Postępy Psychiatrii i Neurologii 2012; 21(4): 283–291
Praca poglądowa
Review
© 2012 Instytut Psychiatrii i Neurologii

Neuropoznawcze korelaty cukrzycy typu 1 u dzieci

Neurocognitive correlates of pediatric diabetes type 1

JOANNA FRYT[1], WŁADYSŁAWA PILECKA[2]

1. Katedra Psychologii, Uniwersytet Pedagogiczny, Kraków
2. Instytut Psychologii, Uniwersytet Jagielloński, Kraków

STRESZCZENIE

Cel. *W artykule przedstawiono współczesne kierunki badań nad neuropoznawczymi korelatami cukrzycy typu 1 u dzieci.*

Poglądy. *Omawiane są wyniki badań nad funkcjonowaniem poznawczym dzieci z cukrzycą, w tym m.in. zakłóceniami procesów pamięci, uwagi i funkcji wykonawczych oraz kontroli zachowania a także czynniki ryzyka ich wystąpienia: hipo- i hiperglikemia oraz wczesny początek choroby.*

Wnioski. *Duże znaczenie kliniczne wydaje się mieć lepsze poznanie mechanizmów neurofizjologicznych leżących u podłoża zakłóceń poznawczych oraz określenie ich znaczenia dla codziennego funkcjonowania dzieci i uzyskania optymalnej kontroli choroby.*

SUMMARY

Objective. *The article presents current directions in research on neurocognitive correlates of type 1 diabetes in children.*

Review. *Research findings concerning cognitive functioning in children with diabetes are presented, including impairments of memory, attention, executive functions, and behavioral control. Moreover, risk factors for such impairments of children' functioning are outlined, such as hypo-, hyperglycemia and early onset of illness.*

Conclusions. *Better understanding of neurophysiologic mechanisms underlying cognitive dysfunctions, of their impact on diabetic children' daily functioning and on attaining optimal illness control seems to be of major clinical importance.*

Słowa kluczowe: cukrzyca typu 1 /zakłócenia poznawcze /kontrola zachowania /powikłania cukrzycy
Key words: type 1 diabetes /cognitive impairments /behavioral control /diabetes complications

Cukrzyca jest najczęściej występującą chorobą endokrynologiczną wśród dzieci i młodzieży, a współczesne badania epidemiologiczne wskazują na systematyczny wzrost zachorowań [1, 2]. Prawie każda cukrzyca diagnozowana w wieku rozwojowym (98% przypadków) to autoimmunologiczna, insulinozależna postać tej choroby, zwana cukrzycą typu 1. Dzięki wprowadzaniu nowoczesnych technik medycznych (zwłaszcza pompy insulinowej) oraz zintegrowanych planów leczenia (edukacja, insulinoterapia, plan żywieniowy, samokontrola) rosną możliwości uzyskania takiej kontroli cukrzycy, która znacząco poprawia jakość życia dzieci i ich rodzin. Jednocześnie istotnymi przeszkodami w skutecznej kontroli cukrzycy pozostają czynniki psychospołeczne: niski status socjoekonomiczny, różnice w dostępie do kompleksowej opieki medycznej, niewystarczająca wiedza na temat choroby, nieprzestrzeganie zaleceń lekarskich czy współwystępujące u dziecka bądź w rodzinie problemy. Dzieci, u których cukrzyca nie jest dobrze kontrolowana są narażone na częstsze powikłania: stany niedocukrzenia (hipoglikemii) i przecukrzenia (hiperglikemii). Z badań przeprowadzonych na przestrzeni ostatnich dekad wynika, że źle kontrolowana i długo trwająca cukrzyca może prowadzić do obniżenia sprawności poznawczej i trudności w psychospołecznym funkcjonowaniu dzieci. Przyczyn tego stanu rzeczy upatruje się zarówno w zmianach neurofizjologicznych, wywołanych częstymi wahaniami poziomu cukru, kluczowego dla prawidłowej pracy mózgu jak i w stresorach towarzyszących objawom i wymogom leczenia.

Celem tego artykułu jest przedstawienie współczesnych kierunków badań nad neuropoznawczymi konsekwencjami cukrzycy typu 1 u dzieci oraz ich możliwymi uwarunkowaniami. Korzystając z bazy MEDLINE przeanalizowano doniesienia z badań nad funkcjonowaniem poznawczym oraz kontrolą zachowania u dzieci z cukrzycą typu 1, w których monitorowano czas trwania i jakość kontroli choroby, opublikowanych w latach 1990–2011. Korzystano także z prac przeglądowych poświęconych neurofizjologicznym mechanizmom zakłóceń poznawczych występujących u części u osób z cukrzycą.

ZAKŁÓCENIA W FUNKCJONOWANIU PROCESÓW POZNAWCZYCH U DZIECI Z CUKRZYCĄ TYPU 1

Badania nad neuropoznawczymi korelatami cukrzycy typu 1 prowadzone w ciągu ostatnich dwóch dekad pozwoliły stwierdzić, że choroba ta stanowi czynnik ryzyka dla funkcjonowania poznawczego dzieci, jeśli nie jest dostatecznie dobrze kontrolowana. Rezultaty dotychczasowych badań zostały opisane w czterech metaanalizach [3–6]. Wynika z nich, że w funkcjonowaniu poznawczym dzieci chorujących na cukrzycę występują zakłócenia procesów pamięci różnego typu materiału, uwagi oraz funkcji wykonawczych a także niewielkie obniżenie sprawności czytania i pisania. Mimo dynamicznego rozwoju wiedzy w tym obszarze, mechanizmy neurofizjologiczne leżące u podłoża mniejszej sprawności poznawczej dzieci chorych na cukrzycę wciąż nie zostały dostatecznie wyjaśnione. Powodem tego wydają się być m.in. rozbieżności w zakresie stosowanych narzędzi diagnostycznych oraz używanie różnych wskaźników biomedycznych do oceny czynników ryzyka funkcjonowania poznawczego. Widoczny jest również brak osadzenia badań w modelach teoretycznych istniejących w psychologii poznawczej, które definiują status poszczególnych procesów umysłowych i opisują związki pomiędzy nimi. Wszystkie te czynniki utrudniają określenie, które procesy poznawcze w istocie ulegają zakłóceniu w wyniku choroby i jakie są tego przyczyny. Kontrowersje budzi również kwestia natężenia występujących zakłóceń, ich znaczenie kliniczne oraz to, czy dotyczą one wszystkich dzieci z cukrzycą, czy tylko wybranej grupy.

