

• 老年内分泌园地 •

老年糖尿病认知功能障碍的相关研究进展

杨立勇 沈喜妹

【提要】 糖尿病可损害周围神经和中枢神经系统,是老年人认知功能障碍的危险因素。老年糖尿病认知功能障碍发生机制复杂,目前认为主要与高胰岛素血症和(或)胰岛素缺乏、血糖控制水平、糖基化产物、炎症介质、下丘脑-垂体-肾上腺轴功能失调、血-脑脊液屏障功能障碍等因素密切相关。良好的综合性代谢控制有助于预防老年糖尿病患者认知功能障碍及其进展。

【关键词】 糖尿病;老年;认知功能障碍;发病机制

Research progress in cognitive impairment in elderly patients with diabetes mellitus Yang Liyong, Shen Ximei. Department of Endocrinology, The First Affiliated Hospital, Fujian Medical University, Fuzhou 350005, China
Email: yly_lm@sina.com

【Summary】 Diabetes could damage the peripheral and central nervous system, and was the risk factor of cognitive impairment in the elderly. The pathogenesis of cognitive dysfunction caused by diabetes was complex. At present, hyperinsulinemia and/or insulin deficiency, glycemic control, glycation end-products, inflammatory mediators, hypothalamic-pituitary-adrenal axis dysfunction, blood-brain barrier dysfunction and other factors were considered to be the major causes of cognitive impairment in elderly patients with diabetes. Good metabolic control may help prevent its occurrence and/or progression.

【Key words】 Diabetes mellitus; Aged; Cognitive Impairment; Pathogenesis

(Chin J Endocrinol Metab, 2014, 30: 879-881)

糖尿病和认知功能障碍是两种影响老年人健康最普遍和最具灾难性的疾病,两者具有一系列共性,老年人患病率高,患者的生活质量严重受损且医疗负担沉重。认知功能障碍泛指各种原因导致的不同程度的认知功能损害,包括轻度认知功能损害至痴呆。目前糖尿病与认知功能障碍的关系已得到证实:糖尿病不仅是血管性痴呆(VaD)的高危因素,同时可作为独立于血管性因素之外的危险因素增加阿尔茨海默病(AD)发生的风险。糖尿病可导致中枢神经系统的形态学、代谢、神经化学、电生理及神经行为等多方面的改变。AD患者同时存在脑内胰岛素缺乏与抵抗以及外周高胰岛素血症,又被称为“3型糖尿病”。代谢综合征、胰岛素抵抗和糖尿病是发生认知功能障碍的风险因素,认知功能障碍发生后又常加重糖尿病发展,形成恶性循环。早期干预可延缓糖尿病慢性并发症发生以及认知功能的衰退和行为问题的发展;如若到疾病后期才进行干预,往往医疗花费巨大,且治疗效果甚微。本文就围绕着老年糖尿病和认知功能障碍的关系作一综述。

一、老年糖尿病患者认知功能障碍的流行病学研究

流行病学研究显示,2型糖尿病和老年认知功能障碍的发病率均随着年龄的增大而增加。有充分的证据显示,2型糖尿病不仅关系到血管性痴呆,也与临床诊断的AD型痴呆症有关。早在1999年,一项大型的流行病学研究——鹿特丹研究就证实了糖尿病是认知功能障碍的危险因素。该研究入组了

6370例老年患者,平均随访2.1年,结果显示2型糖尿病增加痴呆症的风险。一项始于1991年的檀香山亚洲老龄化研究,入组了2574例年龄在71岁至91岁的日裔美国人,队列研究结果显示糖尿病患AD的RR为1.8(95%CI 1.1~2.9),患血管性痴呆RR为2.3(95%CI 1.1~5.0)^[1]。另一项长达9年观察的纵向研究,入组了824名年龄>55岁的神职人员,在校正年龄、性别、教育程度后,发现糖尿病患者AD的风险增加了65%(OR为1.65,95%CI 1.10~2.47)^[2]。亦有研究显示与无糖尿病的人相比,糖尿病患者的认知功能衰退和认知能力下降的风险更大。近期系统性回顾大型前瞻性试验报道,在纳入的11项研究中,所有研究报告均显示2型糖尿病患AD的风险增加,风险比大于1(中位数为1.59,范围1.15~2.7)^[3]。另一个系统审查报告,纳入了14个纵向人口研究,发现糖尿病患者患VaD的风险为2.0至4.2^[4]。

