proven to be the cause of cardiovascular and cerebrovascular pathology. This review aims at analysing the data from literature regarding the relation between the metabolic syndrome and cognitive disorders.*

Sindromul metabolic reprezintă un grup de factori de risc care cresc semnificativ incidența unor afecțiuni, precum: diabetul zaharat de tip 2, boala coronariană ischemică, accidente vasculare cerebrale.(1) Sindromul metabolic este prezent atunci când apar trei sau mai multe din următoarele:(2)

1. tensiune arterială > 135/85 mmHg;
2. glicemie á jeun > 110mg/dL;
3. circumferința abdominală > 102 cm la bărbați, respectiv > 88 cm la femei;
4. HDL – colesterol scăzut sub 40 mg/dL la bărbați, respectiv sub 50 mg/dL la femei;
5. trigliceride serice peste 150 mg/dL.

Alături de aceste criterii de diagnostic propuse de Programul Național al SUA de Educație asupra Colesterolului, Organizația Mondială a Sănătății propune și introducerea rezistenței la insulină.

Tulburarea cognitivă ușoară (MCI) este o stare morbidă de trecere de la îmbătrânirea fiziologică la boala Alzheimer. Din punct de vedere clinic este împărțită în forma amnestică, cu afectarea în principal a memoriei (asociată cu transformarea în boala Alzheimer) și forma non-amnestică, cu afectarea altor funcții cognitive exceptând memoria, întâlnită în contextul demenței vasculare, demenței cu corpi Lewy și a demenței fronto-temporale.

Studiul recent al lui Vikarunnessa publicat în Journal of Alzheimer Disease (3), având la bază rezultatele studiului CAIDE (4) derulat în cadrul Institutului Karolinska din Suedia, aduce în discuție rolul fenotipului LDL – colesterolului în relație cu MCI. Autorii au găsit o legătură între fenotipul LDL de dimensiuni moleculare foarte scăzute, apărute ca urmare a metabolismului inadecvat al VLDL colesterolului și nivelul plasmatic al trigliceridelor și HDL –colesterolului. Pacienții cu MCI și boală Alzheimer au prezentat constant hipertrigliceridemie, HDL – colesterol scăzut și fenotip LDL de dimensiuni mici, în comparație cu pacienții din lotul control, rezultatele fiind semnificative statistic. În momentul de față, există un consens referitor la răspunsul inflamator aberant care apare în sindromul metabolic, în schimb conexiunea cu MCI și boala Alzheimer rămâne la nivelul speculațiilor.(5)

Patogeneza bolii Alzheimer este legată de neurodegenerare și respectiv de acumularea de β-amiloid. Plăcile amiloide sunt agregate polimerice, însă acestea par să nu constituie agentul agresional, ci oligomerii amiloidici care modifică structura sinaptică prin legare de situsuri proteice membranare. Alterarea proteinei tau, o proteină axonală stabilizatoare a microtubulilor, constituie o cale complementară în patogeneză. Hiperfosforilarea excesivă a proteinei tau declanșează dezintegrare microtubulară, degenerare axonală și apariția de ghemuri neurofibrilare insolubile la nivel somatodendritic.(6)

Distribuția este gradată de la nivelul ariei entorinale, cuprinzând toată formațiunea hipocampală și ulterior tot neocortexul. Spre deosebire de proteina tau, β-amiloidul este distribuit la început în neocortexul frontal, fiind apoi găsit în toate ariile cerebrale și cerebeloase.(6) Apolipoproteina E este o lipoproteină cu densitate intermediară care este necesară catabolismului altor lipoproteine bogate în trigliceride. Aceasta este produsă la nivelul sistemului nervos central de către astrocite și se pare că este asociată cu boala Alzheimer, boala cardiacă ischemică, ateroscleroza și diabetul. Prezența alelei ε4 este considerată un factor de risc pentru formele non – familiale de boala Alzheimer, neștiindu-se exact relația de cauzalitate, dar

[1]Autor corespondent: Corina Roman-Filip, Str. Pompeiu Onofreiu, Nr. 2-4, Cod 550166, Sibiu, România, E-mail: corinaromanf@yahoo.com, Tel: +40269 230057
Articol intrat în redacție în 03.04.2013 și acceptat spre publicare în 28.06.2013
ACTA MEDICA TRANSILVANICA Septembrie 2013;2(3):155-156

se presupune o ineficiență a efectului de degradare a amiloidului.(7)

Un studiu corean a pus în evidență izoformele de apoE, cu mențiunea că izoforma apoE4 corespunzătoare alelei ε4 a fost corelată cel mai bine cu nivelul plasmatic ridicat de LDL – colesterol, dar neverificată statistic, probabil din cauza numărului mic de pacienți studiați.(8) Recent s-a aflat despre rolul variantei apoE4 care limitează legarea HDL – colesterolului, dar care leagă preferențial VLDL, împiedicând procesul de clearance lipidic, cu efectul global de creștere a nivelului seric total de colesterol.(9) Studiile recente arată că legătura dintre metabolismul lipidic și tulburarea cognitivă nu se oprește doar la presupusa relație între apoE, acumularea de β – amiloid și agregatele insolubile de proteină tau.(10) Cum am menționat mai sus, noile criterii de diagnostic al sindromului metabolic includ și rezistența la insulină. Aceasta reprezintă o afecțiune metabolică indusă de consumul inadecvat de alimente și este definită ca scăderea răspunsului insulinei, crescând valoarea glucozei și scăzând utilizarea ei celulară.

