

Az Alzheimer-kór és a 2-es típusú cukorbetegség összefüggései

Sztanek Ferenc

¹ Debreceni Egyetem Általános Orvostudományi Kar, Belgyógyászati Intézet, Anyagcsere Betegségek Tanszék, Debrecen

Kulcsszavak

- 2-es típusú cukorbetegség
- Alzheimer-kór
- inzulinrezisztencia
- metabolikus diszfunkciók

Összefoglalás

Az Alzheimer-kór és a 2-es típusú cukorbetegség két, világszerte növekvő prevalenciájú betegség, amelyek különösen az idősödő populáció körében jelentenek fontos közegészségügyi kihívást. Az Alzheimer-kór kialakulásának hátterében az inzulinrezisztencia és a glükózmétabolizmus zavarainak patogenetikai szerepét alátámasztja az a megközelítés, amely „három típusú cukorbetegségként” értelmezi ezt a neurodegeneratív betegséget. Ez az értelmezés azon a feltételezésen alapul, hogy a metabolikus diszfunkciók, a krónikus gyulladás, az oxidatív stressz és az inzulinjelátviteli útvonalak rendellenességei központi szerepet játszanak az Alzheimer-kór patogenezisében. Az Alzheimer-kór anyagcsere-betegségként történő újraértelmezése paradigmaváltást hozhat a betegség etiológiájának vizsgálatában, elősegítve a korai diagnosztikát, a személyre szabott terápiás megközelítések kidolgozását, valamint a prevenciók stratégiák hatékonyságának javítását. Ez az interdiszciplináris megközelítés új terápiás lehetőségeket kínálhat, amelyek az életmódbeli intervenciókon és a hagyományos gyógyszeres kezeléseken túl bizonyos antidiabetikus szerek alkalmazását is magukban foglalhatják. Az ilyen holisztikus szemléletű kezelési stratégiák nemcsak a kognitív hanyatlás lassításában mutathatnak ígéretes eredményeket, hanem a metabolikus és neurodegeneratív betegségek közötti összefüggések mélyebb megértését is elősegíthetik. Mindez hozzájárulhat a betegek életminőségének javításához, valamint a hosszú távú prognózis kedvező alakulásához.

Key words

- Alzheimer's disease
- insulin resistance
- metabolic dysfunctions
- type 2 diabetes

The relationship between Alzheimer's disease and type 2 diabetes

Alzheimer's disease and type 2 diabetes mellitus are two increasingly prevalent conditions worldwide, posing significant public health challenges, particularly among aging populations. The pathogenic role of insulin resistance and glucose metabolism dysfunction in the development of Alzheimer's disease is supported by the hypothesis that reinterprets this neurodegenerative disorder as a "type 3 diabetes." This conceptual framework is based on the assumption that metabolic dysfunctions, chronic inflammation, oxidative stress, and abnormalities in insulin signaling pathways play a central role in the pathogenesis of Alzheimer's disease. Reconceptualizing Alzheimer's disease as a metabolic disorder could prompt a paradigm shift in understanding its etiology, fostering advancements in early diagnostics, personalized therapeutic approaches, and more effective prevention strategies. This interdisciplinary perspective opens the door to novel therapeutic options, including the use of certain antidiabetic drugs alongside traditional pharmacological treatments and lifestyle interventions. Such holistic treatment strategies not only show promise in slowing cognitive decline but also deepen our understanding of the connections between metabolic and neurodegenerative disorders. These developments could improve patients' quality of life and lead to more favorable long-term outcomes.

A demencia előfordulásának növekedése az elkövetkező évtizedekben világszerte, így Magyarországon is, jelentős emelkedést mutat a népesség öregedése és a kapcsolódó kockázati tényezők miatt. Jelenleg globálisan több mint 55 millió ember él demenciával, és ez a szám előreláthatólag 78 millióra nő 2030-ra, 2050-re pedig elérheti a 139 milliót.¹ Az európai régió, beleértve Magyarországot is, különösen érintett a népesség demográfiai változásai (a népességfogyás és a növekvő átlagéletkor) miatt. Magyarországon pontos prevalencia-adatok nem állnak rendelkezésre, azonban egy 2021-es tanulmány a fekvő- és járóbeteg-ellátásban gyűjtött adatok alapján körülbelül 250 000 demenciával diagnosztizált esetről számolt be.² A jövőre vonatkozó előrejelzések alapján a demenciával kapcsolatos betegségek a halálozási okok között vezető helyre kerülhetnek Magyarországon, összhangban a nemzetközi trendekkel. A demenciával kapcsolatos növekvő terhek, beleértve az egészségügyi, gazdasági és szociális hatásokat, sürgetik a megelőzésre, korai diagnózisra és hatékony kezelésre irányuló stratégiák kidolgozását és alkalmazását.³

Ma az Alzheimer-kór (AD) a demencia leggyakoribb formája, az esetek 60–70%-át teszi ki.⁴ Az AD etiológiája multifaktoriális, és olyan tényezők játszanak szerepet benne, mint a genetikai hajlam, az előrehaladott életkor és a neuroinflammáció. Az AD kezdeti szakaszát az aberráns tau-fehérjék hiperfoszforilációja és az béta-amiloid (A β) plakkok felhalmozódása jellemzi, amelyek neuronális diszfunkciót és a hippocampus idegsejtjeinek progresszív pusztulását eredményezik. Ennek következményeként a szinaptikus átvitel zavara és a neurotranszmitterek diszregulációja alakul ki.⁵ A genetikai tényezők között szerepelnek a preszenilin-1 és -2 (PSEN1, PSEN2), az apolipoprotein E (APOE)- ϵ 4 allél, valamint az amiloid prekursor protein (APP) különböző formái.⁶ A bélmikrobióta összetétele is befolyásolhatja a betegség kialakulását.⁷ Az AD diagnózisát agyi képalkotó eljárások és biomarker-elemzések (A β -plakkok, foszforilált tau-fehérjék) segítik. Bár a betegség jelenleg nem gyógyítható, az acetilkolinészteráz-gátlók és az N-metil-D-aszpartát-receptor-antagonisták, valamint új gyógyszerek, mint a lecanemab és donanemab, javíthatják a betegek életminőségét és enyhíthetik a tüneteket.⁸

Az AD és az inzulinrezisztencia közötti szoros kapcsolatot jól szemlélteti, hogy a 2-es típusú cukorbetegségben (T2DM) szenvedő betegek körében 50–75%-kal magasabb az AD kialakulásának kockázata.⁹ Az AD és a T2DM közös rizikófaktorai között szerepel a tartós oxidatív stressz, az elhízás, a magas vérnyomás, a glükózanyagcsere sejtszintű zavarai és enzimműködési hibák, a mitokondriális diszfunkció és a fokozott gyulladásos folyamatok. Az AD-t olyan anyagcserezavarként lehet jellemezni, amely az agyi inzulinrezisztencia révén az idegsejtek károsodásához, aberráns fehérjék képződéséhez és A β -plakkok felhalmozódásához vezető neurodegeneratív folyamatokat indukál.¹⁰