二、老年糖尿病性认知功能障碍的主要临床表现

老年糖尿病对周围和中枢神经均可造成损害,中枢神经系统损害主要影响到大脑皮层的白质,可造成脑组织结构和功能的损害,临床表现为渐进性的记忆力减退,与年龄不相符;注意力和额叶执行功能受损;同时还存在精神症状和人格变化,严重者失去生活自理能力。主要表现为在结构功能、注意力、视空间记忆、词语记忆、词语流畅度、整体智能状况、精神运动速度、学习及抽象分析能力等方面的异常,特别在词语记忆或复杂信息处理功能方面具有明显的异常。老年糖尿病性认知功能损害以轻度认知功能障碍(MCI)为主。老年患者常伴有老年痴呆的行为和心理症状(BPSD),BPSD是一个总称,几乎存在于所有老年痴呆症患者,为非认知症状,表现复杂,如精神

病,抑郁症,情绪激动,侵略和去抑制(即奔放的行为,从而减轻或失去抑制或无视文化的约束)。其中,抑郁情绪是老年糖尿病患者常见的认知功能障碍,而不良情绪可对糖尿病的代谢控制以及病情转归产生负面影响。糖尿病和认知功能障碍互相影响,互相促进,形成恶性循环。老年糖尿病认知功能障碍可使老年患者对饮食、运动和药物治疗的依从性变差,容易发生严重高血糖、低血糖、脱水等糖尿病急症状态。严重低血糖可加剧认知功能障碍,痴呆可掩盖低血糖或高血糖的临床症状。

三、糖尿病性认知功能障碍的相关病因

2 型糖尿病和认知功能障碍之间的联系是基于不同的研究证据,但两者最终的相关生化机制尚待阐明。原因可能是 2 型糖尿病和认知功能障碍是多病因作用的结果。胰岛素抵抗可能参与神经退化过程。慢性高血糖通过一系列机制促进脑血管疾病的发展;反复严重的低血糖影响老年 2 型糖尿病患者的大脑功能。其他可能影响认知功能的因素包括炎性介质,流变因素,下丘脑-垂体-肾上腺轴的功能失调等。下面简要述之。

1. 高胰岛素血症或胰岛素缺乏:胰岛素分布的两个极端(上限和下限的第 15 百分位)均使老年痴呆症的患病风险增加。研究报道显示胰岛素分布<第 15 百分位,患痴呆症的 HR 为 1.54(CI 1.11~2.11);胰岛素分布>第 15 百分位 HR 为 1.54(CI 1.05~2.26)。胰岛素水平<22.2 MIU/L,胰岛素水平增加可降低老年男性痴呆症的风险 HR=0.76(CI 0.72~0.79,每增加一个对数单位-2.72 MIU/L 的胰岛素);胰岛素水平≥22.2 MIU/L 时,胰岛素水平升高老年痴呆症的风险增加(HR=1.64,CI=1.07~2.52 每个 2.72 MIU/L 胰岛素单位)^[5]。中枢高胰岛素血症导致 AD 的主要机制有(1)胰岛素可以穿过血脑屏障,可能会影响到脑脊液淀粉样蛋白 β42 水平,而后者是 AD 危险的间接指标;(2)大脑中的海马和内嗅皮层区均有胰岛素受体,现在认为中枢的胰岛素受体和胰岛素样生长因子 I (IGF-I)受体参与了胰岛素的神经营养作用;(3)胰岛素降解酶(IDE)在大脑中起清除 β 淀粉样蛋白(Aβ)作用,胰岛素和 Aβ 都竞争 IDE 亚基;(4)胰岛素在大脑中可以增加 Aβ 的沉积和 Tau 蛋白磷酸化,这是 AD 至关重要的发病机制。外周高胰岛素血症可影响中枢神经系统炎症,调控大脑中的 Aβ。一个潜在的途径是外周高胰岛素血症下调血脑屏障由于生理饱和调节对胰岛素的吸收水平。这可能会导致脑中胰岛素水平的降低和 IDE 表达的下调,减少 IDE 介导的淀粉样蛋白清除。已知胰岛素不仅参与大脑的能量代谢调节,同时也是神经营养因子,长时间胰岛素分泌不足和(或)胰岛素抵抗可能通过胰岛素信号调节系统和 IDE 的作用,通过使中枢能量代谢失衡,Aβ 沉积,Tau 蛋白磷酸化,氧化应激,炎症激活,促使神经细胞凋亡,血管内皮功能紊乱以及平滑肌异常损伤等多种机制介导神经病变,改变脑组织的神经生理功能和解剖结构,最终导致认知功能障碍。

