

2 型糖尿病与认知功能障碍

李梅欣^{1,2b}, 张通^{1,2a}

[摘要] 越来越多的研究证实, 2 型糖尿病已成为认知功能障碍的独立危险因素。除与糖尿病血管并发症及其固有的代谢障碍有关外, 高血糖、胰岛素抵抗也起着非常重要的作用。

[关键词] 2 型糖尿病; 认知功能障碍; 综述

Type 2 Diabetes Mellitus and Cognitive Impairment (review) LI Mei-xin, ZHANG Tong. Capital Medical University School of Rehabilitation Medicine, the Department of Neurology, Beijing Charity Hospital, China Rehabilitation Research Center, Beijing 100068, China

Abstract: More and more studies indicate that type 2 diabetes mellitus (T2DM) is an independent risk factor of the cognitive impairment. It is showed that factors such as diabetic vascular complications and inherent metabolism impairment, affect the cognitive functions of the diabetics, and poorly controlled blood sugar and insulin resistant may also play a role in it.

Key words: type 2 diabetes mellitus; cognitive impairment; review

[中图分类号] R587.1 [文献标识码] A [文章编号] 1006-9771(2009)02-0155-03

[本文著录格式] 李梅欣, 张通. 2 型糖尿病与认知功能障碍[J]. 中国康复理论与实践, 2009, 15(2): 155—157.

随着社会经济的发展和医学的进步, 人类的寿命明显延长, 也使老年疾病成为重要的社会和医学问题。在老年疾病中, 认知功能障碍和 2 型糖尿病的患病率较高, 严重影响患者的生命质量, 给家庭和社会带来沉重负担, 因此, 探讨其危险因素并进行早期干预, 延缓痴呆的发生成为目前研究的重点。

目前已知的认知功能障碍危险因素包括: 人口学因素, 如年龄、性别、家族史等; 遗传学因素, 如载脂蛋白 E4 (apolipoprotein E4, apoE4)、早老素 1、早老素 2、tau 蛋白、B 淀粉样肽前体蛋白 (amyloid precursor protein, APP) 及 Notch 3 基因等; 生活方式, 如吸烟、不合理饮食、缺乏锻炼及社会退缩等; 以及个人史, 如教育水平低下、头部创伤、精神疾病等。近来有意义的发现是各种血管性危险因素 (脑卒中、高血压、冠心病、房颤等) 不仅是血管性痴呆, 而且也是早老性痴呆和轻度认知功能障碍的危险因素。

1 年龄、性别、文化教育程度与认知功能

流行病学调查显示, 年龄是认知功能障碍的最主要因素。随着年龄的增高, 认知功能障碍的发病率迅速上升。发达国家 60 岁以上人群中痴呆的患病率多在 6%~12% 之间。年龄每增加 5 岁, 痴呆的患病率增高 1 倍。85 岁以上的老年人中, 痴呆的患病率为 40%~50%^[1]。

认知功能障碍存在性别差异, 女性的发病率略高于男性。目前, 全球每年的老年痴呆发病率为男性 30.5‰、女性 48.2‰^[2]。但由于这方面的研究较少, 更为肯定的结论尚需进一步研究。

受教育程度与认知功能障碍呈负相关, 这是因为在皮质中的突触密度随教育程度增加而增加, 使脑储存库增加, 可以将痴呆延后 4~5 年^[3]。

2 血压与认知功能

作者单位: 1. 首都医科大学康复医学院, 北京市 100068; 2. 中国康复研究中心北京博爱医院 a. 神经内科; b. 内分泌科, 北京市 100068。作者单位: 李梅欣 (1969-), 女, 河北辛集市人, 副主任医师, 硕士, 主要研究方向: 糖尿病及糖尿病脑病。通讯作者: 张通 (1961-), 男, 北京市人, 教授, 博士研究生导师, 主要研究方向: 神经康复。

目前的研究结果显示, 高血压是认知功能障碍的独立危险因素^[4]。欧洲老年收缩期高血压试验也证实, 使用尼群地平治疗 2 年后, 所有类型的痴呆减少 50%, 继续随访至 3.9 年, 患者发生痴呆的风险下降 55%^[5]。大规模、多中心的 Framingham 研究显示, 高血压是认知功能障碍的独立危险因素^[6]。

