

Die Alzheimer-Demenz ist eine der häufigsten Erkrankungen im höheren Lebensalter. Trotz umfangreicher Forschung ist die Ätiologie der Erkrankung bisher nur teilweise verstanden. Neuere Untersuchungen legen nahe, dass Störungen des Kohlenhydratstoffwechsels für die Pathogenese bedeutsam sind.

## Störungen des Kohlenhydratstoffwechsels – eine Ursache der Alzheimer-Demenz?



Prof. Dr. Andreas Hahn<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Leibniz Universität Hannover  
Institut für Lebensmittelwissenschaft und Ökotoxikologie  
Am Kleinen Felde 30  
D 30167 Hannover  
E-Mail: hahn@nutrition.uni-hannover.de  
triebel@nutrition.uni-hannover.de

Die Autoren waren an einem drittmittelfinanzierten universitären Forschungsprojekt zur Bedeutung von Galaktose bei demenziellen Erkrankungen beteiligt (Ergebnisse sind nicht Teil des Beitrags). Die Publikation erfolgte unabhängig von diesem Projekt; es erfolgte keine Einflussnahme von dritter Seite sowie keine finanzielle Unterstützung des Manuskripts.

Im Zuge der demografischen Entwicklung nimmt die gesellschaftliche und gesundheitspolitische Bedeutung demenzieller Erkrankungen zu. Als Demenzen bezeichnet man chronisch-fortschreitende Störungen, die mit der Abnahme höherer Hirnfunktionen einhergehen. Die Betroffenen leiden unter zunehmenden Denk- und Gedächtnisstörungen, die Sprache geht im Laufe der Erkrankung verloren. Die häufigste Form ist die Alzheimer-Demenz; sie gehört zu den primär-degenerativen Demenzformen, bei denen das Hirngewebe aufgrund spezifischer Krankheitsprozesse abgebaut wird (◆ Abbildung 1). Darüber hinaus finden sich verschiedene sekundäre Demenzformen, beispielsweise die vaskuläre Demenz, die auf atherosklerotische Veränderungen zurückgeht (◆ Tabelle 1).

In Beobachtungsstudien zeigte sich wiederholt eine Assoziation zwischen Diabetes mellitus und dem Auftreten von Demenzerkrankungen – das Demenzrisiko ist bei Diabetikern erhöht. Im Hinblick auf die vaskuläre Demenz erscheint diese Assoziation auch nahe liegend: Bekanntermaßen führt ein Diabetes mellitus zu verschiedenen vaskulären Folgeschäden, die dann verständlicherweise auch neurologische Beeinträchtigungen nach sich ziehen können. Doch Diabetes mellitus erhöht nicht nur das Risiko einer vaskulären Demenz, sondern auch das Alzheimer-Risiko.

### Diabetes mellitus und Alzheimer-Demenz

Erste Hinweise auf eine Erhöhung des Risikos für eine Alzheimer-Demenz durch Diabetes mellitus ergaben sich in Querschnittsuntersuchungen [1]. Mehrere – in dieser Hinsicht aussagekräftigere – Longitudinalstudien bestätigten, dass Diabetiker häufiger unter der Erkrankung leiden als Vergleichspersonen. So stellten OTT et al. [2] in der Rotterdam-Studie fest, dass das Risiko einer Alzheimer-Demenz bei Diabetikern etwa doppelt so hoch war wie bei Nicht-Diabetikern. Einen vergleichbaren Anstieg des Alzheimer-Risikos fanden PEILA et al. [3] in der Honolulu-Asia Aging Study (relatives Risiko: 1,8) und YOSHITAKE et al. [4] in der Hisayama-Studie (relatives Risiko: 2,2).

In einer Längsschnittuntersuchung an mehr als 800 älteren Menschen hatten Diabetiker ein um 65 % höheres Risiko, an einer Alzheimer-Demenz zu erkranken, als Personen ohne Diabetes mellitus (Hazard-Ratio 1,65) [5].

### Störungen des Glukosestoffwechsels im Gehirn

Neben den Hinweisen aus Beobachtungsstudien liegen auch Daten aus experimentellen Untersuchungen vor, die