Pamięć

Procesy pamięciowe są obszarem często badanym u dzieci chorych na cukrzycę ze względu na przekonanie o tym, że pamięć jest szczególnie podatna na wahania poziomu cukru. Większość prac potwierdza występowanie zakłóceń pamięci w obrębie różnych jej rodzajów, tak ze względu na czas przechowywania jak i typ przetwarzanego materiału [7–8]. Zespół pod kierownictwem Elizabeth Northam i Petera Andersona [7] podaje, że u dzieci chorych na cukrzycę deficyty pamięciowe dają się wykryć już w dwa lata po ujawnieniu się choroby i mają tendencję do kumulowania się z wiekiem. Mary Desrocher i Joanne Rovet [3] na podstawie metaanalizy wyników badań nad neuropoznawczymi korelatami cukrzycy u dzieci dowodzą, że zakłócenia pamięci, zarówno materiału werbalnego jak i niewerbalnego występują częściej u dzieci z przebytymi stanami hipo- i hiperglikemii oraz wczesnym początkiem choroby. Nie jest jednak jasne, które z wymienionych czynników ryzyka w cukrzycy mają największe znaczenie dla funkcjonowania pamięci oraz które z rodzajów pamięci są na ich działanie najbardziej narażone. Dotychczas najlepiej udokumentowany został negatywny wpływ hipoglikemii na zapamiętywanie i przechowywanie materiału wzrokowo-przestrzennego [10, 11]. Wyniki tych badań potwierdzają postawioną już w latach osiemdziesiątych hipotezę, że pamięciowe funkcje hipokampa są szczególnie narażone na spadki poziomu cukru [12]. Przeprowadzono jednakże i takie badania, których wyniki przeczą negatywnemu oddziaływaniu hipoglikemii na procesy poznawcze [13].

Uwaga

Badania nad uwagą, z uwzględnieniem jej poszczególnych aspektów i ich neuronalnych korelatów przeprowadzili Joanne Rovet i Miguel Alvarez [14]. Wykazali oni, że dzieci chore na cukrzycę różnią się od zdrowych sprawnością elementarnego aspektu uwagi – słabszą selektywnością. Zmienną wyjaśniającą u dzieci z cukrzycą najsłabsze wyniki w zakresie uwagi selektywnej okazał się wczesny początek choroby. Natomiast gorsza sprawność w zakresie koncentracji i hamowania reakcji wiązała się z przebytymi przez dzieci ostrymi stanami hipoglikemii (tu definiowanymi jako stany z utratą przytomności) oraz wyższym poziomem cukru przed badaniem. Nie wykryto różnic między dziećmi w zakresie zdolności do podtrzymywania uwagi oraz przełączania. Autorzy zinterpretowali otrzymane wyniki jako efekt większej wrażliwości aktywacyjnych aspektów uwagi czyli takich, które mają największe znaczenie w początkowych fazach przetwarzania informacji (selektywność). Podkreślili też znaczenie badań nad wykonawczymi aspektami uwagi (hamowaniem, przełączaniem) ze względu na większe zapotrzebowanie na glukozę związanych z nimi okolic przedczołowych. Zakłócenia w zakresie selektywności i podtrzymywania uwagi zaobserwował u dzieci z cukrzycą także zespół E. Northam i P. Andersona [15] w 6 lat po ujawnieniu się choroby.

Funkcje wykonawcze

W badaniach nad wpływem cukrzycy na funkcje wykonawcze u dzieci zaobserwowano zakłócenia sprawności przełączania między zadaniami [16] oraz mniejszą sprawność planowania i podejmowania decyzji [17]. Drugi z wyników uzyskano jednak w specyficznym kontekście – kontrolowanej w warunkach laboratoryjnych hipoglikemii na poziomie 60–65mg/dl (nie możemy tu więc mówić o długofalowych skutkach hipoglikemii). Obszernej diagnozy sprawności funkcji wykonawczych dokonali E. Northam i P. Anderson ze współpracownikami w badaniach nad neuropsychologicznym profilem dzieci z cukrzycą w 6 lat po jej ujawnieniu [15]. Dzieci z cukrzycą, szczególnie te z wczesnym początkiem choroby, uzyskały

słabsze wyniki w standardowych testach funkcji wykonawczych angażujących przełączanie, hamowanie reakcji, planowanie i organizację oraz monitorowanie. Należy dodać, że stosowane przez E. Northam narzędzia (m.in. Test figur Reya, Wieża z Londynu) badają sprawność kilku procesów kontroli poznawczej łącznie. Dlatego różnice między dziećmi pojawiły się w odniesieniu do zastosowanych zadań a nie poszczególnych funkcji wykonawczych, a to utrudnia ocenę ich sprawności. U dzieci zaobserwowano także zakłócenia w obrębie hamowania interferencji (odporności na bodźce zakłócające).

Kompetencje szkolne

W badaniach nad funkcjonowaniem poznawczym dzieci z cukrzycą ważne jest ustalenie, czy natężenie obserwowanych zakłóceń procesów poznawczych jest na tyle znaczące, że może wpływać negatywnie na osiągnięcia szkolne dzieci i ich funkcjonowanie psychospołeczne. Odpowiedź na to pytanie tylko pozornie wydaje się prosta – utrudniają ją co najmniej dwa czynniki. Pierwszy to różnice w charakterze narzędzi stosowanych do diagnozy deficytów neuropsychologicznych, kompetencji szkolnych oraz zachowania; drugi – stopień złożoności samych procesów podlegających diagnozie. Badania z zastosowaniem technik pomiaru kompetencji szkolnych prowadziły u dzieci z cukrzycą m.in. zespoły Ann McCarthy [18, 19] oraz Riitty Hannonnen [20]. W badaniach A. McCarthy oceniano kompetencje dzieci (czytanie, pisanie, matematyka) oraz ich osiągnięcia szkolne; pytano także rodziców o nasilenie trudności w zachowaniu dzieci. Wykazano, że dzieci z cukrzycą nie różniły się od zdrowych rówieśników w zakresie kompetencji i osiągnięć, różniły się jednakże w obrębie własnej grupy. Te z wysokim poziomem hemoglobiny glikowanej HbA1c (w tej próbie dochodzącym aż do 10%) osiągały słabsze wyniki w nauce niż dzieci z dobrą kontrolą glikemii. Najsłabsze wyniki w testach kompetencji oraz najniższe osiągnięcia szkolne miały dzieci, które w przebiegu cukrzycy doświadczyły ciężkiej hipoglikemii. Rodzice dzieci z wysoką HbA1c dostrzegali u nich więcej problemów eksternalizacyjnych, rozumianych według typologii Thomasa Achenbacha. Z kolei zespół R. Hannonen [20] przeprowadził pomiar kompetencji szkolnych wraz z diagnozą przyczyn trudności w uczeniu się. Badaniem objęte były wyłącznie dzieci z wczesnym początkiem cukrzycy oraz dzieci zdrowe. Dzieci z wczesnym początkiem choroby przejawiały istotnie więcej trudności w zakresie analizy fonemowej wyrazów, ortografii oraz matematyki niż dzieci zdrowe. Miały także mniejszą pojemność pamięci roboczej oraz wolniej nabywały umiejętność czytania. Mimo to kryteria dysleksji spełniała podobna liczba dzieci w grupie zdrowej i chorej.