3 冠心病与认知功能

谭纪萍经 6 年的随访研究发现, 冠心病病史是轻度认知功能障碍的危险因素之一^[7]。Meyer 等报道, 心脏疾病或心电图异常可加速轻度认知功能障碍的发生和发展^[8,9]。对于冠心病等心脏疾病进行积极治疗有可能通过改善心脏功能进而影响脑灌注水平, 从而预防轻度认知功能障碍的发生。有研究证实, 左室射血分数与认知记忆能力, 如记忆商、指向、联想及人像测验成绩呈正相关, 冠心病组的认知测验多项得分 (言语商、操作商、拼块、词义辨析、图画找错和背数) 较正常对照降低 ($P < 0.05$)^[10]。

另有研究显示, 心血管疾病和外周动脉硬化症患者发生阿尔茨海默病 (Alzheimer disease, AD) 的相对危险性分别是非血管疾病者的 1.3 倍和 2.4 倍。冠心病和周围动脉硬化症已被证实为 AD 的危险因素。

4 遗传学因素

Peila 等通过队列研究评价 apoE 基因多态性与 2 型糖尿病在痴呆发生中的相互作用, 结果携带 apoEε4 等位基因的 2 型糖尿病患者发生痴呆相对危险性增高^[11]。在调整了相应的混杂因素后, 2 型糖尿病与 apoEε4 等位基因联合作用使发生 AD 的相对危险性增加 5 倍以上。apoEε4 等位基因是 AD 的危险因素。甚至有学者称 apoEε4 等位基因为痴呆易感基因。

5 吸烟、饮酒与认知功能

迄今, 多数研究均显示吸烟是认知功能减退的危险因素之一。

Stewart 等通过大规模人群研究发现, 在调整了心血管疾病等影响因素后, 长期吸烟会增加男性年龄相关的认知功能减退的危险性, 而戒烟女性认知功能有所改善^[12], 表明吸烟是一个可控制的认知功能危险因素。Cervilia 等的队列研究表明, 吸烟是认知功能障碍的独立危险因素^[13]。国内 Zhou 等对老年人

群的调查^[14]及 Kalmijn 等对中年人群的调查^[15],均提示吸烟对认知功能的影响。也有研究者发现,饮酒对认知功能亦有损害^[15]。

6 糖尿病与认知功能

糖尿病作为一种系统性疾病可以引起多种组织、器官的结构和功能改变,病变可累及全身。糖尿病对中枢神经系统的影响越来越引起人们的关注,有关糖尿病和认知功能相关性的研究逐渐增多,形成了所谓糖尿病脑病的概念。糖尿病脑病作为一种慢性进展性疾病,在临床上以获得性认知和行为缺陷为特征,并存在相应的大脑病理生理学改变。糖尿病脑病本身并无特征性的神经病理改变,尸检材料显示病理变化以 AD 为主,血管性痴呆为辅。糖尿病脑病患者的神经生理学和神经放射影像学特点与大脑老化十分相似,提示糖尿病脑病是一个加速的脑老化过程,有学者称之为“加速的脑老化”^[16]。

2 型糖尿病在临床上以血糖增高为主要表现,以胰岛素分泌不足和胰岛素抵抗为病理基础。糖尿病患者的认知功能障碍涉及的发病环节非常复杂,根据目前的研究结果,可能与下列因素有关:

6.1 高血糖 高血糖是糖尿病患者的主要特征。血糖增高可造成心脏、肾脏、眼底、周围神经的损害,也可直接造成脑神经元损害,并影响一些神经递质蛋白的表达,从而导致脑结构破坏及脑功能的改变。2003 年,Greenwood 等提出,血糖的急速上升与 2 型糖尿病患者记忆力下降相关^[17]。他的研究中入选了 19 例 2 型糖尿病患者,通过进食 50 g 圈饼和果汁诱导血糖的快速上升,分别在试验前后对患者进行记忆力的评估,结果显示,餐后记忆力显著降低。此后,又有学者采用相似的方法^[18],结果发现在进餐高血糖指数的食物(50 g 白面包)与摄入低血糖指数食物(50 g 意大利面)相比,摄入高血糖指数食物的 2 型糖尿病老年患者餐后血糖的曲线下面积更大($P < 0.05$),认知功能更差。

在动物实验中,血糖增高的糖尿病小鼠在发病早期第 6 周时即出现学习和记忆能力降低,第 12 周时出现显著认知功能障碍^[19]。在电镜下观察到,糖尿病鼠在病程早期可出现海马和颞叶超微结构的变化。海马和颞叶与记忆、学习有关,其超微结构的损害可能为糖尿病认知损害的结构基础。该项研究同时发现,在发病 6 周和 12 周时均并未观察到毛细血管基底膜增厚、管腔狭窄等病变,表明糖尿病引起的认知障碍开始可能不是由于糖尿病血管病变所致,而是高血糖等代谢因素起了重要作用。