I AZ ALZHEIMER-KÓR TÍPUSAI

Az AD elsősorban az idősebb, 65 év feletti populációt érinti, de a betegség már fiatalabb életkorban is megjelenhet. A fiatalabb kezdetű AD az esetek 5–6%-át teszi ki, és 45–64 éves korban jelentkezik. Kialakulásának rizikófaktorai közé tartoznak a fejsérülések, kardiovaszkuláris betegségek, genetikai tényezők (pl. Down-szindróma), valamint életmódbeli tényezők, mint a dohányzás és a mozgásszegény életmód.⁸ Az EOAD két altípusra osztható: a mendeliánus korai AD, amely ritka és genetikai okok, például az APP, PSEN1, PSEN2 gének mutációi okozzák, és a nem mendeliánus korai AD, amely gyakoribb és a genetikai és környezeti tényezők, például táplálkozás, életmód és egyéb krónikus betegségek összetett kölcsönhatásának eredménye.¹¹ A késői kezdetű AD, amely az AD leggyakoribb formája, 65 éves kor felett válik egyre gyakoribbá, és prevalenciája öt évente megduplázódik. Fő rizikófaktorai közé tartoznak az érrendszeri betegségek, alvászavarok és genetikai tényezők, például az APOE- ϵ 4 allél jelenléte. Az AD örökletes formája, a familiáris AD ritka és a PSEN1, PSEN2 és APP gének mutációi miatt alakul ki, főként a 30–60 év közötti életkorban.¹²

I AZ ALZHEIMER-KÓR PATOGENEZISE

A tau-fehérje kulcsfontosságú szerepet játszik az AD patogenezisében. A tau-fehérje normális szerepe a mikrotubulusok stabilizálása, az axonális transzport elősegítése

és a posztzinaptikus struktúrák stabilitásának biztosítása, mely AD-ben jelentős károsodást szenved. Normál esetben a tau-fehérje foszforilációval módosul, de AD-ban a hiperfoszforiláció mértéke jelentősen megnövekszik, ami a tau-fehérje diszfunkcióját és a neurofibrilláris kötegek kialakulását eredményezi. Ezek a kötegek a sejten belüli struktúrák, például az axonok és a dendritok károsodásához vezetnek, csökkentve a neuronális funkciót és hozzájárulva a neurodegeneratív folyamatokhoz.¹³ A hiperfoszforilált tau-fehérjék páros hélix filamentumokat és egyenes filamentumokat képeznek, amelyek neurotoxikus hatásúak és hozzájárulnak a betegség előrehaladásához. Az AD előrehaladott stádiumában az neurofibrilláris kötegek szintje akár négyszeresére nőhet az egészséges egyénekhez képest, így ezek a folyamatok közvetlenül hozzájárulnak az AD-ban tapasztalható neuronális károsodásokhoz és a szellemi hanyatláshoz.¹⁴

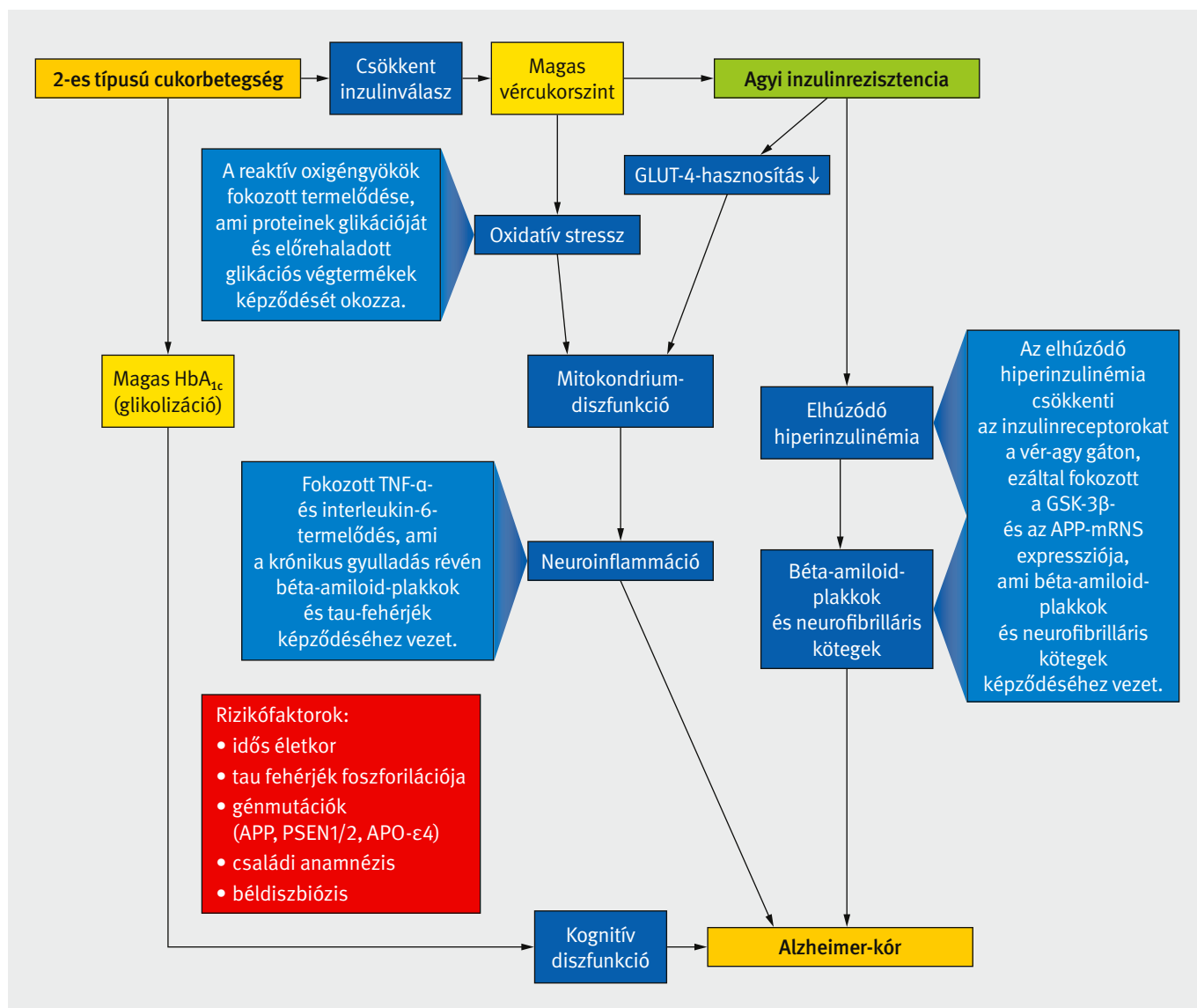
Az A β -fehérje szintén jelentős tényező az AD patogenezisében, normális működése az agyi szinaptikus plaszticitás és a memória kialakulásában fontos. Az A β -peptidek a 21-es kromoszómán található APP lebomlásával keletkeznek, és, különösen az A β ₁₋₄₂ formája, hajlamosak az aggregációra az agyban amiloid-plakkok formájában.¹⁵ A plakkok kialakulása és felhalmozódása közvetlen hatással van az agyi szinaptikus hálózatokra, különösen a hippocampusra, az aggregált A β -plakkok szinaptikus diszfunkciót, oxidatív stresszt és neuronális károsodást, ezáltal memóriazavart és kognitív hanyatlást okoznak. Az A β túlzott felhalmozódása többek között genetikai tényezők, öregedés, fokozott amiloidogén aktivitás vagy károsodott clearance következményeként alakulhat ki.¹⁶