Kontrola zachowania i przystosowanie emocjonalne

Badania nad kontrolą zachowania i przystosowaniem emocjonalnym dzieci z cukrzycą prowadzono w celu określenia, w jakim stopniu mogą na nie oddziaływać: przebyta hipoglikemia [21], hiperglikemia [22] oraz zmiana formy insulinoterapii z penowej na pompę insulinową [23]. W badaniach zespołu Krystyny Matyki [21] monitorowano przez całą noc poziom glikemii u dzieci a o poranku badano ich sprawność poznawczą, wykorzystując próby neuropsychologiczne oraz mierząc nastrój dzieci za pomocą inwentarza depresji. U dzieci, które w nocy doświadczyły hipoglikemii, istotnie pogorszył się nastrój, lecz nie sprawność poznawcza. Badanie nie pozwala jednak określić, jak długo stwierdzony efekt może się utrzymywać. Interesujące wnioski na temat trwałego wpływu cukrzycy na kontrolę zachowania płyną natomiast z badań prowadzonych przez zespół Ciary McDonnell [22]. Testowano w nich związek przewlekłej hiperglikemii z problemami eksternalizacyjnymi dzieci ocenianymi przez rodziców w okresie ostatnich 6 miesięcy. Wskaźnikiem hiperglikemii był wysoki poziom średniego stężenia cukru podczas 72 godzin ciągłego monitorowania glikemii. Monitoring i badanie kwestionariuszowe rodziców wykonywano dwukrotnie w odstępie pół roku. Okazało się, że wysokie stężenia cukru we krwi wiążą się z problemami eksternalizacyjnymi u dzieci a obie zmienne wykazują znaczną stabilność w czasie. Autorzy badań konkludują, że występujące u dzieci problemy eksternalizacyjne mogą stanowić zatem ryzyko dla prawidłowej kontroli cukrzycy, sprzyjając m.in. niestosowaniu się do zaleceń lekarskich czy nieprzestrzeganiu diety. Problemy internalizacyjne można by z kolei wiązać z wysokim poziomem samokontroli, ale także nadmierną koncentracją na chorobie i wzmożonym lękiem przed hipoglikemią. Nie jest jasne jednak, czy można mówić o jedno- czy wielokierunkowym charakterze związku problemów eksternalizacyjnych i hiperglikemii. Wydaje się bowiem, że zarówno problemy z kontrolą zachowania mogą utrudniać kontrolę cukrzycy, jak i hiperglikemia może zakłócać sprawność procesów poznawczych umożliwiających skuteczną kontrolę zachowania [22].

Interesujące doniesienia na temat związków cukrzycy i kontroli zachowania pochodzą od zespołu badającego efekty zastosowania osobistej pompy insulinowej [23, 24]. Pierwszy etap badań obejmował diagnozę uwagi, funkcji wykonawczych, inteligencji, nastroju i kontroli zachowania u dzieci w 6–8 tygodni po założeniu pompy [23]. Jako wskaźnikami kontroli glikemii posłużono się zarówno poziomem HbA1c, jak i czasem trwania normoglikemii oraz hipo- i hiperglikemii w okresie 72 godzin monitoringu. Zmiana formy insulinoterapii u dzieci zaowocowała: poprawą wskaźnika HbA1c, dłuższym czasem normoglikemii oraz po-

prawą w zakresie selektywności uwagi, przełączania, odświeżania, elastyczności poznawczej i rozumowania przestrzennego. Rodzice dostrzegali mniej problemów w zakresie kontroli zachowania oraz mniej zmian w nastroju swoich dzieci. Również dzieci dostrzegały poprawę własnego nastroju. Po upływie dwóch lat od zastosowania pompy insulinowej [24] wskaźnik HbA1c był podobny do tego sprzed zmiany formy insulinoterapii, jednakże rodzice w dalszym ciągu dostrzegali u dzieci poprawę w zakresie kontroli zachowania. Otrzymane wyniki można interpretować zarówno jako efekt ustabilizowania procesów neurofizjologicznych wpływających na kontrolę zachowania i samopoczucie dzieci z cukrzycą, jak i pozytywnych oczekiwań rodziców związanych z wdrożeniem nowej formy terapii [23, 24].

NEUROFIZJOLOGICZNE MECHANIZMY ZAKŁÓCEŃ PROCESÓW POZNAWCZYCH U DZIECI Z CUKRZYCĄ TYPU 1

Badania nad wpływem cukrzycy na funkcjonowanie poznawcze dzieci pozwoliły zgromadzić wiedzę na temat ich charakteru, nasilenia oraz zmian związanych z wiekiem. Dzięki nim ustalono również, że z rozwojem zakłóceń procesów poznawczych u pacjentów z cukrzycą wiążą się trzy czynniki ryzyka: przebyta hipoglikemia, hiperglikemia oraz wczesny początek choroby. Wzbogacenie wiedzy na temat związków pomiędzy mechanizmami neurofizjologicznymi w cukrzycy a zmianami w obrębie procesów poznawczych i zachowania, umożliwił rozwój technik neuroobrazowania. Jedne z wcześniejszych badań nad funkcjonowaniem poznawczym osób z cukrzycą z zastosowaniem MRI na większych grupach badanych prowadził zespół Stewarta Fergusona i Anette Blane [25]. Badanymi byli młodzi dorośli z cukrzycą, u których kontrolowano występowanie retinopatii (jako markera uszkodzeń CUN w efekcie przewlekłej hiperglikemii), ciężkiej hipoglikemii oraz wiek w momencie ujawnienia się choroby. Wykazali oni, że wczesny początek cukrzycy wiąże się z pogorszeniem sprawności poznawczej, zmniejszoną objętością niektórych struktur mózgu oraz atrofią neuronów, typową dla zmian zach odzących w toku starzenia się. Szczegółowe opracowania wyników badań prowadzonych dotąd wśród dzieci chorych na cukrzycę z zastosowaniem neuroobrazowania można znaleźć w pracach Sandry Wootton-Gorges i Nicole Glaser [26] oraz Gaila Musena [27]. Tutaj zaprezentujemy najważniejsze odkrycia odnoszące się do poszczególnych czynników ryzyka w cukrzycy oraz ich możliwe implikacje.

