

· 综述 · doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2014.31.045

2 型糖尿病与痴呆亚型相关机制的研究进展*

万 婧¹, 王 健², 尹训涛²综述, 糜漫天^{1△}审校

(1. 第三军医大学军事预防医学院营养与食品卫生学教研室/重庆市营养与食品安全重点实验室, 重庆 400038; 2. 第三军医大学西南医院放射科, 重庆 400038)

关键词: 糖尿病, 2 型; 阿尔茨海默病; 痴呆; 血管性

中图分类号: R587.1

文献标识码: A

文章编号: 1671-8348(2014)31-4247-03

糖尿病是全球最常见的慢性疾病之一, 90%~95% 为 2 型糖尿病(T2DM), 其病理生理特征为胰岛 β 细胞功能失调和胰岛素抵抗。T2DM 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, 其对中枢神经系统的影响, 尤其是与痴呆的关联, 越来越引起人们的关注。痴呆是一种以认知功能缺损为核心症状的获得性智能损害综合征, 对患者的日常生活能力或社会职业功能产生明显影响。原发神经系统疾病导致的痴呆主要包括阿尔茨海默病(AD)、血管性痴呆(VaD)和混合性痴呆。与健康人相比, T2DM 患者发生痴呆的风险要高出 1.5~2.5 倍。然而, T2DM 和痴呆的关系目前仍有争论, 何种因素参与了 T2DM 患者发生痴呆也不明确, 探讨这些因素对预防或延缓痴呆有极大的意义。为此, 本文将对以下两个方面的新近研究成果进行综述: (1) T2DM 和痴呆主要亚型的关系; (2) T2DM 患者发生痴呆的风险因素。

1 T2DM 和痴呆

1.1 流行病学 随着人口增长、老龄化和生活方式的改变, 糖尿病和痴呆患病率呈逐年上升趋势, 最新流行病学调查表明全球成人糖尿病患病率接近 10%, 仅我国糖尿病患者就达到了约 9 000 万例^[1-2]。而痴呆在 65 岁以上人群中的发病率超过 5%^[3], 估计全球约有 2 500 万患者, 其中 50%~70% 属于 AD, 约 30% 为 VaD, 15%~20% 为混合型痴呆。心理学研究一致报道未痴呆的 T2DM 人群中存在轻度认知障碍(MCI), 主要表现为言语记忆、信息处理、注意和执行功能的下降^[4]。MCI 可分为遗忘型和非遗忘型, 前者以记忆损害为主, 被认为是 AD 的前驱期, 后者以执行功能损害为主, 一般会转化为 VaD。T2DM 患者出现遗忘型和非遗忘型 MCI 的概率分别高于健康人 1.39 倍和 1.58 倍^[5]。研究提示, 每年有 12%~15% 的 MCI 转变为 AD, 而糖尿病可显著加快该转变进程^[6]。国内外的流行病学研究已经证实糖尿病是痴呆的一个高危因素, 最近的大样本荟萃分析表明糖尿病患者发生痴呆的相对性风险为 1.5 倍, 患 VaD 的风险为 2.5 倍^[7-9]。

1.2 神经影像学 脑影像学检查可提供精确的病变信息。借助动脉自旋标记成像技术, 研究发现 T2DM 患者额、颞叶等区域局部脑血流量减低, 脑血流量的降低可使脑功能受到抑制, 使大脑对信息的认识、加工、整合等过程发生障碍^[10]。应用相同技术对 MCI 和 AD 的研究也发现患者这些区域存在异常^[11]。MRI 提供了脑萎缩和血管性病变的检测标准, 相关研

究发现 T2DM 患者的海马、前额叶等区域存在体积或皮质厚度的下降, 并且海马萎缩程度与认知能力密切相关^[12-14]。即使在糖尿病前期, 仅表现为糖耐量减低的患者, 也会出现颞叶和海马的萎缩^[15-16]。此外, T2DM 患者易发生脑白质缺血和腔隙性梗死, 其程度也与认知下降有关^[17]。弥散张量成像可以非侵入性的评价白质微结构的完整性并显示纤维束走行, 有研究发现 T2DM 患者存在广泛的白质纤维束异常, 并且与信息处理速度和记忆能力降低等认知损害有关^[18]。