Habár az AD nem kizárólagosan genetikai okok miatt alakul ki, számos génmutáció hozzájárulhat a betegség kialakulásához. Az APP gén kódolja az amiloid prekursor fehérjét, amely fontos szerepet játszik az A β -peptid képződésében és lerakódásában. Az APP gén mutációi megváltoztathatják az A β -fehérjék képződésének egyensúlyát, növelhetik az A β ₄₂ termelését, ami kóros A β -plakkok képződéséhez vezet. A PSEN1 és PSEN2 gének a gamma-szekretáz komplex részeként működnek, és szintén hozzájárulnak az A β ₄₂ fokozott termeléséhez és aggregálódásához, valamint a tau-fehérje foszforilációjához.¹⁷ A koleszterintranszportban jelentős APOE gén különböző alléljai közül az ϵ 4 allél erősen növeli az AD

kockázatát, míg az $\epsilon 2$ allél védő hatású, csökkentve a betegség valószínűségét. Az APOE- $\epsilon 4$ számos patogén mechanizmusban szerepel és hozzájárul az idegsejtek degenerációjához, beleértve az $A\beta$ -metabolizmus zavarait, a szinaptikus diszfunkciót és a neuroinflammációt. Az APOE- $\epsilon 4$ allél jelenléte háromszorosára növeli a betegség kialakulásának kockázatát, míg két példány esetén tizenkétszeres kockázatról beszélhetünk.¹⁸ További genom szintű asszociációs tanulmányok más géneket is

azonosítottak, amelyek kapcsolatban állhatnak az AD-vel, például az ADAM10, ABCA7 és MAPT géneket, azonban jelenleg még nem tisztázott, hogy ezek a gének milyen szerepet játszanak a betegség kialakulásában.¹⁹

A bélmikrobiom szerepe az AD kialakulásában és progressziójában egyre inkább felismerésre kerül a tudományos közösségben. A bélmikrobiom, amely több mint 1000 baktériumfajt tartalmaz, fontos szerepet játszik az agy és a bél közötti kétirányú kommunikációban, ezt a bél-agy



1. ábra. A cukorbetegség és az Alzheimer-kór közötti kóros összefüggések összefoglalása

tengely közvetíti. A bélmikrobióta hatással van a központi idegrendszerre, különösen neurotranszmitterek (például gamma-amino-vajsav, szerotonin, dopamin) termelésével, amelyek az idegrendszer működését befolyásolják.²⁰ A bélflóra diszbiózisa, vagyis az egészséges mikrobiom összetételének megváltozása jellemző AD-s betegek esetében, csökken az anyagcsere és az immunválasz szempontjából kedvező baktériumok, például a *Firmicutes* és *Bifidobacterium* jelenléte, ezzel szemben a patogén baktériumok, mint a *Proteobacteria*, *Escherichia* és *Porphyromonas gingivalis* jelenléte gyulladásos reakciókat vált ki, és elősegíti a tau-fehérje és az A β -plakkok felhalmozódását.²¹

A krónikusan fennálló gyulladás az idegrendszerben (neuroinflammáció) szintén hozzájárulhat az agyi degenerációhoz és a kognitív hanyatláshoz AD-ben. A gyulladásos folyamatok különösen az agy immunsejtjei, mint a mikroglia és az asztrociták diszfunkciójában jelennek meg. A mikroglia sejtek normális esetben segítenek eltávolítani az idegrendszert károsító anyagokat, például az A β -plakkokat. Azonban az AD előrehaladtával a mikroglia túlzottan aktiválódik, ami gyulladásos citokinek és reaktív oxigéngyökök fokozott termelődéséhez vezet, és hozzájárulnak az idegsejtek pusztulásához, a szinaptikus diszfunkcióhoz és gyulladásos citokinek felszabadulásához.²⁰ Az asztrociták, szintén az agy gliasejtjei, fontos szerepet játszanak az idegsejtek tápanyag- és energiaellátásában, védelmében és regenerációjában. Az asztrociták is diszfunkcionálissá válnak AD-ben, és túlzott mértékben termelnek gyulladásos citokineket, például interleukin-1 β -t és tumornekrózisfaktor- α -t, ezáltal tovább fokozzák a gyulladást és elősegítik a neurodegenerációt. Az A β -plakkok felhalmozódása tovább fokozza a gyulladásos folyamatokat, mivel az A β -peptidek önállóan is képesek aktiválni a mikroglia és az asztrocitákat, hozzájárulva a neuroinflammáció fokozódásához és további A β -plakkok képződéséhez.²²

A T2DM és az AD kialakulása közötti kóros összefüggések összefoglalása az 1. ábrán található meg.

AZ ALZHEIMER-KÓR ÉS A CUKORBETEGSÉG KAPCSOLATA

A cukorbetegség, különösen a T2DM és az AD között szoros összefüggés áll fenn, és a két betegség közös patológiai

mechanizmusokkal rendelkezik, amelyek a kognitív hanyatlás és neurodegeneráció felé vezethetnek. A T2DM-ben az inzulinrezisztencia akadályozza a sejtek hatékony glükózfelvételét, ugyanakkor az agy számára az inzulin kritikus szerepet játszik a memória és a szinaptikus plaszticitás fenntartásában. Az inzulinrezisztencia hozzájárulhat az A β -plakkok felhalmozódásához is, a neurodegenerációhoz és a krónikus gyulladáshoz.²³ Több populációs kohorszvizsgálatot végeztek a T2DM és az AD közötti összefüggés vizsgálatára. Az Egyesült Királyság Biobank adatain 50 és 80 év közötti emberek neurokognitív változásait vizsgálták a T2DM és az életkor hatásaival összehasonlítva. Az elemzett minta 1012 T2DM-es beteget és 19302 egészséges kontrollt tartalmazott és eredményeiken metaanalíziseket végeztek, amelyeket a T2DM és egészséges kontrollok esetén is kognitív tesztekkel és neurológiai képalkotó vizsgálatokkal is kiegészítettek. A T2DM-es betegek jelentős kognitív deficitet mutattak, különösen a végrehajtó funkciók és a feldolgozási sebesség terén, valamint a szürkeállomány atrofikus változásai is kimutathatóak voltak, különösen a ventrális striatumban, a kisagyban és a putamenben. A T2DM korai idegrendszeri hatásai hasonlóak az egészséges öregedés hatásaival, de 26%-kal gyorsabban jelentkeztek és súlyosabb neurodegenerációval társultak.²⁴ A Whitehall II kohorszvizsgálat utólagos elemzése 5653 résztvevőnél (medián életkor 54,4 év) kimutatta, hogy a régebb óta ismert T2DM-betegek esetén a glikémiás kontrollal összefüggésben a memória hanyatlása 45%-kal kifejezettebb volt, az érvelési teszten 29%-kal teljesítettek rosszabban és a globális kognitív eredményük 24%-kal gyorsabban romlott, mint a normoglikémiás csoporté. A prediabetesszel vagy frissen diagnosztizált T2DM-mel élő betegek kognitív hanyatlásának mértéke hasonló volt a nem cukorbetegkéhez.²⁵