Hipoglikemia

W wielu przytaczanych wcześniej badaniach obniżenie sprawności poznawczej u dzieci chorych na cukrzycę wiąże się z przebyciem przez nie ostrych stanów hipoglikemii. Przeprowadzono jednakże takie badania, których wyniki przeczą istnieniu odległych konsekwencji hipoglikemii. Najczęściej cytowanym przykładem są wyniki jednego z największych podłużnych projektów badawczych – *Diabetes Control and Complications Trial* [13]. DCCT jest programem testującym intensywną formę leczenia cukrzycy, polegającą na restrykcyjnej kontroli glikemii w celu obniżenia poziomu cukru do wartości pozwalających na wyeliminowanie ryzyka powikłań naczyniowych. Badania wykazały, że u dzieci włączonych w plan intensywnej kontroli, mimo trzykrotnie zwiększonej liczby epizodów hipoglikemii, nie obserwuje się zakłóceń procesów poznawczych [13]. Wyniki te są często przytaczane w dyskusji nad odległymi konsekwencjami hipoglikemii. Z jednej strony mogą dowodzić bowiem, że hipoglikemia nie powoduje tak znacznych nieprawidłowości jak wcześniej sądzono, z drugiej mogą ukazywać specyficzność grupy badanej w DCCT. Efektem intensywnej kontroli choroby jest bowiem nie tylko mniejsza częstotliwość retinopatii, nefropatii i neuropatii, lecz także prawdopodobnie łagodniejsze stany niedocukrzenia. Kontrowersje odnośnie hipoglikemii pogłębia dodatkowo wciąż niewystarczająca wiedza o mechanizmach neurofizjologicznych, które miałyby powodować zakłócenia poznawcze.

Zakłócenia procesów poznawczych podczas hipoglikemii pojawiają się zwykle, gdy stężenie glukozy we krwi obniży się do 2,7–2,9 mmol/l [28]. Dzieje się tak po wyczerpaniu substancji kompensujących brak cukru w organizmie oraz po pojawieniu się autonomicznych symptomów hipoglikemii. Symptomy te są wyczuwalne przez większość pacjentów, jednak u części osób obserwuje się zjawisko niewrażliwości na hipoglikemię, trudności z detekcją objawów mają też zwykle małe dzieci. Zakłócenia poznawcze rozwijają się szybko po przekroczeniu progowego poziomu glikemii, natomiast powrót do pełnej sprawności zajmuje zwykle kilkadziesiąt minut; hipoglikemia wydaje się więc procesem w pełni odwracalnym. Złożone procesy poznawcze, zwłaszcza angażujące uwagę i funkcje wykonawcze są bardziej wrażliwe na działanie hipoglikemii. Natomiast podczas zadań angażujących głównie procesy automatyczne obserwuje się jedynie spowolnienie psychomotoryczne, z zachowaną poprawnością wykonania. Istnieje także zjawisko adaptacji do hipoglikemii – u chorych z częstymi stanami niedocukrzenia sprawność poznawcza może być zachowana dłużej.

Trwałe działanie hipoglikemii na sprawność procesów poznawczych stanowi kwestię kontrowersyjną, zarówno ze względu na niespójne wyniki badań korelacyjnych jak i mało rozpoznany charakter warunkujących je mechanizmów neurofizjologicznych. Wiadomo, że ekstremalne niedocukrzenie wywołuje znaczne

uszkodzenia płatów czołowych i hipokampa. Można zatem podejrzewać, że hipoglikemie o mniej poważnym przebiegu mogą mieć słabszy, lecz kumulatywny wpływ na te struktury [28]. Podczas hipoglikemii dochodzi do ogólnego zmniejszenia przepływu krwi przez mózg, z wyjątkiem płatów czołowych, których większe ukrwienie jest objawem utrzymującym się u chorych z historią ciężkich niedocukrzeń. Szczególnie wrażliwe na spadki poziomu cukru wydają się neurony hipokampa, ze względu na mnogość występujących tam receptorów glutaminergicznych. Zakłócenia w obrębie transmisji glutaminergicznej, zwłaszcza w receptorach NMDA, prowadzą w wyniku hipoglikemii do zmniejszenia plastyczności synaptycznej oraz śmierci neuronów [29].

Ostatnie badania zespołu pod kierunkiem Tamary Hershey i Dany Perantie [30] pokazały, że u dzieci z przebytymi stanami hipoglikemii obserwuje się powiększenie objętości hipokampa. Zdaniem autorów zmianę tę można wiązać albo z bezpośrednimi, patologicznymi reakcjami na hipoglikemię, takimi jak rozrost komórek glejowych, czy zakłócenia procesu zanikania nadmiarowych neuronów w toku dojrzewania mózgu albo z mechanizmami kompensującymi powstałe zniszczenia. Interesujące jest to, że podobne powiększenie hipokampa obserwuje się u dzieci z nadpobudliwością psychoruchową [31], przy czym u tych z mniej nasilonymi objawami zaobserwowano większy rozrost hipokampa a u tych z bardziej nasilonymi – mniejszy. Zidentyfikowanie procesów odpowiedzialnych za efekt powiększenia hipokampa wymaga dalszych badań, zwłaszcza że w tych z udziałem dorosłych chorych na cukrzycę oraz w badaniach na zwierzętach uzyskano odmienne wyniki. Może to oznaczać, że mechanizmy neuronalne wywołane przez hipoglikemię w hipokampie mają odmienny charakter w rozwijającym się i dojrzałym mózgu oraz mogą przejawiać się zakłóceniami różnych procesów poznawczych. Na przykład uszkodzenie hipokampa we wczesnym dzieciństwie może wywołać zakłócenia pamięci długotrwałej, obserwowane u dorosłych z wczesnym początkiem cukrzycy. Później występujące hipoglikemie mogą natomiast prowadzić do zakłóceń w obszarze kontroli poznawczej i behawioralnej związanych z korą przedczołową. To jej połączenia z hipokampem i innymi strukturami podkorowymi różnicują się bowiem intensywnie od okresu późnego dzieciństwa aż po zakończenie okresu dojrzewania [30].