Dr. Thamar Triebel<sup>1</sup>

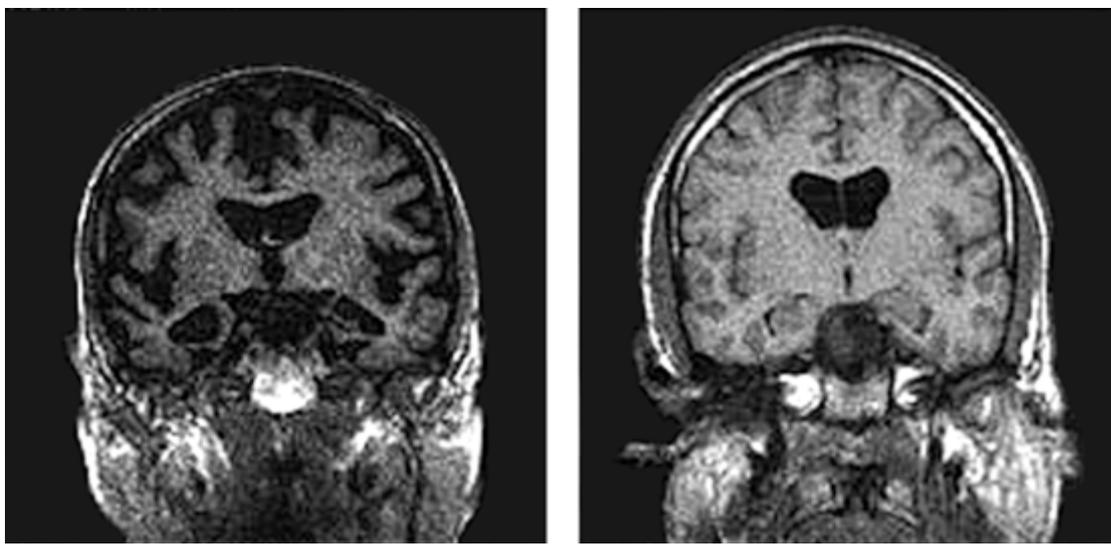


Abb. 1: MRT-Aufnahmen eines Alzheimer-Patienten (links) und einer gleich alten nicht dementen Person (rechts). Hirnvolumenminderung und erweiterte Liquorräume sind deutlich zu erkennen

für eine Beteiligung von Störungen des Kohlenhydratstoffwechsels an der Entstehung einer Alzheimer-Demenz sprechen: Seit längerem ist bekannt, dass die Glukosestoffwechselrate im Gehirn von Alzheimer-Patienten signifikant verringert ist. Die Abnahme des zerebralen<sup>1</sup> Glukosestoffwechsels kann u. a. mithilfe der 2-(18F)Fluor-2-deoxy-Glukose-Positronen-Emissions-Tomographie (FDG-PET) gemessen werden<sup>1</sup> [6]. Die Herabsetzung der Glukoseoxidation gilt als frühes Kennzeichen einer sich entwickelnden Demenz vom Alzheimer-Typ [7], sie tritt bereits in frühen Phasen der Erkrankung auf. Obwohl auch im physiologischen Alterungsprozess geringfügige Veränderungen im zerebralen Stoffwechsel der Glukose auftreten, sind die Störungen bei Morbus Alzheimer deutlich von den normalen altersabhängigen Prozessen unterscheidbar [8]. Die Verringerung der Glukoseoxidation lässt sich nur zu einem kleinen Teil durch die Atrophie des Hirngewebes erklären und stellt damit eine reale Verringerung des Glukosestoffwechsels – und nicht etwa eine Folge der Gewebeerzörung – dar [6, 9].

Erwähnenswert sind in diesem Zusammenhang auch aktuelle Ergebnisse von WHITMER et al. [10]. In einer Längsschnittuntersuchung an Typ-2-Diabetikern stellten die Forscher fest, dass schwere Hypoglykämien das Risiko eines Diabetikers erhöhen, im Alter an einer Demenz zu erkranken.

### Zerebrale Insulinresistenz

Die Bedeutung von Insulin für den Glukosestoffwechsel des Zentralnervensystems wird nach wie vor kontrovers diskutiert [11]. Inzwischen mehrten sich jedoch die Hinweise darauf, dass Insulin beim Gesunden an der Steuerung des Glukosestoffwechsels im Gehirn beteiligt ist (◆ Infokasten auf der nächsten Seite). Vor diesem Hintergrund wäre das Vorliegen einer zerebralen Insulinresistenz gleichbedeutend damit, dass das Hormon diese Funktion im Gehirn nicht mehr in ausreichendem Maße übernehmen kann und dort somit eine ähnliche Stoffwechselsituation auftritt, wie dies beim Diabetes mellitus Typ 2 im Skelettmuskel und im Fett-

gewebe der Fall ist. Die beobachtete Störung der Glukoseoxidation bei Alzheimerpatienten ergäbe sich entsprechend als eine unmittelbare Folge einer Insulinresistenz im Gehirn (◆ Abbildung 2).