6.2 胰岛素作用不足 2 型糖尿病患者病程早期以胰岛素作用相对不足即胰岛素抵抗为主,病程后期出现胰岛 β 细胞功能衰竭,此时胰岛素分泌不足和胰岛素抵抗并存。在英国的大规模临床实验 UKPDS 研究中,在患者被确诊为糖尿病时,胰岛 β 细胞的功能已下降 50%。随着病程的进展,患者的胰岛 β 细胞的功能又以每年 8% 的速度递减。胰岛 β 细胞的功能决定着糖尿病患者的病情及预后。

20 年前,胰岛素受体(IR)在大脑广泛分布这一发现改变了以往认为胰岛素很少透过血脑屏障的观念,胰岛素的中枢作用从而受到关注,并开始有有机体内胰岛素水平对认知功能影响的报道。

有研究者指出,胰岛素除了调节葡萄糖的代谢,还有促进

胚胎的神经发育、促进神经细胞突触的形成、增大胞体面积及促进多种蛋白质合成的作用。对于糖尿病患者,由于胰岛素的上述诸多作用减弱,必将会导致大脑的认知功能受损^[20]。胰岛素在中枢神经系统的代谢、调节作用与以及认知功能障碍的关系正日益受到关注。

过去通常认为,糖尿病脑病的病理改变是通过微血管损伤引起血管性痴呆。但 1997 年 Michel 等报道了 52 例糖尿病尸检材料,显示糖尿病脑实质病理改变是在以 AD 为主时,而不是以血管性痴呆为主时开始。越来越多的研究证实,糖尿病脑病在分子水平与 AD 有许多相似之处。有研究者发现,老年性痴呆患者的脑室/血清胰岛素水平比值明显下降,而胰岛素治疗能提高痴呆患者痴呆量表的评分^[21]。

动物试验的结果显示,胰岛素对 AD 的病理改变及临床症状都有影响,适当的胰岛素水平和敏感的受体后调节将有助于 AD 病情的改善^[22]。Pedersen 等用罗格列酮(胰岛素增敏剂)治疗 AD 模型小鼠,发现其应激反应能力较未予治疗组有明显改善^[23]。因此,胰岛素类似物和胰岛素的增敏剂可能会加入到对 AD 的治疗。胰岛素在中枢神经系统的作用已引起越来越多学者的兴趣。Craft 教授通过葡萄糖和胰岛素作用分离实验发现,保持血糖不变,经胰岛素治疗的 AD 患者痴呆量表的评分成绩有明显改善^[24],表明认知功能与胰岛素相关。

有一种观点认为,糖尿病脑病主要是由于胰岛素严重缺乏引起,动物试验中给糖尿病鼠皮下注射具有神经营养作用和神经保护作用的淀粉样肽前体蛋白(amyloid precursor protein, APP)17 肽或 APP11 肽,均能明显改善神经元退行性变及代谢紊乱^[22]。但上述多肽均不影响糖尿病鼠的高血糖,提示神经元退行性变主要由胰岛素严重缺乏引起。体外研究也显示,在无胰岛素、无血清培养时,略高于正常浓度的葡萄糖对神经元有损伤作用,但存在 APP17 肽时能防止神经元损伤^[25]。因此,胰岛素对神经细胞是一种神经营养因子,长时间严重不足可造成神经元退行性变。

国内张松筠等进行的胰岛素对糖尿病大鼠海马病变的预防研究,早期使用胰岛素能延缓或阻止糖尿病所致海马形态学改变,胰岛素对糖尿病中枢神经系统并发症具有明显的防治作用^[26]。人群研究显示,具有胰岛素抵抗的慢性高胰岛素血症患者,以及空腹及餐后血胰岛素水平增高的正常人,其认知功能减退甚至发展成痴呆的危险性显著增高^[27]。

6.3 低血糖 低血糖引起的认知功能改变多出现在那些需要持久的注意力、快速决定能力、头脑灵活性、近记忆力和手眼协调动作能力的活动中。在脑内,一些脑区对血糖浓度变化十分敏感,严重低血糖可导致急性认知功能障碍,并可造成脑的积累性损害。低血糖时神经元选择性坏死,在病变早期,低血糖导致的神经元坏死主要位于大脑皮质、纹状体和海马。反复低血糖可造成海马萎缩等病理改变。有严重低血糖的反复发作的糖尿病成人,其运动能力、解决问题能力和视空间技能下降,额叶功能也显示有异常^[28]。Langan 等发现,曾有 5 次以上严重低血糖发作的患者,智商确有降低,反应时间也延迟^[29]。Mathew 等发现,当血糖浓度下降到 2.2 mmol/L 以下时,认知功能降低,其中联想记忆和学习技能、选择性和持久性注意力是最敏感的指标。