Według M. Desrocher i J. Rovet [3], charakter zakłóceń poznawczych w cukrzycy staje się bardziej czytelny, jeśli uwzględni się kilka czynników: wiek, czas dojrzewania struktur warunkujący rozwój poszczególnych procesów poznawczych oraz czas, w którym zadziałały uszkadzające mózg wahania glikemii. W zaproponowanym przez autorki modelu hipotetycznym uszkadzająca rola hipoglikemii jest największa w okresie średniego i późnego dzieciństwa, kiedy to rozwijają się przede wszystkim funkcje sensomotoryczne, a następnie uwaga i pamięć. Natomiast pod koniec późnego dzieciństwa i we wczesnym okresie dorastania, kiedy intensywnie rozwijają się procesy bardziej złożone: funkcje wykonawcze i zdolności metapoznawcze rośnie uszkadzająca rola hiperglikemii.

Hiperglikemia

Dane odnośnie oddziaływania hipoglikemii na strukturę hipokampa u dzieci są jednymi z niewielu ukazujących wyłączny wpływ tego czynnika. Trudności w określeniu znaczenia hipo- i hiperglikemii dla funkcjonowania poznawczego dzieci wynikają zarówno z tego, że w przebiegu cukrzycy działają one równolegle, jak i z niedokładnie poznanych ścieżek ich neuronalnego oddziaływania. Dlatego interesujące są badania, w których podejmuje się próby różnicowania odległych efektów hipo- i hiperglikemii. Badania takie prowadził w ostatnich latach zespół D. Perantie [32, 33], określając najpierw poznawcze korelaty obu tych czynników, a następnie ich konsekwencje neurofizjologiczne za pomocą MRI. Diagnoza neuropsychologiczna wykazała, że między dziećmi chorymi na cukrzycę a zdrowymi rówieśnikami istnieje niewielka różnica w zakresie inteligencji słownej, przy czym najniższe wyniki uzyskały dzieci z częstą hiperglikemią. Natomiast przebyte stany hipoglikemii wiązały się u dzieci ze słabszymi wynikami w zakresie inteligencji bezsłownej oraz zapamiętywania materiału wzrokowo-przestrzennego, zwłaszcza jeśli niedocukrzenia wystąpiły przed 5 r.ż. [32]. W badaniach z użyciem neuroobrazowania zespół D. Perantie [33] ustalił, że dzieci z historią ciężkich hipoglikemii, charakteryzują się ubytkiem istoty szarej na styku lewego płata skroniowego i potylicznego. Jest to region wiązany z systemem pamięci epizodycznej, którego zakłócenia obserwowano także we wcześniejszych badaniach [9]. Wyższy poziom hemoglobiny glikowanej u dzieci wiąże się z ubytkiem istoty szarej w tylnej części płatów potylicznych, związanych z funkcjami wzrokowo-przestrzennymi wyższego rzędu i pamięcią epizodyczną.

Pierwsze dane odnośnie odległych efektów oddziaływania hiperglikemii na funkcjonowanie poznawcze pochodzą z badań nad chorymi z powikłaniami naczyniowymi w cukrzycy: retinopatią, nefropatią i neuropatią. Zarówno osoby z powikłaniami jak i wysokim poziomem HbA1c w wielu badaniach osiągają niższe wyniki w zakresie sprawności poznawczej – szczegółowe dane można znaleźć w przeglądzie badań autorstwa zespołu Alette Wesselsa [34]. Wysoki poziom hemoglobiny glikowanej okazuje się być także wyznacznikiem mniejszej

sprawności psychomotorycznej w grupie z intensywną kontrolą glikemii leczoną w ramach programu DCCT, do którego kwalifikowane są osoby bez manifestujących się klinicznie powikłań naczyniowych [35]. Chociaż obecnie nie ma techniki pozwalającej bezpośrednio diagnozować występowanie powikłań naczyniowych w mózgu, to jednak w ich istnieniu upatruje się przyczyn pogarszającej się sprawności poznawczej w miarę trwania cukrzycy i kumulujących się okresów słabej kontroli glikemii. Najlepszym markerem zmian naczyniowych w mózgu osób chorych na cukrzycę, ze względu na podobieństwo anatomiczne, pozostaje zatem stan naczyń krwionośnych siatkówki oraz obecność retinopatii. Zespół A. Wesselsa [34] opisuje prawdopodobny mechanizm leżący u podłoża wpływu hiperglikemii na funkcjonowanie poznawcze. Wysokie stężenie cukru we krwi dostarczanej do mózgu sprzyja glikacji białek i w konsekwencji uszkodzeniu naczyń krwionośnych. Na skutek uszkodzeń w określonym regionie dochodzi do spadku mózgowego przepływu krwi. W badaniach dzieci chorych na cukrzycę spadek ten odnotowano w zwojach podstawy i korze czołowej [36]. Tymczasem to właśnie czasowe zwiększenie mózgowego przepływu krwi podczas hipoglikemii stanowi mechanizm kompensacyjny, zmierzający do przywrócenia równowagi metabolicznej cukru i tlenu w mózgu. Glikacja białek, uszkodzenie naczyń, zmniejszony mózgowy przepływ krwi oraz mniejsze zużycie cukru i tlenu to fizjologiczne procesy starzenia się, prawdopodobnie wspólne dla osób starszych oraz osób ze słabo kontrolowaną cukrzycą. Ich konsekwencje dla struktur mózgu obejmują niedokrwienie i śmierć neuronów oraz ubytki istoty białej, wiązane zwykle ze spowolnieniem psychomotorycznym oraz niższą sprawnością w zadaniach wymagających przyswojenia informacji w nowych i złożonych sytuacjach [27, 34].