有研究表明, T2DM 可能是涉及到微观神经元和轴突的神经退行性疾病, 神经影像学上与 AD 的内侧颞叶萎缩类似, 与 VaD 的特征性病变(腔隙性梗死和白质病变)也有密切关联^[19]。然而活体影像学往往缺乏病理上金标准的判定, 所以以上研究难以明确 T2DM 与痴呆各亚型之间的关系。最近有研究表明, 特殊化合物标记的正电子发射断层显像可以检测 β 淀粉样蛋白聚集, 在活体上确诊 AD 病变。今后的研究可以结合这一新技术, 在明确诊断的基础上使用多模态成像衡量 T2DM、AD、VaD 三者之间的关系。

1.3 神经病理学 通过对比 T2DM、脑血管病变和 AD 病理之间的关系, 研究发现 T2DM 患者在尸检中更可能被检出腔隙性脑梗死, 而少见 AD 的特征性病理表现(淀粉样蛋白斑和神经原纤维缠结)^[8, 20]。有研究发现, T2DM 和相关的血管危险因素易导致全身微血管和大血管病变, 引起脑微血管疾病和中风^[21]。因此, 脑血管损伤很可能是 T2DM 和痴呆发生关联的重要因素, 导致患者发生 VaD 的风险增加^[8]。由于在年纪更长的老年人中, 痴呆最普遍的神经病理是 AD 和血管病变的混合状态, 所以 T2DM 患者发生痴呆的风险增加可部分归因于糖尿病相关的血管损伤, 这使得预防血管病成为预防 T2DM 患者发生痴呆的关键目标^[22]。

1.4 分子生物学 AD 的发病机制目前主要有 3 种假说: $A\beta$ 级联假说、Tau 蛋白假说和血管源性假说^[23]。其中, $A\beta$ 级联假说占主导地位, 并且研究的较为成熟。 $A\beta$ 是淀粉样前体蛋白引起淀粉样病变以及老年斑形成过程的一个副产物, 其可通过诱导细胞凋亡、激活胶质细胞诱发炎症级联反应、氧化应激产生自由基、诱发细胞内钙稳态失衡等多种途径, 最终导致 AD 特征性的病理改变和渐进性的认知功能障碍。已知 AD 和 T2DM 患者脑组织均存在胰岛素受体底物(IRS)的过度丝氨酸磷酸化, 而 IRS 上丝氨酸位点的磷酸化会抑制 IRS 活性,

* 基金项目: 重庆市重点攻关项目(CSTC, 2011AB5040)。 作者简介: 万婧(1986—), 硕士, 主要从事 2 型糖尿病与痴呆亚型相互机制的研究。 △ 通讯作者, Tel: (023) 68752292; E-mail: mimt@sina.com。

是胰岛素抵抗的重要环节^[24]。动物实验中,经脑室注射 $A\beta$,可以激活应激活蛋白激酶,引起海马 IRS 的丝氨酸磷酸化,而降血糖治疗可以抑制这一途径,并改善动物的认知行为^[25]。目前研究认为,T2DM 患者由于胰岛素抵抗和持续的外周高胰岛素血症,会通过一系列分子水平的信号活动和级联反应引起淀粉样前体蛋白蓄积和 $A\beta$ 转运异常;另一方面,淀粉样前体蛋白和 $A\beta$ 又会正反馈地促进胰岛素抵抗^[26]。这种现象可以解释为何 T2DM 与 AD 存在密切关联。

2 糖尿病患者发生痴呆的风险因素

2.1 遗传因素 遗传因素可能增加 T2DM 患者发生痴呆的可能性。其中 *ApoE* $\epsilon 4$ 等位基因是研究最多的与痴呆相关的基因^[27]。*ApoE* 是一种胆固醇转运蛋白,其基因的多态性在调节血浆胆固醇水平中起重要的作用,是心血管疾病发生、发展的一个重要的分子靶标。国内研究发现 *ApoE* $\epsilon 4$ 等位基因和 T2DM 紧密关联,并会增加糖尿病与痴呆风险的相关性^[7]。较大规模的前瞻性队列研究也表明 *ApoE* $\epsilon 4$ 基因型的糖尿病患者比两者均阴性的人群发生 AD 的相对风险度为 4.58,发生混合型痴呆的风险度为 3.89^[28]。随访研究还发现 *ApoE* $\epsilon 4$ 等位基因携带者白质病变发生的概率增加,且病情随着年龄变化更快^[29]。根据这些研究笔者推测 *ApoE* $\epsilon 4$ 基因可能与痴呆各个亚型均有关联,准确揭示该基因与 T2DM、痴呆的潜在关系仍需要深入的分子生物学和病理学研究。