2. 血糖控制水平:高血糖可通过急性和慢性两种机制导致认知功能下降。一项小样本研究显示 2 型糖尿病患者急性高血糖可使工作记忆和注意力降低。高血糖也与情绪变化有关,高血糖患者的幸福感和能量水平降低^[6]。目前急性高血糖导致认知功能受损的相关机制未见报道,考虑与急性血糖浓度的

升高导致血浆胶体渗透压升高、酸中毒、电解质紊乱等,从而使局部脑血流和脑神经元发生严重的失代偿,影响神经传导速度及神经递质受体的功能有关。对于高血糖的慢性作用,目前已有大量的临床证据证实。DCCT 和随后的随访评估 EDIC 研究提示 HbA_{1c}水平升高与传导速度和精神运动效率下降有关^[7]。ACCORD-MIND 研究显示了 2 型糖尿病患者 HbA_{1c}水平和认知功能之间的关联^[8]。慢性高血糖主要通过以下机制引起认知功能损伤:(1)直接毒性作用:增加血脑屏障通透性;引起细胞高渗和水肿;AGE 蓄积直接损害神经元;导致线粒体功能障碍,诱发氧化应激,进一步激活凋亡相关蛋白,导致神经细胞凋亡。(2)影响血液流变学:高血糖激活血小板功能,使血小板黏附、聚集,使血液黏稠度升高。已有证据显示血浆粘度增加与 2 型糖尿病认知能力下降有关。(3)损伤血管内皮细胞:高血糖引起内皮功能失调,持续高血糖可导致管壁增厚,甚至管腔闭塞,引起脑组织缺血、缺氧、变性。(4)高血糖并发症或伴发症的效应:长期高血糖引起的微血管病变导致局部神经元受损。高血压、高血脂、冠心病是认知障碍的独立危险因素。上述因素均可导致神经细胞受到继发性损害,降低大脑对信息的处理能力,使记忆力和注意力下降,间接导致认知功能障碍。

横断面研究的数据表明,反复发作的严重低血糖与 1 型糖尿病相关认知能力下降有关。一项纳入 16 667 例 2 型糖尿病患者的纵向队列研究显示与无低血糖患者相比,暴露于低血糖的患者其老年痴呆症的发生风险明显增加^[9]。然而,其他数据表明,认知障碍和老年痴呆症本身是低血糖的危险因素。低血糖可损伤认知功能,以注意力和反应速度最为明显。此外,低血糖还可以诱发情绪改变,产生焦虑、抑郁以及恐惧。低血糖导致认知功能紊乱的特点是迅速出现,但恢复缓慢。低血糖损害机制主要涉及:(1)损伤神经元:低血糖可致神经元选择性坏死。(2)影响大脑能量代谢:脑组织能量不足可使大脑皮质受到抑制,继而皮质下中枢(包括基底核、下丘脑)以及自主神经中枢均相继受累。

3. 糖基化终末产物(AGE):AGE 与血糖和糖尿病紧密联系,血糖浓度升高,促进 AGE 的产生。在高血糖环境中,糖尿病动物和人体组织中含较高的 AGE 和 AGE 受体(RAGE)。AGE 与糖尿病的微血管并发症密切相关,目前认为主要通过以下机制:(1)AGE 在血管壁持续堆积,可干扰内源性一氧化氮(NO)合成和血管扩张作用,改变血管内皮的形态和细胞骨架,损伤血管内皮,增加血管的通透性最终造成血管硬化;(2)Aβ 代谢异常造成的 Aβ 片段聚集沉积引发的级联反应是 AD 的主要致病原因。AGE 通过修饰 Tau 蛋白和 Aβ,参与 AD 特征性病理的形成;(3)AGE 具有直接神经元毒性,浓度升高将促进细胞的凋亡。在 AD 患者,RAGE 表达增加;RAGE 表达增强可增加 AD 脑血管 Aβ 的沉淀。AGE 与 AGER 结合后,可增加自由基的产生,促进氧化应激;改变多种细胞因子的表达水平,进而影响细胞功能。上述因为综合作用,进而启动、加速动脉硬化,神经元损伤,微血管并发症和认知功能障碍。