Wczesny początek choroby

W wielu dotychczas przytaczanych badaniach czynnikiem różnicującym funkcjonowanie poznawcze dzieci z cukrzycą był wczesny początek choroby. I choć dominuje przekonanie, że mózg w najwcześniejszych latach rozwoju może być bardziej podatny na uszkodzenia wywołane hipo- i hiperglikemią, wiedza na temat mechanizmów mogących wyjaśniających ten efekt jest niewielka. Hipotezę wczesnej podatności na zakłócenia, która akcentuje wzajemne oddziaływanie hipo- i hiperglikemii na procesy poznawcze u chorych na cukrzycę zaproponował Christopher Ryan [37]. Ujawnienie się choroby w okresie wczesnego i średniego dzieciństwa sprawia, że dzieci doświadczają częstych stanów hiperglikemii w momencie największej wrażliwości mózgu na wysokie stężenie cukru. Fakt ten czyni je bardziej podatnymi na uszkadzające działanie hipoglikemii w późniejszym wieku. Zachodzi tu więc zależność: hiperglikemia we wczesnym okresie życia zmniejsza odporność struktur neuronalnych na uszkadzający wpływ hipoglikemii w późniejszym czasie. Wiele badań wskazuje na to, że dzieci z wczesnym początkiem choroby i przebytą ciężką hipoglikemią stanowią grupę najsłabiej funkcjonującą poznawczo [37]. To właśnie wczesne stany hiperglikemii, powodując w rozwijającym się mózgu zmiany analogiczne do zachodzących w mózgu starzejącym się, mogą być według C. Ryana czynnikiem sprzyjającym uszkodzeniu neuronów przy późniejszych niedocukrzeniach. Autor odwołuje się tutaj do danych na temat zwiększonej podatności na choroby neurodegeneracyjne u osób, które w dzieciństwie doświadczyły urazu mózgu oraz współwystępowania zaburzeń o charakterze demencyjnym oraz retinopatii i neuropatii u chorych z wczesnym ujawnieniem się cukrzycy.

To, czy hipoteza wczesnej podatności zostanie potwierdzona w takim kształcie, pokażą kolejne badania. Pierwsze próby ustalenia interakcyjnego wpływu czasu, hiper- i hipoglikemii dokonane przez zespół D. Perantie [32] nie wykazały, by efekty działania hipoglikemii były większe na skutek występujących przed 5 r. ż. hiperglikemii. Testowanie tej hipotezy ma jednak duże znaczenie kliniczne, ze względu na toczącą się dyskusję odnośnie korzyści i zagrożeń płynących ze stosowania intensywnej kontroli glikemii u małych dzieci. Ze względu na szczególne obawy przed konsekwencjami hipoglikemii we wczesnym okresie rozwoju, lekarze częściej bowiem tolerują wyższy poziom hemoglobiny glikowanej u małych dzieci. Argumenty C. Ryana podkreślają natomiast korzyści z utrzymywania niskiego poziomu cukru u dzieci ze względu na ryzyko zmian naczyniowych w krytycznym okresie dojrzewania struktur mózgu.

WNIOSKI DO DALSZYCH BADAŃ

Podsumowując przedstawione wyniki badań, cukrzyca typu 1 stanowi czynnik ryzyka pojawienia się u dzieci zakłóceń procesów poznawczych. Są to jednak zakłócenia o umiarkowanym nasileniu, a o prawdopodobieństwie ich wystąpienia decydują powikłania w przebiegu cukrzycy: ciężkie hipoglikemie oraz powtarzająca się hiperglikemia, której miarodajnymi wskaźnikami są: wysoki poziom hemoglobiny glikowanej oraz objawy powikłań naczyniowych. To, czy wpływ tych czynników ma charakter rozłączny czy interakcyjny, powiązany także z wczesnym początkiem choroby, pozostaje do wyjaśnienia. Obecnie jednak najlepszym sposobem unikania neuropoznawczych konsekwencji cukrzycy wydaje się być restrykcyjna kontrola glikemii, pozwalająca na zminimalizowanie

ryzyka zmian naczyniowych w mózgu oraz na wczesne rozpoznawanie symptomów niedocukrzenia.

Wyzwaniem dla dalszych badań pozostaje wyjaśnienie mechanizmów neurofizjologicznych, które warunkują negatywny wpływ mózgowych zmian naczyniowych na sprawność umysłową. Kolejnym wydaje się być rozstrzygnięcie, czy można mówić o kumulatywnym wpływie hipoglikemii na struktury powiązane z funkcjonowaniem procesów poznawczych, zwłaszcza w rozwijającym się mózgu. W badaniach nad sprawnością poznawczą dzieci z cukrzycą niezwykle ważne wydaje się określenie znaczenia ewentualnych zakłóceń dla ich codziennego funkcjonowania psychospołecznego oraz uzyskania optymalnej kontroli choroby. Optymistyczne rezultaty badań nad długofalowymi efektami wdrożenia pompy insulinowej [24] oraz programu restrykcyjnej kontroli glikemii [13] pozwalają przypuszczać, że liczba dzieci z cukrzycą przejawiających zakłócenia poznawcze i samoregulacyjne będzie systematycznie spadać. Warto zatem prowadzić badania porównawcze nad funkcjonowaniem poznawczym i kontrolą zachowania u pacjentów z dobrą i słabszą kontrolą glikemii. Interesującym pytaniem badawczym jest, czy efektem dobrze wyrównanej cukrzycy może być wyłącznie minimalizowanie ryzyka zakłóceń, czy także stymulacja rozwoju zdolności regulacyjnych dzieci, np. na skutek treningu samokontroli.