Indizien für das Vorliegen einer Insulinresistenz im Hirngewebe von Patienten mit Alzheimer-Demenz ergeben sich aus unterschiedlichen Untersuchungen:

- Direkt gemessen wurde eine Insulinresistenz bei Alzheimer-Patienten mittels *Clamp-Technik*<sup>1</sup> [20–22]. Primär gilt die Clamp-Technik als Maß der peripheren Insulinsensitivität. Da sich unter Insulin- und Glukoseinfusion jedoch gleichzeitig die Gedächtnisleistung und die

Demenzen	
primär-degenerative Demenzen	sekundäre, symptomatische Demenzen
<ul style="list-style-type: none"> <li>■ Alzheimer-Demenz</li> <li>■ Frontotemporale Degeneration/ Morbus Pick</li> <li>■ Lewy-Körperchen-Demenz</li> <li>■ Demenz als Symptom bei Morbus Parkinson oder Chorea Huntington</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ vaskuläre Demenz               <ul style="list-style-type: none"> <li>– vaskuläre Demenz mit akutem Beginn</li> <li>– Multiinfarktdemenz</li> <li>– subkortikale vaskuläre Demenz (Binswanger-Syndrom)</li> </ul> </li> <li>■ Demenz aufgrund von metabolischen Störungen (Hypo- oder Hyperthyreose)</li> <li>■ Demenz aufgrund von Intoxikationen (z. B. Alkohol)</li> <li>■ Demenz aufgrund von Infektionen (HIV, Syphilis)</li> <li>■ Demenz als neurologisches Symptom eines Vitaminmangels (z. B. bei perniziöser Anämie)</li> <li>■ Demenz aufgrund von Hirntumoren</li> <li>■ Demenz aufgrund von Hydrozephalus</li> <li>■ Demenz aufgrund von Enzephalitiden</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>■ Demenz bei Alzheimerkrankheit, gemischte Form (Mischform von Alzheimer-Demenz und vaskulärer Demenz)</li> <li>■ Pseudodemenz (bei Depression)</li> </ul>	

Tab. 1: Übersicht über wichtige Demenzformen

<sup>1</sup>siehe Glossar auf S. 131

### Die physiologische Funktion von Insulin im Gehirn

Im Muskel- und Fettgewebe wird die Aufnahme von Glukose in die Zellen und ihre Verwertung durch das Hormon Insulin gesteuert. Im Gegensatz dazu galt das Gehirn lange Zeit als insulinunabhängiges Organ – bis zu der Entdeckung von Insulin im Rattenhirn durch HAVRANKOVA et al. [12]. Die Vorstellung, wonach das Gehirn insulinunabhängig ist, findet sich auch heute noch in vielen Lehrbüchern. Allerdings wurde in den vergangenen Jahrzehnten eindeutig gezeigt, dass Insulin auch im Gehirn wichtige Funktionen erfüllt. Über die Herkunft des im Gehirn vorkommenden Insulins herrschte lange Zeit wissenschaftlicher Diskurs. Sowohl für den Transport von Insulin aus dem Pankreas über die Blut-Hirn-Schranke ins Gehirn als auch für eine hirneigene Entstehung finden sich Belege [13]. Auch das Vorkommen von Insulinrezeptoren im Gehirn ist mittlerweile belegt [14].

Einige experimentelle Daten deuten darauf hin, dass der Glukosemetabolismus des Gehirns zumindest teilweise insulinabhängig erfolgt. So konnten BINGHAM et al. [15] bei gesunden Menschen nachweisen, dass bereits Insulinspiegel in Höhe der Nüchternkonzentration ausreichen, um die Glukoseaufnahme und den Glukosemetabolismus zu stimulieren. Andere Untersuchungen, die allerdings zumeist die Wirkung einer Hyperinsulinämie überprüften, zeigten keinen Effekt von Insulin auf den zerebralen Glukosestoffwechsel. Neben der postulierten Bedeutung im Glukosestoffwechsel hat Insulin im Gehirn weitere wichtige Funktionen: Es übt mehrere unterschiedliche Effekte auf Neuronen aus, ist für Lernen und Gedächtnis von Bedeutung [16, 17] und hat vermutlich eine Funktion in der Hunger-Sättigungs-Regulation [18, 19].

Aufmerksamkeit verbesserten, ist zu vermuten, dass die gemessene Insulinresistenz auch das Gehirn betraf.

- Ein weiterer Hinweis auf eine Störung der zerebralen Insulinsignalweiterleitung ergibt sich aus der reduzierten Aktivität der Tyrosinkinase bei Alzheimerpatienten [23].

Die Tyrosinkinase ist das erste Enzym der Insulinsignalweiterleitungskaskade und bildet den intrazellulären Teil des Insulinrezeptors.

- Darüber hinaus war die Aktivität weiterer intrazellulärer Bestandteile der Insulinsignaltransduktionskaskade, beispielsweise des In-

ulinrezeptorsubstrats und der Phosphatidylinositol-3-Kinase, herabgesetzt [14].