La nivelul sistemului nervos central, insulina poate traversa bariera hematoencefalică, având diferite efecte la nivel, în funcție de semnalizarea receptorilor specifici. Receptorii pentru insulină sunt găsiți în număr mai mare la nivelul zonelor cerebrale cu metabolism crescut al glucozei cum ar fi formațiunea hipocampală.(11) Un studiu interesant (12) publicat în 2012 precizează că, rezistența la insulină a pacienților cu sindrom metabolic este corelată cu tulburări de semnalizare a insulinei la nivel cerebral. Fructoza și deficitul de acid docosahexaenoic (din clasa omega-3) cresc rezistența la insulină a neuronilor hipocampali, prin alterarea fosforilării receptorilor pentru insulină. Sinaptofizina, un marker sinaptic (13), este scăzută în aceleași condiții descrise mai sus, fiind afectată astfel neuroplasticitatea sinaptică. Deficitul de acid docosahexaenoic este asociat semnificativ statistic cu tulburări ale memoriei spațiale la testul labirintului Barnes.(12) Studiul însă are limitarea majoră, accea că este realizat pe animale de laborator, necesitând o cofirmare pe un studiu cu subiecți umani.

Cercetările recente corelează sindromul metabolic cu MCI și boala Alzheimer, dar nu a fost găsită o relație cauzală directă. MCI non-amnestică și transformarea ei în demenţă vasculară, cel mai adesea au legătură cu sindromul metabolic prin ateroscleroza cerebrală difuză, leziunile arteriale de lipohialinoză din statusul lacunar cu afectarea predominantă a substanţei albe, infarctele și hemoragiile cerebrale. În clinica de neurologie, boala cerebrovasculară este cel mai adesea asociată sindromului metabolic, dar și demenţei corticale de tip Alzheimer, actualmente vorbindu-se de diagnosticul de demenţă Alzheimer cu complicații vasculare, vechea demenţă mixtă. Însă, nu rar vedem sindrom metabolic sau cel puțin constituente ale acestuia, la pacienți diagnosticați cu MCI sau boala Alzheimer cu debut precoce, unde componenta vasculară nu a avut timp să se manifeste clinic.

REFERINȚE

1. Balti EV, Kengne AP, Fokouo JVF, Nouthé BE, Sobngwi E, Metabolic Syndrome and Fatal Outcomes în the Post-Stroke Event: A 5-Year Cohort Study in Cameroon. PLoS ONE 8(4): e60117. doi: 10.1371/journal.pone. 0060117.
2. Grundy SM. Pre-diabetes, metabolic syndrome and cardiovascular risk. J Am Coll Cardiol. 2012 Feb 14;59(7):635-43. doi: 10.1016/j.jacc.2011.08.080.
3. Vikarunessa S, Weiner MF, Vega GL, LDL phenotype în subjects with mild cognitive impairment and Alzheimer Disease, J Alzheimers Dis, 2013, ahead of print, doi: 10.3233/JAD-130443.
4. Kivipelto M, Ngandu T, Fratiglioni L, Viitanen M, Winblad B, et al. Obesity and vascular risk factors at midlife and the risk of dementia and Alzheimer disease. Arch Neurol. 2005;62:1556-1560.
5. Misiak B, Leszek J, Kiejna A, Metabolic syndrome, mild cognitive impairment and Alzheimer's disease – the emerging role of systemic low grade inflammation and adiposity, Brain Res Bull. 2012;89(3-4):144-149, doi: 0.1016/j.brainresbull.2012.08.003.
6. Braak H, Braak E. Neuropathological stageing of Alzheimer-related changes, Acta Neuropathol. 1991;82:239-259.
7. Wisniewski T, Frangione B, Apolipoprotein E. A pathological chaperone protein in patients with cerebral and systemic amyloid, Neurosci. Lett. 1992;135(2):235-238.
8. Lee DJ, Kim KM, Kim BT, Kim KN, Joo NS, ApoE polymorphism may determine low density lipoprotein cholesterol level in association with obesity and metabolic syndrome in postmenopausal Korean female, Yonsei Med J. 2011;52(3):429-434.
9. Alvim RO, Freitas SRS, Ferreira NE, Santos P, Roberto S, et al. APOE polymorphism is associated with lipid profile, but not with arterial stiffness in the general population, Lipids în Health and Disease. 2010;9:128.
10. Mewcomer JW, Metabolic syndrome and mental illness, Am J Manag Care 2007, 13 (supp 7): S170-177.
11. Agrawal R, Tyagi E, Shukla R, Nath C. A study of brain insulin receptors, AChE activity and oxidative stress in rat model of ICV STZ induced dementia, Neuropharmacology. 2009;56(4):779-87.
12. Agrawal R, Gomez-Pinilla F, Metabolic syndrome in the brain: deficiency in omega-3 fatty acid exacerbates dysfunctions in insulin receptor signaling and cognition, J Physiol. 2010;590 (Pt 10):2485-2499,doi: 10.1113/jphysiol.2012.230078.
13. Evans GJ, Cousin MA, Tyrosine phosphorylation of synaptophysin in synaptic vesicle recycling, Biochem Soc Trans. 2005;33(Pt 6):1350-1352.