6.4 血管性因素 在 2 型糖尿病患者血糖上升时蛋白糖化过

程加强,不可逆糖基化终末产物产生过多。一方面,糖基化终末化产物的生成使蛋白质的结构、理化特性和功能状态发生改变,直接导致神经细胞的损伤。另一方面,糖基化终末化产物可刺激血小板生长因子及内皮素生成,使小血管壁增厚,基膜增生,同时还可抑制舒血管因子一氧化氮的生成,使血管舒缩失调,促进凝血因子Ⅸ、Ⅹ的生成,以及胰岛素样因子和白介素 1 等细胞因子的产生。血糖急速上升时血管结构功能发生改变,血管内皮损伤,刺激血小板聚集,D-二聚体、凝血酶原片段向血液循环中释放增多,凝血酶原活性及纤维蛋白的合成增加,引起纤溶减少和纤溶酶原激活物抑制剂(PAI-1)增加,从而反复激活血液凝固和血栓形成。此外,血糖急速升高还可降低动脉粥样斑块的稳定性。在这些多重因素的共同作用下,导致血管壁增殖、管腔狭窄和血栓形成,产生糖尿病并发症。血糖升高导致的微血管和大血管动脉硬化可使神经细胞受到损伤,导致大脑对信息的处理能力降低,记忆力和注意力下降,间接导致认知功能障碍。

6.5 其他代谢因素 2 型糖尿病患者除固有的代谢障碍外,经常发生的多系统的急、慢性并发症,如视网膜、肾脏、神经病变、糖尿病酮症酸中毒和非酮症性高渗状态,以及其他多种因素(包括血浆高渗透压、酸中毒、酮症、缺氧以及电解质紊乱等)均可直接影响神经传导速度及神经递质受体(如阿片受体)的功能,导致认知功能障碍。

总之,2 型糖尿病患者的认知功能障碍是由内在代谢异常、特殊的慢性并发症等多方面共同作用的结果。众所周知,正常的衰老也会在某些方面表现出认知功能减退,而糖尿病则可通过上述多种途径影响脑细胞的代谢功能和(或)脑部血液供应,加速正常的衰老进程。因此,临床医生应早期对糖尿病患者进行认知功能检查和评价,及时采取干预措施,预防老年性痴呆,提高患者的生活质量。

由于目前对糖尿病脑病的确切发病机制尚不十分清楚,国内尚无针对糖尿病脑病的大规模、多中心、随机、双盲的临床实验研究,同时糖尿病脑病处于神经科与内分泌科的交叉地带,常常被专业临床医生所忽略。所以,进一步深入开展多中心的临床研究和关于脑老化机制及糖尿病脑病发病机制的研究非常必要,对深入认识及有效预防糖尿病中枢神经系统并发症有重要意义。

[参考文献]

- [1] 龚耀先. 修订韦氏成人智力量表手册[M]. 长沙:湖南医学院出版社,1982:1.
- [2] Samllels SC, Davis KL. Dementia and delirium[M]//Enna SJ, Coyle JT. Pharmacological Management of Neurological and Psychiatric Disorders. New York: McGraw-Hill, 1998: 267—316.
- [3] Simons LA, Smions J, McCallum J, et al. Y Life style factors and risk of dementia dubbo study of the elderly[J]. Med J Aug, 2006, 184(2): 68—70.
- [4] Elias PK D, Agostino RB, Elias ME, et al. Blood pressure, hypertension, and age as risk factors for poor cognitive performance[J]. Exp Aging Res, 1995, 21: 393—417.
- [5] Forette F, Seux ML, Staessen JA, et al. The prevention of dementia with antihypertensive treatment: new evidence from the systolic hypertension in Europe (Syst-Eur) study[J]. Arch Inter Med, 2002, 162: 2046—2052.
- [6] Elias MF, Cobb J, White LR, et al. Blood pressure affects cognitive functioning: The Framingham studies revised[M] //Dimsdale JE, Baum A. Quality of Life in Behavior Medicine Research: Perspectives in Behavior Medicine. Hillsdale NJ, US: Lawrence Erlbaum,