4. 炎症介质:炎症参与引发了胰岛素抵抗,2 型糖尿病被认为是慢性低度炎症的后果。研究显示血浆 CRP 水平和糖尿病存在关系;2 型糖尿病患者循环炎症标志物水平升高;慢性炎

症除了与糖尿病和动脉粥样硬化有关外,另有证据显示慢性炎症尚与痴呆症有关^[10]。研究显示 AD 患者循环中炎症标志物水平升高^[11]。虽然这些研究结果并不完全一致,但他们均一致指出炎症标志物水平的提高与认知能力下降存在某种程度的关联。横断面研究表明血浆 IL-6、TNF 和 CRP 水平升高与 2 型糖尿病相关认知能力下降有关。

5. 下丘脑-垂体-肾上腺轴功能失调:一些研究表明,2 型糖尿病可激活下丘脑-垂体-肾上腺轴 (HPA),提高基础血浆皮质醇水平和夜间皮质醇水平,增加肾上腺皮质激素 (ACTH) 水平,增加地塞米松抑制实验后皮质醇水平。这些研究结果一致提示中央 HPA 轴的失调。糖尿病患者血浆皮质醇水平的升高与代谢异常相关,并增加缺血性心脏疾病和糖尿病的并发症 (包括视网膜病变,神经病变和肾病) 的风险。越来越多的证据表明,HPA 轴的失调可能会加速 2 型糖尿病患者认知功能下降和情绪障碍。已有证据表明皮质醇水平升高与糖尿病性认知功能障碍有关。爱丁堡 2 型糖尿病研究 (ET2DS) 显示早晨空腹高水平皮质醇可加速认知能力的下降^[12]。一项入组了 2 型糖尿病和非糖尿病人群的研究中,发现高水平皮质醇并伴有更多的抑郁症状与高血糖浓度有关。

6. 其他机制:C 肽能通过结合并激活胰岛素受体调节胰岛素信号肽。C 肽水平下降可增强非特异性炎症因子活性,增加氧化以及细胞凋亡事件发生,增加受损内皮细胞中一氧化氮合酶 (eNOS) 的表达和 NO 的生物活性,导致神经元氧化损伤。动物实验表明 C 肽替换治疗可以防止糖尿病大鼠氧化应激,内质网,神经生长因子受体 p75 和 ADP-核糖聚合酶相关的凋亡活性;并改善胰岛受损和胰岛素样生长因子活动介导的凋亡。

血—脑脊液屏障功能障碍:血—脑脊液屏障是调节分子进出中枢神经系统的门户,其功能障碍可导致炎症变化包括免疫细胞和免疫介质向脑内移动,参与神经变性的过程,导致血管性痴呆或 AD。研究报道老年糖尿病或白质高信号患者血—脑脊液屏障通透性增加,提示血脑屏障的通透性增加可能影响 2 型糖尿病患者的大脑功能^[13]。

其他相关危险因素:脂蛋白相关蛋白 (LRP) 水平下降、脂代谢紊乱^[14]、心血管疾病、脑缺血、脑白质病变、神经胶质细胞代谢紊乱、神经生长因子水平明显降低、神经递质的紊乱、同型半胱氨酸水平升高^[15]、神经元 Ca^{2+} 稳态损害等。

综上,老年糖尿病与认知功能障碍关系密切,糖尿病性认知功能障碍发生机制复杂,良好的综合性代谢控制可能有助于预防老年糖尿病患者认知能力下降的发生和 (或) 进展,但必须避免低血糖。一些神经心理学评估工具可用于受试者认知功能障碍的筛选。简易智力状态检查量表 (MMSE):是最具有影响的认知功能筛查工具,在国内外被广泛使用,包括对定向,记忆,计算,口头表达能力等的评估。目前认为钙离子拮抗剂、ARB 和 ACEI 具有脑细胞保护作用。胰岛素增敏剂不仅能够起到良好的血糖控制的作用,还能够减轻胰岛素抵抗,在防治 2 型糖尿病认知功能障碍具有明显优势。此外,运动对延缓糖尿病认知功能障碍具有积极的作用。认知功能有可能作为的治疗干预 2 型糖尿病患者的随机试验终点标准之一。

diabetes, APOE gene, and the risk for dementia and related pathologies [J]. Diabetes, 2002,51:1256-1262.