- Auch die bei Alzheimer-Patienten im Vergleich zu gesunden Kontrollpersonen verminderte Expression des Gens, das für das Insulinrezeptorsubstrat-1 kodiert, deutet auf eine herabgesetzte Insulinwirkung hin.
- Nachgewiesen werden konnte zudem eine veränderte Aktivität anderer Enzyme, die an der intrazellulären Insulinsignalweiterleitungskaskade beteiligt sind (Phosphoinositidabhängige Kinase, Glykogensynthasekinase-3).

### Zerebrale Hypoinsulinämie

Neben einer möglichen Insulinresistenz findet sich ein weiterer Erklärungsansatz für die Entstehung von Störungen des Glukosestoffwechsels im Gehirn. So konnte bei Alzheimer-Patienten verschiedentlich eine zerebrale Hypoinsulinämie nachgewiesen werden. Das Verhältnis der Konzentration von Insulin im Liquor zur Plasmainsulinkonzentration, das als indirektes Maß für den Transport von Insulin ins Gehirn angesehen werden kann, nahm mit Fortschreiten der Demenz ab [24]. STEEN et al. [14] maßen zudem eine signifikante Verringerung der Insulin-Gen-Expression in wichtigen Hirnregionen. Damit existieren sowohl Hinweise für einen verringerten Transport des im Pankreas gebildeten Insulins ins Gehirn als auch für eine Abnahme der hirneigenen Insulinsynthese. Als Folge einer zerebralen Hypoinsulinämie scheint die Wirkung von Insulin in diesem Gewebe deutlich eingeschränkt. Der Effekt einer zerebralen Hypoinsulinämie ist somit mit dem einer Insulinresistenz vergleichbar.

### Mitochondriale Dysfunktion

Bekanntermaßen zeichnet sich das Gehirn durch einen hohen Energieumsatz aus. So entfallen unter physiologischen Bedingungen 20 % des Sauerstoffverbrauchs auf das Gehirn,

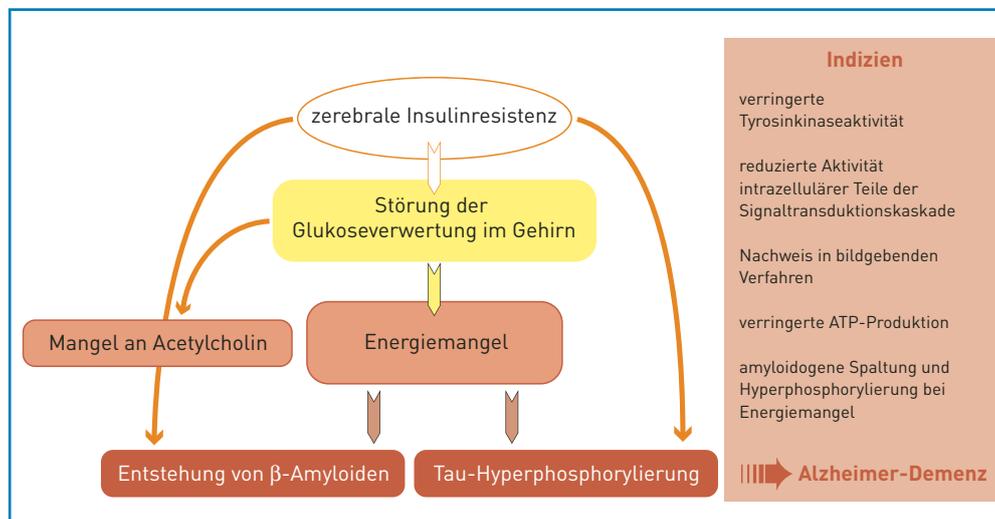


Abb. 2: Glukoseverwertungsstörung als Teil der Alzheimerpathogenese

obwohl dessen Anteil an der Körpermasse nur etwa 2 % beträgt [25]. Entsprechend ist auch Funktionsfähigkeit der Mitochondrien für das Gehirn von zentraler Bedeutung, da diese etwa 90 % des von den Neuronen benötigten ATPs generieren. Inzwischen mehren sich Hinweise, dass der Assoziation von Diabetes mellitus und Alzheimer-Demenz neben zerebraler Insulinresistenz und Hypoinsulinämie möglicherweise auch eine Dysfunktion der Mitochondrien zugrunde liegt. Im Zusammenhang mit beiden Krankheitsbildern finden sich Kennzeichen einer eingeschränkten Mitochondrienfunktion. Insbesondere der bei Diabetes mellitus auftretende oxidative Stress wird für mitochondriale Schäden verantwortlich gemacht. Alterungsprozesse verstärken vermutlich die diabetes-assoziierte mitochondriale Dysfunktion. Dabei scheinen sich die für die Alzheimer-Demenz charakteristischen  $\beta$ -Amyloide direkt toxisch auf die Mitochondrien auszuwirken [26].