- 1995: 121—143.
- [7] 谭纪萍, 王鲁宁, 王伟. 老年人轻度认知功能损伤危险因素病例对照研究[J]. 中华流行病学杂志, 2006, 27(1): 55—57.
- [8] Meyer JS, Rauch G, Rauch RA, et al. Risk factors for cerebral hypoperfusion, mild cognitive impairment, and dementia[J]. Neurobiol Aging, 2000, 21: 161—169.
- [9] Geroldi C, Ferrucci L, Bandinelli S, et al. Mild cognitive deterioration with subcortical features: prevalence, clinical characteristics, and association with cardiovascular risk factors in community-dwelling older persons (The In CHIANTI Study)[J]. J Am Geriatr Soc, 2003, 51: 1064—1071.
- [10] Whitmer RA, Sidney S, Selby J, et al. Midlife cardiovascular risk factors and risk of dementia in late life[J]. Neurology, 2005, 64: 277—281.
- [11] Pelia R, Rodriguez BL, Launer LJ. Type 2 diabetes, apoE gene, and the risk for dementia and related pathologies: The Honolulu-Aasia Aging Study[J]. Diabetes, 2002, 51: 1256—1262.
- [12] Setwart MC, Deary IJ, Fowkes FG, et al. Relationship between lifetime smoking, smoking status at older age and human cognitive function[J]. Neuroepidemiology, 2006, 26(2): 83—92.
- [13] Cervilla JA, Prince M, Mann A. Smoking, drinking, and incident cognitive impairment: alcohol community based study included in the Gos Peloak Project[J]. J Neurol Neurosurg Psychiatry, 2000, 68(5): 622—626.
- [14] Zhou H, Deng J, Li J, et al. Study of the relationship between cigarette smoking, alcohol drinking and cognitive impairment among elderly people in China[J]. Age Ageing, 2003, 32(2): 205—210.
- [15] Kalmjin S, van Boxtel MP, Verheuren MW, et al. Cigarette smoking and alcohol consumption in relation to cognitive performance in middle age[J]. Am J Epidemiology, 2002, 156(10): 936—944.
- [16] Biessels GL, Heide LP, Amer K, et al. Aging and diabetes: implications for brain function[J]. Eur J Pharmacology, 2002, 441: 1—14.
- [17] Greenwood CE, Kaplan RJ, Hebblethwaite S, et al. Carbonhydrate induced memory impairment in adults with type 2 diabetes[J]. Diabetes Care, 2003, 26: 1961—1966.
- [18] Papanikolaou Y, Palmer H, Binns MA, et al. Better cognitive performance following a low-glycemic-index compared with a high-glycaemic-index carbohydrate meal in adults with type 2 diabetes[J]. Diabetologia, 2006, 49(5): 855—862.
- [19] 王宪玲, 贾建平. 自发性 2 型糖尿病小鼠发病早期认知功能的研究[J]. 首都医科大学学报, 2007, 28(1): 75—77.
- [20] Duarte JM, Oliveira CR. Modification of adenosine A (1) and A (2A) receptor density in the hippocampus of streptozotocin induced diabetic rats[J]. Neurochem Int, 2006, 48(2): 144—150.
- [21] 高鑫. 胰岛素在中枢神经对控制摄食与体质量平衡的作用[J]. 第二军医大学学报, 2003, 24(5): 529.
- [22] Lynch CD, Lyons D. Insulin-like growth factor-1 selectively increase glucose utilization in brains of aged animals[J]. Endocrinology, 2001, 142: 506—509.
- [23] Pedersen WA, Flynn ER. Insulin resistance contributes to aberrant stress responses in the Tg 2576 mouse model of Alzheimer's disease[J]. Neurobiol Dis, 2004, 17: 500—506.
- [24] Craft S, Asthana S, Newcomer JW, et al. Enhancement of memory in Alzheimer disease with insulin and somatostatin, but not glucose[J]. Arch Gen Psychiatry, 1999, 56: 1135—1140.
- [25] 盛树力. 糖尿病脑病与老年性痴呆[J]. 中华内分泌代谢杂志, 2001, 17(2): 58.
- [26] 张松筠, 赵点胜, 苏胜偶. 胰岛素对糖尿病大鼠海马病变的预防研究[J]. 中华内分泌代谢杂志, 2001, 17(2): 122.
- [27] 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.
- [28] Wredling R, Levander S, Adamson U. Lins PE Permanent neuropsychological impairment after recurrent episodes of severe hypoglycaemia in man[J]. Diabetologia, 1990, 33: 152—157.
- [29] Langan SJ, Deary IJ, Hepburn DA, et al. Cumulative cognitive impairment following recurrent severe hypoglycaemia in adult patients with insulin-treated diabetes mellitus[J]. Diabetologia, 1991, 34.

(收稿日期: 2008-07-01 修回日期: 2008-10-26)