IMPLIKACJE PRAKTYCZNE

Przedstawione wyniki badań skłaniają do refleksji nad kierunkami pomocy psychologicznej dzieciom chorym na cukrzycę oraz ich rodzinom. Z pewnością dla części pacjentów i ich rodziców wystarczającą formę wsparcia stanowi kompleksowa edukacja na temat choroby i wsparcie w jej codziennym monitorowaniu. Przeprowadzone badania potwierdzają jednak, że część chorych może wymagać włączenia w proces leczenia także specjalistycznej diagnozy i pomocy psychologicznej. Grupę ryzyka wystąpienia trudności w funkcjonowaniu poznawczym i zachowaniu stanowią dzieci, u których cukrzyca ujawniła się wcześnie, nie jest wystarczająco kontrolowana, występują ostre stany hipo- i hiperglikemii. Pierwszym działaniem podjętym wobec tych dzieci powinna być kompleksowa diagnostyka psychologiczna i sporządzenie indywidualnych planów pomocy. Warto, aby ocena funkcjonowania poznawczego pacjentów obejmowała w mniejszym stopniu pomiar ich ogólnej sprawności intelektualnej, w większym zaś badanie poszczególnych procesów poznawczych a zwłaszcza różnych aspektów uwagi, pamięci i funkcji wykonawczych. W ocenie funkcjonowania psychospołecznego chorych dzieci warto zwrócić uwagę na utrzymywanie się u nich negatywnych emocji (szczególnie trudności w opanowaniu lęku i złości) oraz niepowodzenia szkolne, mogące wynikać ze słabości mechanizmów samoregulacyjnych (niskiej tolerancji frustracji, zniechęcania się, niedokańczania zadań, gubienia swoich rzeczy, zapominania). Dobrze, aby wiedza na temat mocnych i słabych stron chorego dziecka była uzupełniona oceną zdolności jego rodziny w zakresie adaptacji do choroby i radzenia sobie z wymaganiami odnośnie jej kontroli. W tym kontekście warto pytać rodziców o takie kwestie jak: 1) ich wiedzę, wątpliwości i obawy na temat choroby, postępy w nabywaniu umiejętności jej kontroli; 2) podział zadań w zakresie monitorowania choroby i opieki nad dzieckiem, związane z nią zasady obowiązujące w domu oraz obszary konfliktowe między członkami rodziny, samodzielność dziecka i jego obowiązki w zakresie dbania o własne zdrowie; 3) obraz choroby i dziecka w rodzinie, atmosferę domową i sposób myślenia o przyszłości.

Indywidualny plan pomocy psychologicznej może obejmować m.in. takie aspekty jak: cele i obszary wsparcia chorego dziecka i jego rodziny, proponowane formy pomocy, jej możliwy czas trwania a także porady dla rodziców i nauczycieli. Plan taki można opracować w formie pisemnej, a zawarte w nim zalecenia mogłyby być realizowane zarówno w miejscu, gdzie dziecko jest leczone z powodu cukrzycy, jak i w poradniach świadczących pomoc psychologiczną. Warto, aby pacjenci, u których obserwuje się zakłócenia w funkcjonowaniu poznawczym lub trudności szkolne, uczestniczyli w treningach ukierunkowanych na stymulowanie rozwoju procesów poznawczych i regulacyjnych (np. selektywności i podtrzymywania uwagi, poznawczej kontroli emocji, strategii pamięciowych) lub korzystali z metod niespecyficznych (np. biofeedbacku). W odróżnieniu od pomocy ukierunkowanej na stymulowanie sfery poznawczej, pomoc dla dzieci doświadczających trudności w zakresie kontroli zachowania i emocji powinna obejmować zarówno pacjenta jak i jego rodzinę. W zależności od specyfiki trudności może być ona ukierunkowana na: obniżenie poziomu lęku lub naukę radzenia sobie ze złością; rozwój umiejętności społecznych w grupie zaspokajającej potrzeby bezpieczeństwa i akceptacji; rozwój umiejętności wychowawczych rodziców (w zakresie komunikacji z dzieckiem, stawiania mu granic i przestrzegania zasad); poprawę komunikacji w rodzinie; pomoc w wypracowaniu strategii radzenia sobie z chorobą i reagowania w sytuacjach trudnych oraz kształtowanie realistycznego i dającego nadzieję obrazu choroby. Grupą potrzebującą szczególnego wsparcia wydają się być rodziny dzieci z cukrzycą nie przestrzegające zaleceń lekarskich, mające trudności w zakresie samokontroli bądź doświadczające trudności życiowych (np. kon-

fliktów, rozwodu, utraty pracy). W tym wypadku ścisła współpraca personelu medycznego i psychologa wydaje się szczególnie istotna, bowiem warunkiem uzyskania poprawy zarówno w zakresie kontroli choroby jak i psychospołecznego funkcjonowania dziecka jest stworzenie opartej na zaufaniu i otwartej na wymianę informacji relacji między dzieckiem, rodzicami a personelem poradni.