### Neurodegenerative Folgen von Störungen des Kohlenhydratstoffwechsels

Unabhängig von der zugrunde liegenden Ursache – zerebrale Insulinresistenz oder Hypoinsulinämie – sind Störungen des Kohlenhydratstoffwechsels mit verschiedenen neurodegenerativen Konsequenzen verbunden und dürften damit an der Entstehung einer Alzheimer-Demenz beteiligt sein.

Zunächst führt der Hypometabolismus von Glukose im zerebralen Gewebe zu einer Abnahme der oxidativen Phosphorylierung; die zelluläre ATP-Produktion nimmt ab [27]. Auf symptomatischer Ebene wirkt sich die Glukoseverwertungsstörung in einer Verschlechterung des Gedächtnisses und anderer kognitiver Funktionen aus [28, 29]. Des Weiteren ist die Substratverfügbarkeit für die Synthese des Neurotransmitters Acetylcholin eingeschränkt, der aus Acetyl-CoA entsteht. Die Glukoseverwertungsstörung kann somit auch an der Entste-

hung des cholinergen Defizits beteiligt sein, das einen wichtigen pathophysiologischen Befund der Alzheimererkrankung darstellt.

### Amyloidplaques

Darüber hinaus fördert die Glukoseverwertungsstörung wahrscheinlich die Entstehung der charakteristischen pathologischen Veränderungen einer Alzheimer-Demenz – der Amyloidplaques und der neurofibrillären Bündel.

Die Amyloidplaques bestehen hauptsächlich aus dem Peptid  $\beta$ -Amyloid, das aus der proteolytischen Spaltung des Amyloidvorläuferproteins entsteht. Der sich durch eine verminderte Glukoseoxidation und die mitochondriale Dysfunktion ergebende Energiemangel im Gehirn von Alzheimerpatienten kann vermutlich die Art und Weise beeinflussen, in der das Amyloidvorläuferprotein gespalten wird. Die dominierende und nicht zur Entstehung von  $\beta$ -Amyloiden – und damit auch nicht zur Demenzzentstehung – führende Spal-

tung des Amyloidvorläuferproteins ist energieabhängig [30]. Der Energiemangel fördert demnach eine andere Art des Abbaus, die im Normalfall nur in geringem Umfang abläuft. Diese Form der Spaltung wird als amyloidogene Spaltung bezeichnet und führt zur Entstehung des  $\beta$ -Amyloids.

Insulinresistenz bzw. Insulinmangel wirken sich vermutlich aber nicht nur über eine verminderte Energiebereitstellung auf die Amyloidentstehung aus. Insulin nimmt über den Phosphatidylinositol-3-Kinase-Weg ebenfalls Einfluss auf die Spaltung des Amyloidvorläuferproteins – es fördert die normale Spaltung [31]. Damit könnte eine verringerte Insulinwirkung im Gehirn unmittelbar die Entstehung von  $\beta$ -Amyloiden und damit die Bildung von Amyloidplaques vorantreiben.

Darüber hinaus werden zwei weitere Wege diskutiert, über die Insulin mit der Entstehung von Amyloidablagerungen in Verbindung steht. Zum einen begünstigt Insulin in Zellkul-

### Glossar

**2- $^{18}\text{F}$ Fluor-2-deoxy-Glukose-Positronen-Emissions-Tomographie (FDG-PET):** Die PET ist ein bildgebendes Verfahren der Nuklearmedizin, das die Verteilung einer schwach radioaktiv markierten Substanz im Organismus sichtbar macht und damit biochemische und physiologische Funktionen abbildet. 2- $^{18}\text{F}$ fluoro-2-deoxy-Glukose (FDG) ist ein Glukosederivat, an dem die Hydroxylgruppe an Position 2 durch das Radionuklid  $^{18}\text{F}$  ersetzt ist. Sie wird von Zellen genauso aufgenommen wie Glukose. Die Verteilung von FDG im Körper erlaubt somit Rückschlüsse auf den Glukosestoffwechsel verschiedener Gewebe.

**Clamp-Technik:** Kombinierte Insulin-Glukose-Infusionstechnik, bei der zunächst ein Bolus an Insulin injiziert und danach eine konstante Insulininfusion verabreicht wird, um eine konstante Plasmainsulinkonzentration zu halten. Dann wird ausreichend Glukose infundiert, um einen bestimmten Glukosespiegel (euglykämischer Basalwert) konstant zu erhalten. Durch die Insulininfusion wird die endogene Glukosefreisetzung unterdrückt, so dass die Menge der metabolisierten Glukose der exogen zugeführten Menge entspricht. Bei Erreichen des Gleichgewichtszustands entspricht die gesamte infundierte Glukosemenge (exogene Glukoseinfusionsrate) der Menge an Glukose, die in allen Geweben des Körpers umgesetzt wird, und ergibt so eine Quantifizierung der gesamten Insulinsensitivität. Je mehr Glukose infundiert werden muss, umso sensibler reagiert der Patient gegenüber Insulin.