Az AD-ban a glükózzanyagcsere zavarai és az inzulinrezisztencia különböző agyi funkciókat befolyásolnak. Az inzulin alapvető hormonként játszik szerepet az agy energiaellátásában, a neurotranszmitterek felszabadításában és a szinaptikus plaszticitás fenntartásában. Az inzulinreceptorok kulcsfontosságú eloszlása az agyban, különösen a hippocampusban és az agykéregben jelentős a kognitív teljesítmény fenntartásában. Az inzulinjelátvitel zavarai, amelyek a vér-agy gáton keresztül csökkenthetik

az inzulin elérhetőségét az agyban, hozzájárulhatnak az AD két jellemző patológiai elváltozásának, az A β -plakkoknak és a neurofibrilláris kötegeknek a felhalmozódásához.²⁶ Molekuláris szinten a glükózfelvétel, amely az inzulintól független glükóztranszportereken keresztül történik, alapvető az agy normális működéséhez, különösen a szinaptikus régiókban. A hipotalamuszban kialakuló inzulinrezisztencia elősegítheti az anyagcserezavarokat és felboríthatja az energiaegyensúlyt, elhízást és tartósan magas vércukorszintet okozva. Az inzulinhiány rontja a szinaptikus plaszticitást, és növeli az A β -toxicitást, ezáltal gyorsítva az AD progresszióját. Ezenkívül a glükózmetabolizmus zavara a glutamát-felvétel csökkenését okozza az asztrocitákban, ami idegsejtkárosodást és excitotoxicitást eredményezhet.²⁷ A kutatások azt is sugallják, hogy bizonyos molekulák, például a laurinsav, aszparagin, fruktóz és arachidonsav hatással lehetnek a gyulladásos folyamatokra és a neuronális kommunikációra, ezáltal hozzájárulva az AD és a T2DM összefüggéséhez.²⁸ Az inzulinjelátvitel helyreállítása és az inzulinhatás kifejlődéséhez kapcsolódó mechanizmusok célzott terápiája ígéretes lehetőséget kínálhat az AD és más neurodegeneratív betegségek kezelésében és megelőzésében.

Az elhízás, a krónikus gyulladás és a T2DM következményeként kifejlődő inzulinrezisztencia jelentősen hozzájárul az A β lerakódásához. A kóros A β -fehérjék metabolizmusa során a nem amiloidogén útvonal az A β kiürülését támogatja, míg az amiloidogén útvonal az A β -plakkok képződéséhez vezet. Az inzulin az APP nem amiloidogén feldolgozását szabályozza, így neuroprotektív hatást fejt ki, azonban az inzulinrezisztencia az amiloidogén folyamatot helyezi előtérbe, fokozva az A β -plakkok felhalmozódását. Az inzulin vagy az inzulinszerű növekedési faktor-1 receptorhoz kötődése aktiválja a foszfatidil-inozitol-3-kinázt, ami a protein-kináz B aktiválását eredményezi, ez gátolja a glikogén-szintáz-kináz-3 β (GSK-3 β) enzimet, amely az APP neuroprotektív formájának termelődését támogatja. Az inzulinrezisztencia gátolja az protein-kináz B és a GSK-3 β aktivitását, ezáltal elősegíti az A β -plakkok képződését.²⁹ A krónikus gyulladás, az oxidatív stressz és a fehérjék hibás hajtogatása súlyosbítják az A β -aggregációt és tovább rontják a kognitív funkciókat. A T2DM-hez kapcsolódó endotél-diszfunkció és mikrovaszkuláris károsodások csökkentik

az agy vérellátását, ami tovább rontja az A β -clearance hatékonyságát, elősegítve a plakkok kialakulását.³⁰ Az inzulinrezisztencia kezelésére szolgáló gyógyszerek közül ígéretes eredményeket mutatnak a glükagonszerű peptid-1 (GLP-1) receptoragonisták, mint a liraglutid vagy dulaglutid, amelyek az inzulinérzékenység helyreállításával csökkenthetik az A β felhalmozódását és javíthatják a kognitív funkciókat.^{31,32}

A tau-fehérje hiperfoszforilációja következtében neurofibrilláris kötegek képződnek a idegsejtek citoplazmában, az autofágia nem képes lebontani ezeket az aggregátumokat, majd a mitokondriumokban a reaktív oxigéngyökök megnövekedett termelését és apoptózist eredményez. Fiziológias körülmények között a protein-foszfataz 2A felelős a tau hiperfoszforilációjának és hibás összecsavarodásának megakadályozásáért, azonban a magas vércukorszint gátolja a protein-foszfataz 2A aktivitását az agyban. Az inzulinrezisztencia szintén tau-hiperfoszforilációhoz vezet, emellett hatással van a mitogén által aktivált protein-kináz és az protein-kináz B jelátviteli útvonalakra is. A hiperfoszforilált tau-t tartalmazó neuronokban az inzulin felhalmozódik és oligomereket képez, ami gyakran megfigyelhető AD-ban és más tauopathia-típusokban.³³ A tau jelenléte a hasnyálmirigyben is jelentős, mivel a béta-sejtekben a tau szerepet játszik a glükóz általi inzulinszekréció szabályozásában. Érdekes módon, a T2DM-ben szenvedő betegekben a tau szintje emelkedhet, ami paradox módon fokozza az inzulinszekréciót, potenciálisan hozzájárulva a hiperinzulinémiához. A krónikusan magas tau-expresszió megzavarhatja a béta-sejtek működését, ezzel szemben a tau szupressziója javíthatja a vércukorkontrollt, csökkentheti az inzulinrezisztenciát és stabilizálja a mikrotubulusok összeállítását az axonális transzport elősegítésére. Így a tau-fehérje potenciális terápiás célpont lehet mind a neurodegeneratív, mind a metabolikus rendellenességek kezelésében.³⁴ Egy 1350 beteg bevonásával végzett megfigyeléses tanulmány azt mutatta, hogy a T2DM hatással van a neurodegenerációra, a cukorbetegségben szenvedő résztvevőknél magasabb össz-tau-szintet igazoltak a nem cukorbeteghez képest, és szignifikáns összefüggést figyeltek meg a T2DM és a cerebrospinális folyadék tau-szintje között az APOE- ϵ 4 allélt hordozók esetében.³⁵