PIŚMIENNICTWO

1. Silink M, Fichna P. Cukrzyca wieku dziecięcego i okresu dojrzewania. Poznań: Polskie Towarzystwo Pediatryczne; 1997.
2. Jarosz-Chobot P, Deja G. Postępy diabetologii dziecięcej w 2009 roku. Medycyna Praktyczna Pediatria. 2010; 5: 13–16.
3. Desrocher M, Rovet J. Neurocognitive correlates of type 1 diabetes mellitus in childhood. Child Neuropsychology. 2004; 10 (1): 36–52.
4. Northam E, Rankins D, Cameron F. Therapy insight: the impact of type 1 diabetes on brain development and function. Nature Clinical Practice Neurology. 2006; 2 (2): 78–86.
5. Gaudieri P, Chen R, Greer T, Holmes C. Cognitive function in children with type 1 diabetes. A meta-analysis. Diabetes Care. 2008; 31 (9): 1892–1897.
6. Naguib J, Kulinskaya E, Lomax C, Garralda M. Neurocognitive performance in children with type 1 diabetes – a meta-analysis. Journal of Pediatric Psychology. 2009; 34 (3): 271–282.
7. Northam E, Anderson P, Werther G, Warne G, Andrewes D. Predictors of change in the neuropsychological profiles of children with type 1 diabetes 2 years after disease onset. Diabetes Care. 1999; 22: 1438–1444.
8. Hannonen R, Tupola S, Ahonen T, Riikonen R. Neurocognitive functioning in children with type 1 diabetes with and without episodes of severe hypoglycemia. Developmental Medicine & Child Neurology. 2003; 45: 262–268.
9. Hershey T, Perantie D, Warren S, Zimmerman E, Sandler M, White N. Frequency and timing of severe hypoglycemia affects spatial memory in children with type 1 diabetes. Diabetes Care. 2005; 28: 2372–2377.
10. Hershey T, Lillie R, Warren S, Zimmerman E, Sandler M, White N. Severe hypoglycemia and long-term spatial memory in children with type 1 diabetes: a retrospective study. Journal of International Neuropsychology Society. 2003; 9 (5): 740–750.
11. Hershey T, Lillie R, Sandler M, White N. A prospective study of severe hypoglycemia and long-term spatial memory in children with type 1 diabetes. Pediatric Diabetes. 2004; 5 (2): 63–71.
12. Auer R, Siesjo B. Biological differences between ischemia, hypoglycemia and epilepsy. Annals of Neurology. 1988; 24: 699–707.
13. Musen G, Jacobson A, Ryan C, Cleary P, Waberski B, Weinger K, Dahms W, Bayless M, Silvers N, Harth J, White N. Impact of diabetes and its treatment on cognitive function among adolescents who participated in the DCCT. Diabetes Care. 2008; 31: 1933–1938.
14. Rovet J, Alvarez M. Attentional functioning in children and adolescents with IDDM. Diabetes Care. 1997; 20 (5): 803–809.
15. Northam E, Anderson P, Jacobs R, Hughes M, Warne G, Werther G. Neuropsychological profiles of children with T1DM 6 years after disease onset. Diabetes Care. 2001; 28: 1772–1787.
16. Bjorgass M., Gimse R, Vik T, Sand T. Cognitive function in type 1 children with diabetes with and without episodes of severe hypoglycemia. Acta Paediatrica. 1997; 86: 148–153.
17. Ryan C, Atchison J, Puczynski S, Puczynski M, Arslanian S, Becker D. Mild hypoglycemia associated with deterioration of mental efficiency in children with insulin-dependent diabetes mellitus. Journal of Pediatrics. 1990; 117: 32–38.
18. McCarthy A, Lindgren S, Mengeling M, Tsalikian E, Enqvall J. Effects of diabetes on learning in children. Pediatrics. 2002; 109: 9–13.
19. McCarthy A, Lindgren S, Mengeling M, Tsalikian E, Enqvall J. Factors associated with academic achievement in children with type 1 diabetes. Diabetes Care. 2003; 26: 112–117.
20. Hannonen R, Komulainen J, Eklund K, Tolvanen A, Riikonen R, Ahonen T. Verbal and academic skills in children with early onset type 1 diabetes. Development Medicine & Child Neurology. 2010; 52 (7): 143–147.
21. Matyka K, Wigg L, Pramming S, Stores G, Dunger R. Cognitive function and mood after profound nocturnal hypoglycemia in prepubertal children with conventional insulin treatment diabetes. Archives of Disable Child. 1999; 81: 138–142.
22. McDonell C, Northam D, Donath S, Werther G, Cameron F. Hyperglycemia and externalizing behavior in children with type 1 diabetes. Diabetes Care. 2007; 30: 2211–2215.
23. Knight S, Northam E, Donath S, Gardner A, Harkin N, Taplin C, Joy P, Cameron F, Ambler G. Improvements in cognition, mood and behavior following commencement of continuous subcutaneous insulin infusion therapy in children with type 1 diabetes mellitus: a pilot study. Diabetologia. 2009; 52: 193–198.
24. Knight S, Northam E, Cameron F, Ambler G. Behaviour and metabolic control in children with Type 1 diabetes mellitus on insulin pomp therapy: 2-year follow-up. Diabetic Medicine. 2011; 28 (9): 1109–1112.
25. Ferguson S, Blane A, Wardlaw J, Frier B, Perros P, McCrimmon R, Deary I. Influence of an early-onset age of type 1 diabetes on cerebral structure and cognitive function. Diabetes Care. 2005; 28: 1431–1437.
26. Wootton-Gorges S, Glaser N. Imaging on the brain of children with type 1 diabetes mellitus. Pediatric Radiology. 2007; 37: 863–869.
27. Musen G. Cognition and brain imaging in type 1 diabetes. Current Diabetes Reports. 2008; 8: 132–137.
28. Warren R, Frier B. Hypoglycemia and cognitive function. Diabetes, Obesity and Metabolism. 2005; 7: 493:503.
29. Trudeau F, Gagnon S, Massicotte G. Hippocampal synaptic plasticity and glutamate receptor regulation: influences of diabetes mellitus. European Journal of Pharmacology. 2004; 490: 177–186.
30. Hershey T, Perantie D, Wu J, Weaver P, Black K, White H. Hippocampal volumes in youth with type 1 diabetes. Diabetes. 2010; 59 (1): 236–241.
31. Plessen K, Bansal R, Zhu H, Whiteman R, Amat J, Quackenbush G, Martin L, Durkin K, Blair C, Royal J, Hugdahl K, Peterson B. Hippocampus and amygdale morphology in attention-deficit/hyperactivity disorder. Archives of Genetic Psychiatry. 2006; 63: 795-807.
32. Perantie D, Lim A, Wu J, Weaver P, Warren S, Sandler M, White N, Hershey T. Effects of prior hypoglycemia and hyperglycemia on cognition in children with type 1 diabetes mellitus. Pediatric Diabetes. 2008; 9(2): 87-95.
33. Perantie D, Wu J, Koller J, Lim A, Warren S, Black K, Sandler M, White N, Hershey T. Regional brain volume differences associated with hyperglycemia and severe hypoglycemia in youth with type 1 diabetes. Diabetes. 2010; 59(1): 242-254.
34. Wessels A, Scheltens P, Barkof F, Heine R. Hyperglycemia as a determinant of cognitive decline in patients with type 1 diabetes. European Journal of Pharmacology. 2008; 585(1): 88-96.

35. Jacobson A, Musen G, Ryan C, Silvers N, Cleary P, Waberski B, Burwood A, Weinger K, Bayless M, Dahms W, Harth J. Long-term effects of diabetes and its treatment on cognitive function. North England Journal of Medicine. 2007; 356: 1842-1852.
36. Salem M, Matta L, Tantawy A, Hussein M, Gad G. Single photon emission tomography (SPECT) study of region al cerebral blood flow in normoalbominuric children and adolescents with type 1 diabetes. Pediatric Diabetes. 2002; 3: 155-162.
37. Ryan C. Why is cognitive dysfunction associated with the development of diabetes early in life? The diathesis hypothesis. Pediatric Diabetes. 2006; 7: 280-297.

Nadesłano/Submitted: 19.09.2012. Zrecenzowano/Reviewed: 05.10.2012. Przyjęto/Accepted: 24.10.2012.

Adres/Address: dr Joanna Fryt, Katedra Psychologii, Uniwersytet Pedagogiczny im. K.E.N w Krakowie, ul.Podchorążych 2, 30-084 Kraków, tel. (12) 662 62 29, e-mail: asiafryt@gmail.com.