- [2] Arvanitakis Z, Wilson RS, Bienias JL, et al. Diabetes mellitus and risk of Alzheimer disease and decline in cognitive function [J]. Arch Neurol, 2004,61:661-666.
- [3] Kopf D, Frölich L. Risk of incident Alzheimer's disease in diabetic patients: a systematic review of prospective trials [J]. J Alzheimers Dis, 2009,16:677-685.
- [4] Biessels GJ, Staekenborg S, Brunner E, et al. Risk of dementia in diabetes mellitus: a systematic review[J]. Lancet Neurol, 2006,5:64-74.
- [5] Peila R, Rodriguez BL, White LR, et al. Fasting insulin and incident dementia in an elderly population of Japanese-American men [J]. Neurology, 2004,63:228-233.
- [6] Sommerfield AJ, Deary IJ, Frier BM. Acute hyperglycemia alters mood state and impairs cognitive performance in people with type 2 diabetes [J]. Diabetes Care, 2004,27:2335-2240.
- [7] Diabetes Control and Complications Trial/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications Study Research Group, Jacobson AM, Musen G, et al. Long-term effect of diabetes and its treatment on cognitive function[J]. N Engl J Med, 2007,356:1842-1852.
- [8] Cukierman-Yaffe T, Gerstein HC, Williamson JD, et al. Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes-Memory in Diabetes (ACCORD-MIND) Investigators. Relationship between baseline glycemic control and cognitive function in individuals with type 2 diabetes and other cardiovascular risk factors: the action to control cardiovascular risk in diabetes-memory in diabetes (ACCORD-MIND) trial[J]. Diabetes Care, 2009,32:221-226.
- [9] Whitmer RA, Karter AJ, Yaffe K, et al. Hypoglycemic episodes and risk of dementia in older patients with type 2 diabetes mellitus [J]. JAMA, 2009,301:1565-1572.
- [10] Bauer IE, Pascoe MC, Wollenhaupt-Aguilar B, et al. Inflammatory mediators of cognitive impairment in bipolar disorder [J]. J Psychiatr Res, 2014,56C:18-27.
- [11] Faria MC, Gonçalves GS, Rocha NP, et al. Increased plasma levels of BDNF and inflammatory markers in Alzheimer's disease [J]. J Psychiatr Res, 2014,53:166-172.
- [12] Reynolds RM, Strachan MW, Labad J, et al. Edinburgh Type 2 Diabetes Study Investigators. Morning cortisol levels and cognitive abilities in people with type 2 diabetes: the Edinburgh type 2 diabetes study[J]. Diabetes Care, 2010,33:714-720.
- [13] Starr JM, Wardlaw J, Ferguson K, et al. Increased blood-brain barrier permeability in type II diabetes demonstrated by gadoliniummagnetic resonance imaging [J]. J Neurol Neurosurg Psychiatry, 2003,74:70-76.
- [14] Yogi-Morren D, Galioto R, Strandjord SE, et al. Duration of type 2 diabetes and very low density lipoprotein levels are associated with cognitive dysfunction in metabolic syndrome [N/OL]. Cardiovasc Psychiatry Neurol, 2014, 2014: 656341. doi: 10.1155/2014/656341. [Epub 2014 Jun 25]
- [15] de Jager CA. Critical levels of brain atrophy associated with homocysteine and cognitive decline[J]. Neurobiol Aging, 2014,35S2: S35-S39.

(收稿日期:2014-08-11)

(本文编辑:朱鉉达)

参 考 文 献

- [1] Peila R, Rodriguez BL, Launer LJ. Honolulu-Asia Aging Study. Type 2