Közös kockázati tényezők

A T2DM és az AD közötti kapcsolatot számos közös kockázati tényező meghatározza. Az inzulinrezisztencia és a magas vércukorszint mindkét betegség kialakulásában kulcsfontosságú. Az életkor előrehaladtával nő a T2DM és az AD kockázata, az elhízás is jelentőségteljes, amelyet gyakran krónikus, alacsony fokú gyulladás kísér. A genetikai tényezők és az oxidatív stressz is fontos szerepet játszanak. Emellett a szív- és érrendszeri problémák, mint a magas vérnyomás és az emelkedett koleszterinszint szintén hozzájárulnak a betegség kialakulásához.²³

Kiemelendők a modern életvitelben nagyobb jelentőséggel bíró kedvezőtlen életmódi tényezők a T2DM és az AD kialakulásában. A vércukorszint megfelelő szabályozása különösen fontos a cukorbetegségben szenvedő AD-s betegek számára. A napi rendszeres étkezéssel és kiegyensúlyozott táplálkozással, elkerülve a túlevést és a túl szigorú diétákat, optimalizálni lehet a vércukor- és inzulinszintet, és ez lassíthatja a neurodegenerációt. Egyes kutatások azt mutatják, hogy a kevésbé intenzív vércukorszint-szabályozás és a hipoglikémia elkerülése előnyösebb az idős T2DM-es és AD-s betegek számára.⁶ A mediterrán diéta különösen hatékonynak tűnik a vércukorszint szabályozásában és a kardiometabolikus egészség javításában, ezenkívül javíthatja a kognitív funkciókat és segíthet a memória megőrzésében.³⁷ A DASH és a MIND diéták is ígéretesek, előbbi a telített zsírsavak és feldolgozott ételek csökkentésére összpontosít, utóbbi pedig a mediterrán és DASH diéták kombinációja, amely neuroprotektív hatású lehet.^{38,39} A rendszeres fizikai aktivitás csökkenti az AD és a vaszkuláris demencia előfordulásának kockázatát a T2DM-ben szenvedő betegeknél. A fizikai aktivitás rendszeres gyakorlásával, különösen a magas kockázatú csoportokban, megelőzhető is lehet a demencia.⁴⁰ A különböző intenzitású edzésformák tovább javítják az idősebb T2DM-betegek laboratóriumi, fizikális és mentális paramétereit, beleértve a kognitív funkciókat is. Továbbá, a nagy intenzitású intervallumedzés és a mérsékelt intenzitású folyamatos edzés egyaránt segítettek a memóriajavulásban és csökkentették a T2DM okozta oxidatív stresszt AD-ben.⁴¹ A dohányzás és a kognitív hanyatlás közötti kapcsolatot több kutatás is alátámasztja, egy

metaanalízis során azt találták, hogy a dohányosoknál nagyobb a kognitív károsodás kockázata.^{42,43} Az alkoholfogyasztás szintén hatással van a T2DM-re, a vércukor szintjének ingadozását okozza, tartós behatásként csökkenti az inzulin hatékonyságát és fokozhatja az inzulinrezisztenciát. A krónikus alkoholfogyasztás az enyhe kognitív károsodást és az AD kockázatát is növeli.⁴⁴ A mérsékelt alkoholfogyasztás alacsonyabb kockázattal járhat az agyi egészségre azoknál, akik nem szenvednek kognitív zavartól, azonban már az enyhe kognitív károsodás esetén is a nagyobb mennyiségű alkoholfogyasztás gyorsabb kognitív hanyatlást eredményezhet.⁴⁵

A gyógyszeres kezelés hatásai az Alzheimer-kórban

A metformin a T2DM kezelése során ígéretes terápia lehetőséget kínál az AD-ban is. A metformin hatása a máj glükóztermelésének csökkentése és az inzulinérzékenység javítása, de neuroprotektív hatásai is igazolódtak, gyulladáscsökkentő, antioxidáns és neurodegenerációt gátló tulajdonságokkal rendelkezik, amelyek segíthetnek mérsékelni az idegsejtek károsodását és támogatják a kognitív funkciókat.⁴⁶ Preklinikai kutatások szerint a metformin elősegítheti az autofágia folyamatát, ezáltal az olyan toxikus fehérjék, mint az A β - és tau-aggregátumok eltávolítását az idegrendszerből. Ezen kívül a metformin aktiválja az AMP-aktivitásfüggő protein-kinázt, amely az idegsejtek energiafelhasználásának is szabályozója, csökkenti az A β felhalmozódását és javítja a mitokondriális működést, csökkentve ezzel az AD előrehaladását.⁴⁷ Egereken végzett kísérletek szerint a metformin gátolja a tau-fehérje foszforilációját és javítja a szinaptikus funkciókat.⁴⁸

A pioglitazon ígéretes terápiás lehetőségnek tűnt az AD kezelésében, különösen az inzulinrezisztencia célzott kezelésére. Klinikai tanulmányok azt mutatták, hogy a pioglitazon csökkentheti a demencia kockázatát T2DM-betegek körében, különösen azoknál, akiknél stroke vagy iszkémiás szívbetegség szerepel az anamnézisben. A pioglitazon neuroprotektív és gyulladáscsökkentő hatásai javíthatják a kognitív funkciókat, valószínűleg az inzulinérzékenység javítása, az érrendszeri károsodások csökkentése és a neuroinflammáció

modulálása révén.⁴⁹ Bár az eredmények ígéretesnek tűntek, a legtöbb klinikai vizsgálat rövid távú volt, és nem mutattak ki szignifikáns terápiás hatásokat. Emiatt a pioglitazon alkalmazásának hatékonysága az AD kezelésében még mindig kérdéses, és további kutatások lennének szükségesek.

Egyre nagyobb figyelem irányul a GLP-1-receptoragonisták AD-ban való alkalmazásának lehetőségére. A GLP-1-receptoragonisták, mint például a liraglutid, a szemaglutid és a dulaglutid, neuroprotektív hatásokat fejtenek ki azáltal, hogy javítják az inzulin-érzékenységet, csökkentik a neuroinflammációt, és elősegítik a neuronok túlélését.^{50,51} Ezek a szerek aktiválják a GLP-1-receptorokat az agyban, amelyek széles körben kifejeződnek a kognitív funkciókhoz kapcsolódó területeken, például a hippocampusban és az agykéregben. Állatkísérletek kimutatták, hogy a GLP-1-receptoragonisták képesek csökkenteni az A β -plakkok és a foszforilált tau szintjét, miközben javítják a szinaptikus funkciót és a kognitív teljesítményt. Ezenkívül ezek a szerek antioxidáns hatásokat mutatnak és javítják a mitokondriális funkciót, ami segíthet ellensúlyozni az AD progressziójához hozzájáruló sejtszintű energiaháztartási zavarokat.^{50,51} Számos klinikai vizsgálat folyik annak értékelésére, hogy a GLP-1-receptoragonisták milyen hatással vannak az AD-betegek kognitív funkcióira, és az előzetes adatok ígéretes eredményeket mutatnak a kognitív hanyatlás lassításában enyhe és közepesen súlyos AD esetén.^{52,53}