**zerebral:** das Großhirn betreffend

**cholinerges Defizit:** Mangel an dem Neurotransmitter Acetylcholin, der bei Alzheimer-Patienten auftritt.

turuntersuchungen die Freisetzung intrazellulärer  $\beta$ -Amyloide, indem es den vesikulären Transport über den Golgi-Apparat zur Zellmembran stimuliert. Eine zerebrale Hypoinsulinämie würde demnach eine intrazelluläre Akkumulation von  $\beta$ -Amyloiden begünstigen. Zum anderen kann Insulin den Abbau von  $\beta$ -Amyloiden hemmen, da das Insulin-abbauende Enzym (*insulin degrading enzyme, IDE*) auch den proteolytischen Abbau von  $\beta$ -Amyloiden katalysiert; zwischen beiden Substraten besteht also ein Wettbewerb um das Enzym. Entsprechend könnte sich insbesondere die für einen Diabetes mellitus charakteristische periphere Hyperinsulinämie negativ auswirken. Sie würde den Abbau von  $\beta$ -Amyloiden in der Peripherie hemmen, was wiederum den Abtransport dieser neurotoxischen Substanz aus dem Gehirn herabsetzt [32].

### Neurofibrilläre Bündel

Insulin ist vermutlich auch an der Regulation der Phosphorylierung des sog. Tau-Proteins beteiligt (vgl. [Abbildung 2](#)). Es sorgt für eine ausreichende, verhindert aber eine übermäßige Phosphorylierung dieses für die Funktion des Zytoskeletts wichtigen Proteins. Eine verringerte Insulinwirkung könnte somit die Hyperphosphorylierung des Tau-Proteins begünstigen [33]. Hyperphosphoryliertes Tau-Protein bildet die neurofibrillären Bündel, das zweite Hauptmerkmal der Alzheimer-Pathologie.

Diskutiert wird schließlich, dass eine langfristige Hyperinsulinämie Entzündungsreaktionen verstärkt [32]. Auch hier besteht ein möglicher Zusammenhang zwischen Diabetes mellitus und der Pathogenese einer Alzheimer-Demenz, in der entzündliche Veränderungen vermutlich nicht nur eine Begleiterscheinung darstellen.

### Folgerungen für die Prävention und Therapie der Alzheimer-Demenz

Welche Beziehungen zwischen Insulinwirkung und Kohlenhydratstoffwechsel einerseits und der Pathogenese der Alz-

heimer-Demenz andererseits bestehen, ist bisher erst ansatzweise verstanden. Allerdings deuten die bisher vorliegenden Befunde auf entsprechende Zusammenhänge hin [34], so dass es mit Blick auf das erhöhte Demenzrisiko bei Diabetikern nahe liegend erscheint, durch eine konsequentere Behandlung des Diabetes mellitus möglicherweise das Alzheimer-Risiko zu vermindern. Untermuert wird dies durch Daten, wonach die aktuelle kognitive Leistungsfähigkeit mit der Blutzuckerkontrolle bei Diabetikern im mittleren Lebensalter korreliert. Ob eine bessere Blutzuckereinstellung tatsächlich zur Demenzprävention bei Diabetikern beitragen kann, wird derzeit in großen prospektiven Studien überprüft [35, 36]. Vielversprechend erscheint auch der Ansatz, Antidiabetika in der Therapie der Alzheimer-Demenz zu verwenden. Erste Erfolge hatte der Einsatz des Wirkstoffs Rosiglitazon, der die Insulinsensitivität erhöht und antientzündlich wirkt [37]. Daneben wird derzeit der Frage nachgegangen, ob inhalativ verabreichtes Insulin sich günstig auf den zerebralen Glukosestoffwechsel und die kognitive Leistungsfähigkeit von Patienten mit beginnender Alzheimer-Demenz auswirkt [38].