Hasonlóképpen a nátrium-glükóz kotranszporter-2 (SGLT-2) gátlók neuroprotektív hatását is széleskörben vizsgálják AD-ban. Az SGLT-2-gátlók, mint például az empagliflozin és a dapagliflozin, a glükózzabályozáson túl mérséklék az oxidatív stresszt és a krónikus gyulladást, amelyek az AD progressziójának kritikus tényezői. Az SGLT-2-gátlók emellett fokozzák a ketontermelést, amely alternatív energiaforrásként szolgálhat az agysejtek számára, ellensúlyozva a glükózmetabolizmus AD-ra jellemző csökkenését.⁵⁴ Korai populációs szintű kohorszvizsgálat eredményei szerint az SGLT-2-gátlók csökkenthetik az A β felhalmozódását és megvédhetik a neuronokat az oxidatív stresszhez kapcsolódó sérülésektől.⁵⁵ Az SGLT-2-gátlók AD progressziójára gyakorolt hatását vizsgáló klinikai vizsgálatok is folyamatban vannak és ígéretes eredményeket mutatnak.⁵⁶

Az AD kezelésére többféle neurológiai gyógyszer alkalmazásával próbálkoznak, köztük acetilkolinészterázgátlókkal, mint a donepezil, rivasztigmin és galantamin, valamint N-metil-D-aszpartát-receptorantagonistákkal, például a memantin. Az acetilkolinészterázgátlók az acetilkolin szintjének növelésére hatnak, mivel gyakran csökkent szintje mutatható ki az AD-betegek központi idegrendszerében.⁵⁷ Ezzel szemben az N-metil-D-aszpartát-receptorantagonisták, mint a memantin, a glutamát aktivitásának szabályozására alkalmazzák, mivel annak túlzott jelenléte károsíthatja az idegsejteket, főként a közepes vagy súlyos AD kezelésére használják.⁵⁸ Újabb gyógyszerek, mint a lecanemab, donanemab és aducanumab az A β -plakkokat célozzák, és csökkenthetik azok felhalmozódását az agyban, különösen a betegség korai szakaszaiban.⁵⁹ A brexpiprazol, egy atipikus antipszichotikum, szintén vizsgálat alatt áll az AD neuropszichiátriai tüneteinek, különösen az agitáció és agresszió kezelésére. A brexpiprazol a szerotonin- és dopaminreceptorokon fejt ki hatását, segítve ezzel a neurotranszmitterek egyensúlyának helyreállítását, ami hozzájárulhat az AD tüneteinek enyhítéséhez.⁶⁰

KÖVETKEZTETÉSEK

Az AD gyakori neurodegeneratív betegség, különösen az idősödő népességet érinti és kognitív hanyatlás és a demencia progressziója jellemzi. A betegség patogenezisében szerepet játszik az abnormális A β - és tau-fehérjék felhalmozódása, amelyek neuronális diszfunkciót és agyi térfogatcsökkenést okoznak. Az AD progresszióját jelenleg neurológiai képalkotó technikákkal és biomarkerekkel követni lehet, de igazán hatékony betegségmódosító gyógyszerek még nem állnak rendelkezésre. A legújabb kutatások szerint szoros kapcsolat van az AD és az inzulinrezisztencia között, ami a T2DM-mel való átfedéshez vezetett. A T2DM-es betegek körében az AD kockázata 50–75%-kal megnövekszik, amit a közös kockázati tényezők, például az elhízás, a genetikai hajlam és az oxidatív stressz magyarázhat. A jövőbeli kutatások a metabolikus diszfunkciók és az AD összefüggéseinek feltárására irányulnak, különösen az agyi inzulinrezisztencia és a glükóz metabolizmusának szerepére. Az új biomarkerek,

mint az A β - és tau-plakkok segíthetnek a betegség korai felismerésében, míg a metabolikus diszfunkciók kezelésére irányuló új terápiák, például a GLP-1-receptoragonisták és az SGLT-2-gátlók, ígéretesek lehetnek a jövőben. A betegség heterogenitása miatt fontos a személyre szabott kezelések fejlesztése, figyelembe véve a genetikai tényezőket

és a különböző AD-altípusokat. Az AD és a T2DM közötti összefüggések további kutatásokat igényelnek, különös figyelmet fordítva a metabolikus terápiákra. Az új biomarkerek és terápiás célpontok felfedezése, valamint nemzetközi kutatási együttműködések segíthetik a két betegség globális megértését és kezelését.

RÖVIDÍTÉSEK JEGYZÉKE

A β : béta-amiloid; **AD**: Alzheimer-kór (Alzheimer's disease); **APOE**: apolipoprotein E; **APP**: amiloid prekursor protein; **GLP-1**: glükagon-szerű peptid-1 (glucagon-like peptide-1); **GSK-3 β** : glikogén-szintáz-kináz 3-béta; **PSEN1/2**: preszenilin-1/-2; **SGLT-2**: nátrium-glükóz kotranszporter-2 (sodium/glucose cotransporter 2); **T2DM**: 2-es típusú cukorbetegség (type 2 diabetes mellitus)

IRODALOMJEGYZÉK

- GBD 2019 Dementia Forecasting Collaborators: Estimation of the global prevalence of dementia in 2019 and forecasted prevalence in 2050: an analysis for the Global Burden of Disease Study 2019. *Lancet Public Health* 2022; 7(2): e105-e125. doi:10.1016/S2468-2667(21)00249-8
- Balázs N, Ajtay A, Oberfrank F, et al.: Dementia epidemiology in Hungary based on data from neurological and psychiatric specialty services. *Sci Rep* 2021; 11(1): 10333. doi:10.1038/s41598-021-89179-3
- World Health Organization: Global action plan on the public health response to dementia 2017–2025. World Health Organization, Geneva, Switzerland, 2017. Hozzáférhető (2025. 02. 19.): <https://hdl.handle.net/10665/259615>
- Cao F, Yang F, Li J, et al.: The relationship between diabetes and the dementia risk: a meta-analysis. *Diabetol Metab Syndr* 2024; 16(1): 101. doi:10.1186/s13098-024-01346-4
- Kerwin D, Abdelnour C, Caramelli P, et al.: Alzheimer's disease diagnosis and management: Perspectives from around the world. *Alzheimers Dement (Amst)* 2022; 14(1): e12334. doi:10.1002/dad2.12334
- Li X, Feng X, Sun X, et al.: Global, regional, and national burden of Alzheimer's disease and other dementias, 1990–2019. *Front Aging Neurosci* 2022; 14: 937486. doi:10.3389/fnagi.2022.937486
- Seo DO, Holtzman DM: Current understanding of the Alzheimer's disease-associated microbiome and therapeutic strategies. *Exp Mol Med* 2024; 56(1): 86–94. doi:10.1038/s12276-023-01146-2
- Scheltens P, De Strooper B, Kivipelto M, et al.: Alzheimer's disease. *Lancet* 2021; 397(10284): 1577–1590. doi:10.1016/S0140-6736(20)32205-4
- Rashad A, Rasool A, Shaheryar M, et al.: Donanemab for Alzheimer's Disease: A systematic review of clinical trials. *Healthcare* 2023; 11(1): 32. doi:10.3390/healthcare11010032
- Saeedi P, Petersohn I, Salpea P, et al.: Global and regional diabetes prevalence estimates for 2019 and projections for 2030 and 2045: Results from the International Diabetes Federation Diabetes Atlas, 9th edition. *Diabetes Res Clin Pract* 2019; 157: 107843. doi:10.1016/j.diabres.2019.107843
- Reitz C, Rogaeva E, Beecham GW: Late-onset vs. nonmendelian early-onset Alzheimer disease: A distinction without a difference? *Neurol Genet* 2020; 6(5): e512. doi:10.1212/NXG.0000000000000512
- Kellar D, Craft S: Brain insulin resistance in Alzheimer's disease and related disorders: mechanisms and therapeutic approaches. *Lancet Neurol* 2020; 19(9): 758–766. doi:10.1016/S1474-4422(20)30231-3
- Basheer N, Smolek T, Hassan I, et al.: Does modulation of tau hyperphosphorylation represent a reasonable therapeutic strategy for Alzheimer's disease? From preclinical studies to the clinical trials. *Mol Psychiatry* 2023; 28(6): 2197–2214. doi:10.1038/s41380-023-02113-z
- Buchholz S, Zempel H: The six brain-specific TAU isoforms and their role in Alzheimer's disease and related neurodegenerative dementia syndromes. *Alzheimers Dement* 2024; 20(5): 3606–3628. doi:10.1002/alz.13784
- Hernández-Zimbrón LF, Rivas-Arancibia S: Deciphering an interplay of proteins associated with amyloid β 1–42 peptide and molecular mechanisms of Alzheimer's disease. *Rev Neurosci* 2014; 25(6): 773–783. doi:10.1515/revneuro-2014-0025
- Hampel H, Hardy J, Blennow K, et al.: The Amyloid- β Pathway in Alzheimer's Disease. *Mol Psychiatry* 2021; 26(10): 5481–5503. doi:10.1038/s41380-021-01249-0
- Lanoiselée HM, Nicolas G, Wallon D, et al.: APP, PSEN1, and PSEN2 mutations in early-onset Alzheimer disease: A genetic screening study of familial and sporadic cases. *PLoS Med* 2017; 14(3): e1002270. doi:10.1371/journal.pmed.1002270
- Raulin AC, Doss SV, Trottier ZA, et al.: ApoE in Alzheimer's disease: pathophysiology and therapeutic strategies. *Mol Neurodegener* 2022; 17(1): 72. doi:10.1186/s13024-022-00574-4
- Andrade-Guerrero J, Santiago-Balmaseda A, Jeronimo-Aguilar P, et al.: Alzheimer's disease: An updated overview of its genetics. *Int J Mol Sci* 2023; 24(4): 3754. doi:10.3390/ijms24043754
- Loh JS, Mak WQ, Tan LKS, et al.: Microbiota-gut-brain axis and its therapeutic applications in neurodegenerative diseases. *Signal Transduct Target Ther* 2024; 9(1): 37. doi:10.1038/s41392-024-01743-1
- Liu S, Gao J, Zhu M, et al.: Gut microbiota and dysbiosis in Alzheimer's Disease: Implications for pathogenesis and treatment. *Mol Neurobiol* 2020; 57(12): 5026–5043. doi:10.1007/s12035-020-02073-3
- Rodríguez-Giraldo M, González-Reyes RE, Ramírez-Guerrero S, et al.: Astrocytes as a therapeutic target in Alzheimer's Disease-Comprehensive review and recent developments. *Int J Mol Sci* 2022; 23(21): 13630. doi:10.3390/ijms232113630