### Literatur

- Ott A, Stolk RP, Hofman A et al. (1996) Association of diabetes mellitus and dementia: the Rotterdam Study. *Diabetologia* 39: 1392–1397
- Ott A, Stolk RP, van Harskamp F et al. (1999) Diabetes mellitus and the risk of dementia: The Rotterdam Study. *Neurology* 53: 1937–1942
- Peila R, Rodriguez BL, Launer LJ (2002) Type 2 diabetes, APOE gene, and the risk for dementia and related pathologies: The Honolulu-Asia Aging Study. *Diabetes* 51: 1256–1262
- Yoshitake T, Kiyohara Y, Kato I et al. (1995) Incidence and risk factors of vascular dementia and Alzheimer's disease in a defined elderly Japanese population: the Hisayama Study. *Neurology* 45: 1161–1168
- Arvanitakis Z, Wilson RS, Bienias JL et al. (2004) Diabetes mellitus and risk of Alzheimer disease and decline in cognitive function. *Arch Neurol* 61: 661–666
- Mosconi L (2005) Brain glucose metabolism in the early and specific diagnosis of Alzheimer's

- disease. *FDG-PET studies in MCI and AD. Eur J Nucl Med Mol Imaging* 32: 486–510
- de la Monte SM, Wands JR (2005) 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* 7: 45–61
- Herholz K, Salmon E, Perani D et al. (2002) Discrimination between Alzheimer dementia and controls by automated analysis of multi-center FDG PET. *Neuroimage* 17: 302–316
- Ibanez V, Pietrini P, Alexander GE et al. (1998) Regional glucose metabolic abnormalities are not the result of atrophy in Alzheimer's disease. *Neurology* 50: 1585–1593
- Whitmer RA, Karter AJ, Yaffe K et al. (2009) Hypoglycemic episodes and risk of dementia in older patients with type 2 diabetes mellitus. *JAMA* 301: 1565–1572
- Gerozissis K (2008) Brain insulin, energy and glucose homeostasis; genes, environment and metabolic pathologies. *Eur J Pharmacol* 585: 38–49
- Havrankova J, Schmechel D, Roth J, Brownstein M (1978) Identification of insulin in rat brain. *Proc Natl Acad Sci USA* 75: 5737–5741
- Wozniak M, Rydzewski B, Baker SP, Raizada MK (1993) The cellular and physiological actions of insulin in the central nervous system. *Neurochem Int* 22: 1–10
- Steen E, Terry BM, Rivera EJ et al. (2005) Impaired insulin and insulin-like growth factor expression and signaling mechanisms in Alzheimer's disease – is this type 3 diabetes? *J Alzheimers Dis* 7: 63–80
- Bingham EM, Hopkins D, Smith D (2002) The role of insulin in human brain glucose metabolism: an 18fluoro-deoxyglucose positron emission tomography study. *Diabetes* 51: 3384–3390
- Dou JT, Chen M, Dufour F et al. (2005) Insulin receptor signaling in long-term memory consolidation following spatial learning. *Learn Mem* 12: 646–655
- Zhao W, Chen H, Xu H et al. (1999) Brain insulin receptors and spatial memory. Correlated changes in gene expression, tyrosine phosphorylation, and signaling molecules in the hippocampus of water maze trained rats. *J Biol Chem* 274: 34893–34902
- Sabayan B, Foroughinia F, Mowla A, Borhani-haghighi A (2008) Role of insulin metabolism disturbances in the development of Alzheimer disease: mini review. *Am J Alzheimers Dis Other Demen* 23: 192–199
- Porte D Jr., Baskin DG, Schwartz MW (2005) Insulin signaling in the central nervous system:

- a critical role in metabolic homeostasis and disease from *C. elegans* to humans. *Diabetes* 54: 1264–1276
20. Meneilly GS, Hill A (1993) Alterations in glucose metabolism in patients with Alzheimer's disease. *J Am Geriatr Soc* 41: 710–714
  21. Craft S, Newcomer J, Kanne S et al. (1996) Memory improvement following induced hyperinsulinemia in Alzheimer's disease. *Neurobiol Aging* 17: 123–130
  22. Craft S, Asthana S, Schellenberg G et al. (1999) Insulin metabolism in Alzheimer's disease differs according to apolipoprotein E genotype and gender. *Neuroendocrinology* 70: 146–152
  23. Frölich L, Blum-Degen D, Bernstein HG et al. (1998) Brain insulin and insulin receptors in aging and sporadic Alzheimer's disease. *J Neural Transm* 105: 423–438
  24. Craft S, Peskind E, Schwartz MW et al. (1998) Cerebrospinal fluid and plasma insulin levels in Alzheimer's disease: relationship to severity of dementia and apolipoprotein E genotype. *Neurology* 50: 164–168
  25. Blass JP (2000) The mitochondrial spiral. An adequate cause of dementia in the Alzheimer's syndrome. *Ann NY Acad Sci* 924: 170–183
  26. Moreira PI, Santos MS, Seica R, Oliveira CR (2007) Brain mitochondrial dysfunction as a link between Alzheimer's disease and diabetes. *J Neurol Sci* 257: 206–214
  27. Hoyer S, Riederer P (2003) Pathomechanismen und hypothesengeleitete Therapieoptionen bei der Spätform der Alzheimerkrankheit. *Fortschr Neurol Psychiatr* 71 Suppl 1: S16–S26
  28. Erol A (2008) An integrated and unifying hypothesis for the metabolic basis of sporadic Alzheimer's disease. *J Alzheimers Dis* 13: 241–253
  29. Sorbi S, Fani C, Piacentini S et al. (1986) Energy metabolism in demented brain. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 10: 591–597
  30. Meier-Ruge W, Bertoni-Freddari C, Iwangoff P (1994) Changes in brain glucose metabolism as a key to the pathogenesis of Alzheimer's disease. *Gerontology* 40: 246–252
  31. Solano DC, Sironi M, Bonfini C et al. (2000) Insulin regulates soluble amyloid precursor protein release via phosphatidylinositol 3 kinase-dependent pathway. *FASEB J* 14: 1015–1022
  32. Craft S, Watson GS (2004) Insulin and neurodegenerative disease: shared and specific mechanisms. *Lancet Neurol* 3: 169–178
  33. Gasparini L, Xu H (2003) Potential roles of insulin and IGF-1 in Alzheimer's disease. *Trends Neurosci* 26: 404–406
  34. Watson GS, Craft S (2003) The role of insulin resistance in the pathogenesis of Alzheimer's disease: implications for treatment. *CNS Drugs* 17: 27–45
  35. Rationale and design of the ADVANCE study: a randomised trial of blood pressure lowering and intensive glucose control in high-risk individuals with type 2 diabetes mellitus. *Action in Diabetes and Vascular Disease: PreterAx and DiamicroN Modified-Release Controlled Evaluation*. *J Hypertens Suppl* 2001. 19: S21–28
  36. Cukierman-Yaffe T, Gerstein HC, Williamson JD et al. (2009) Relationship between baseline glycemic control and cognitive function in individuals with type 2 diabetes and other cardiovascular risk factors. *Diabetes Care* 32: 221–226
  37. Watson GS, Cholerton BA, Reger MA et al. (2005) Preserved cognition in patients with early Alzheimer disease and amnesic mild cognitive impairment during treatment with rosiglitazone. A preliminary study. *Am J Geriatr Psychiatry* 13: 950–958
  38. Craft S. Sniff 120. Study of nasal insulin to fight forgetfulness (120 Days). URL: <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00438568> Zugriff 01.08.2009

## Zusammenfassung

Störungen des Kohlenhydratstoffwechsels – eine Ursache der Alzheimer-Demenz?

Andreas Hahn und Thamar Triebel, Hannover

Die Alzheimer-Demenz stellt eine der häufigsten Erkrankungen im höheren Lebensalter dar. Inzwischen liegen zahlreiche Hinweise darauf vor, dass der Kohlenhydratstoffwechsel bei der Demenz vom Alzheimerstyp gestört ist und dass diese Störung zur Entstehung der Demenz beiträgt. Einen ersten Hinweis auf die pathogenetische Bedeutung der Störung des Kohlenhydratstoffwechsels stellt die Erhöhung des Demenzrisikos bei Patienten mit Diabetes mellitus in Beobachtungsstudien dar. Zudem fanden sich bei Alzheimer-Patienten mehrfach Indizien für das Vorliegen einer Insulinresistenz, unter anderem eine verringerte Aktivität der Insulinrezeptor-Tyrosinkinase und mehrerer anderer Bestandteile des Insulinsignalweiterleitungssystems. Die zerebrale Insulinresistenz ist vermutlich die Ursache eines zerebralen Glukose-Hypometabolismus, der weit reichende neurodegenerative Konsequenzen haben kann.

**Schlüsselwörter:** Morbus Alzheimer, Demenz, Diabetes, Insulin, Insulinresistenz, Glukose

## Summary

Disorders of Carbohydrate Metabolism – A Possible Cause of Alzheimer's Disease

Andreas Hahn, Thamar Triebel, Hannover

Alzheimer's dementia is one of the most frequent diseases of the aged. There are now many lines of evidence that suggest that carbohydrate metabolism is disordered in Alzheimer's disease and that this disorder contributes to the initiation of the dementia. One of the first indications of the pathogenetic significance of disorders of carbohydrate metabolism was the increase in the risk of dementia in patients with diabetes mellitus in observational studies. Moreover, Alzheimer patients exhibit several signs of insulin resistance, including reduced activity of the insulin receptor tyrosine kinase and of several other components of the insulin signalling system. Cerebral insulin resistance is presumably the cause of the low levels of cerebral glucose metabolism, which have far reaching consequences for neurodegeneration.

**Key words:** Alzheimer's disease, dementia, diabetes, insulin, insulin resistance, glucose

Ernährungs Umschau 57 [2010] S. 128–133