23. Athanasaki A, Melanis K, Tsantzali I, et al.: Type 2 diabetes mellitus as a risk factor for Alzheimer's Disease: Review and meta-analysis. *Biomedicines* 2022; 10(4): 778. doi:10.3390/biomedicines10040778
24. Antal B, McMahon LP, Sultan SF, et al.: Type 2 diabetes mellitus accelerates brain aging and cognitive decline: Complementary findings from UK Biobank and meta-analyses. *Elife* 2022; 11: e73138. doi:10.7554/eLife.73138
25. Tuligenga RH, Dugravot A, Tabák AG, et al.: Midlife type 2 diabetes and poor glycaemic control as risk factors for cognitive decline in early old age: a post-hoc analysis of the Whitehall II cohort study. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2014; 2(3): 228-235. doi:10.1016/S2213-8587(13)70192-X
26. Cimini FA, Perluigi M, Barchetta I, et al.: Role of Biliverdin Reductase A in the regulation of insulin signaling in metabolic and neurodegenerative diseases: An Update. *Int J Mol Sci* 2022; 23(10): 5574. doi:10.3390/ijms23105574
27. Rhea EM, Leclerc M, Yassine HN, et al.: State of the science on brain insulin resistance and cognitive decline due to Alzheimer's Disease. *Aging Dis* 2024; 15(4): 1688-1725. doi:10.14336/AD.2023.0814
28. Ball BK, Kuhn MK, Fleeman Bechtel RM, et al.: Differential responses of primary neuron-secreted MCP-1 and IL-9 to type 2 diabetes and Alzheimer's disease-associated metabolites. *Sci Rep* 2024; 14(1): 12743. doi:10.1038/s41598-024-62155-3
29. Wei Z, Koya J, Reznik SE: Insulin resistance exacerbates Alzheimer Disease via multiple mechanisms. *Front Neurosci* 2021; 15: 687157. doi:10.3389/fnins.2021.687157
30. Burillo J, Marqués P, Jiménez B, et al.: Insulin resistance and diabetes mellitus in Alzheimer's disease. *Cells* 2021; 10(5): 1236. doi:10.3390/cells10051236
31. Carranza-Naval MJ, Del Marco A, Hierro-Bujalance C, et al.: Liraglutide reduces vascular damage, neuronal loss, and cognitive impairment in a mixed murine model of Alzheimer's Disease and type 2 diabetes. *Front Aging Neurosci* 2021; 13: 741923. doi:10.3389/fnagi.2021.741923
32. Zhou M, Chen S, Peng P, et al.: Dulaglutide ameliorates STZ induced AD-like impairment of learning and memory ability by modulating hyperphosphorylation of tau and NFs through GSK3 β . *Biochem Biophys Res Commun* 2019; 511(1): 154-160. doi:10.1016/j.bbrc.2019.01.103
33. Rajmohan R, Reddy PH: Amyloid-Beta and phosphorylated Tau accumulations cause abnormalities at synapses of Alzheimer's disease Neurons. *J Alzheimers Dis* 2017; 57(4): 975-999. doi:10.3233/JAD-160612
34. Mangiafico SP, Tuo QZ, Li XL, et al.: Tau suppresses microtubule-regulated pancreatic insulin secretion. *Mol Psychiatry* 2023; 28(9): 3982-3993. doi:10.1038/s41380-023-02267-w
35. Motta C, Assogna M, Bonomi CG, et al.: Diabetes mellitus contributes to higher cerebrospinal fluid tau levels selectively in Alzheimer's disease patients with the APOE4 genotype. *Eur J Neurol* 2021; 28(12): 3965-3971. doi:10.1111/ene.15039
36. Chen Y, Wang J, Wang LJ, et al.: Effect of different blood glucose intervention plans on elderly people with type 2 diabetes mellitus combined with dementia. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2017; 21(11): 2702-2707.
37. Becerra-Tomás N, Blanco Mejía S, Viguiliouk E, et al.: Mediterranean diet, cardiovascular disease and mortality in diabetes: A systematic review and meta-analysis of prospective cohort studies and randomized clinical trials. *Crit Rev Food Sci Nutr* 2020; 60(7): 1207-1227. doi:10.1080/10408398.2019.1565281
38. Wengreen H, Munger RG, Cutler A, et al.: Prospective study of dietary approaches to stop hypertension- and Mediterranean-style dietary patterns and age-related cognitive change: the Cache County Study on memory, health and aging. *Am J Clin Nutr* 2013; 98(5): 1263-1271. doi:10.3945/ajcn.112.051276
39. Morris MC, Tangney CC, Wang Y, et al.: MIND diet associated with reduced incidence of Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement* 2015; 11(9): 1007-1014. doi:10.1016/j.jalz.2014.11.009
40. Yoo JE, Han K, Kim B, et al.: Changes in physical activity and the risk of dementia in patients with new-onset type 2 diabetes: A Nationwide Cohort Study. *Diabetes Care* 2022; 45(5): 1091-1098. doi:10.2337/dc21-1597
41. Ghahfarrokhi MM, Shirvani H, Rahimi M, et al.: Feasibility and preliminary efficacy of different intensities of functional training in elderly type 2 diabetes patients with cognitive impairment: a pilot randomised controlled trial. *BMC Geriatr* 2024; 24(1): 71. doi:10.1186/s12877-024-04698-8
42. Anstey KJ, von Sanden C, Salim A, et al.: Smoking as a risk factor for dementia and cognitive decline: a meta-analysis of prospective studies. *Am J Epidemiol* 2007; 166(4): 367-378. doi:10.1093/aje/kwm116
43. Benito-León J, Ghosh R, Lapeña-Motilva J, et al.: Association between cumulative smoking exposure and cognitive decline in non-demented older adults: NEDICES study. *Sci Rep* 2023; 13(1): 5754. doi:10.1038/s41598-023-32663-9
44. Wang G, Li DY, Vance DE, et al.: Alcohol use disorder as a risk factor for cognitive impairment. *J Alzheimers Dis* 2023; 94(3): 899-907. doi:10.3233/JAD-230181
45. Koch M, Fitzpatrick AL, Rapp SR, et al.: Alcohol consumption and risk of dementia and cognitive decline among older adults with or without mild cognitive impairment. *JAMA Netw Open* 2019; 2(9): e1910319. doi:10.1001/jamanetworkopen.2019.10319
46. Markowicz-Piasecka M, Sikora J, Szydłowska A, et al.: Metformin – a future therapy for neurodegenerative diseases: Theme: Drug discovery, development and delivery in Alzheimer's Disease. *Pharm Res* 2017; 34(12): 2614-2627. doi:10.1007/s11095-017-2199-y
47. Adem MA, Decourt B, Sabbagh MN: Pharmacological approaches using diabetic drugs repurposed for Alzheimer's disease. *Biomedicines* 2024; 12(1): 99. doi:10.3390/biomedicines12010099
48. Wang Y, Zhao J, Guo FL, et al.: Metformin ameliorates synaptic defects in a mouse model of AD by inhibiting Cdk5 activity. *Front Cell Neurosci* 2020; 14: 170. doi:10.3389/fncel.2020.00170
49. Saunders AM, Burns DK, Gottschalk WK: Reassessment of Pioglitazone for Alzheimer's Disease. *Front Neurosci* 2021; 15: 666958. doi:10.3389/fnins.2021.666958
50. Bao Y, Jiang L, Chen H, et al.: The neuroprotective effect of liraglutide is mediated by glucagon-like peptide 1 receptor-mediated activation of cAMP/PKA/CREB pathway. *Cell Physiol Biochem* 2015; 36(6): 2366-2378. doi:10.1159/000430199
51. Tipa RO, Balan DG, Georgescu MT, et al.: A Systematic review of Semaglutide's influence on cognitive function in preclinical animal models and cell-line studies. *Int J Mol Sci* 2024; 25(9): 4972. doi:10.3390/ijms25094972
52. Koychev I, Reid G, Nguyen M, et al.: Inflammatory proteins associated with Alzheimer's disease reduced by a GLP1 receptor agonist: a post hoc analysis of the EXSCEL randomized placebo controlled trial. *Alzheimers Res Ther* 2024; 16(1): 212. doi:10.1186/s13195-024-01573-x
53. Davidy T, Yore I, Kuckierman-Yaffe T, et al.: A feasibility study of the combination of intranasal insulin with oral semaglutide for cognition in older adults with metabolic syndrome at high dementia risk- Study rationale and design. *Mech Ageing Dev* 2024; 218: 111898. doi:10.1016/j.mad.2023.111898
54. Koutentakis M, Kuciński J, Świeczkowski D, et al.: The Ketogenic effect of SGLT-2 inhibitors-beneficial or harmful? *Cardiovasc Dev Dis* 2023; 10(11): 465. doi:10.3390/jcdd10110465
55. Wu CY, Iskander C, Wang C, et al.: Association of Sodium-Glucose Cotransporter 2 inhibitors with time to dementia: A Population-Based Cohort Study. *Diabetes Care* 2023; 46(2): 297-304. doi:10.2337/dc22-1705

56. Lardaro A, Quarta L, Pagnotta S, et al.: Impact of Sodium Glucose Cotransporter 2 inhibitors (SGLT2i) therapy on dementia and cognitive decline. *Biomedicines* 2024; 12(8): 1750. doi:10.3390/biomedicines12081750
57. Grossberg GT: Cholinesterase inhibitors for the treatment of Alzheimer's disease: getting on and staying on. *Curr Ther Res Clin Exp* 2003; 64(4): 216-235. doi:10.1016/S0011-393X(03)00059-6
58. Liu J, Chang L, Song Y, et al.: The Role of NMDA Receptors in Alzheimer's disease. *Front Neurosci* 2019; 13: 43. doi:10.3389/fnins.2019.00043
59. Terao I, Kodama W: Comparative efficacy, tolerability and acceptability of donanemab, lecanemab, aducanumab and lithium on cognitive function in mild cognitive impairment and Alzheimer's disease: A systematic review and network meta-analysis. *Ageing Res Rev* 2024; 94: 102203. doi:10.1016/j.arr.2024.102203
60. Marinheiro G, Dantas JM, Mutarelli A, et al.: Efficacy and safety of brexpiprazole for the treatment of agitation in Alzheimer's disease: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Neurol Sci* 2024; 45(10): 4679-4686. doi:10.1007/s10072-024-07576-8