2.2 社会人口因素 在糖尿病和非糖尿病人群中,年龄都是痴呆的主要风险因素。在 60~65 岁的人群中,痴呆的发病率很低,但是 65 岁以上的人群中,痴呆的发生率每 5 年增加 1 倍。大规模的流行病学调查发现 65~75 岁的 T2DM 患者中痴呆的患病率为 2.4%,76~85 岁中为 5.0%,大于 85 岁以上为 8.3%^[30]。目前还没有证据表明 T2DM 人群患痴呆的风险与性别有关^[31]。另外一些研究表明,低学历和黑人种族是 T2DM 患者发生痴呆的独立风险因素^[30-31]。队列研究也证实伴发抑郁的 T2DM 患者比非抑郁患者的痴呆发生率提高两倍^[32]。

2.3 糖尿病特殊风险因素 糖尿病的病程越长,发生痴呆的风险越高^[30-31,33]。研究表明,高糖化血红蛋白水平 (≥ 11.0 mmol/L) 以及糖尿病伴低血糖患者更易罹患痴呆^[34-35]。糖尿病的治疗方案也可能影响痴呆发生风险,队列研究表明使用二甲双胍和磺酰脲类药物的糖尿病人群中痴呆发生的风险降低,其原因可能与双胍类药物抑制胰高血糖素释放,或磺酰脲类药物刺激胰岛 B 细胞释放胰岛素并增加胰岛素与靶组织结合能力、防治血管并发症等有关^[36]。而使用胰岛素的患者可能更易出现痴呆^[33]。由于使用胰岛素治疗的患者通常有更长的病史和更严重的病情,所以这些研究可能存在偏倚,将来需要排除干扰因素以确定胰岛素的使用是否有不利的影响。

2.4 血管风险因素 T2DM 是一种复杂的代谢性紊乱,这种紊乱与痴呆的风险因素如高血压、动脉粥样硬化可能存在协同关系。T2DM 伴高血压的患者与不伴高血压者相比,患痴呆的风险会增加^[37]。同样的,大血管并发症,比如中风或外周血管疾病,可使 T2DM 患者发生痴呆的风险明显升高^[38]。这说明糖尿病和血管疾病对认知的作用可能是叠加的。在老年 T2DM 患者中,体质量指数和胆固醇水平与痴呆没有相关性^[31]。值得注意的是,在此类研究中需要考虑到发病年龄的影响,队列研究要比横断面研究更加准确。因为有些因素和痴

呆的关联随着年龄发生变化,例如中年高血压是老年痴呆的一个强有力信号,而老年高血压却与痴呆无明显关联。

综上所述,可知 T2DM 患者发生各种亚型痴呆的风险增加,T2DM 可通过多种因素和水平导致痴呆。目前针对糖尿病患者痴呆的预防和认知障碍的治疗尚缺乏有效的措施,将来对相关风险因素的检测和评价需要利用队列研究权衡糖尿病本身以及心脑血管并发症等多方面的影响。最后,本综述表明改善胰岛素抵抗,预防脑血管疾病可以作为预防 T2DM 发生痴呆的重要靶点。

参考文献:

- [1] Danaei G, Finucane MM, Lu Y, et al. National, regional, and global trends in fasting plasma glucose and diabetes prevalence since 1980: systematic analysis of health examination surveys and epidemiological studies with 370 country-years and 2.7 million participants [J]. *Lancet*, 2011, 378(9785): 31-40.
- [2] Yang W, Lu J, Weng J, et al. Prevalence of diabetes among men and women in China [J]. *N Engl J Med*, 2010, 362(12): 1090-1101.
- [3] Kalaria RN, Maestre GE, Arizaga R, et al. Alzheimer's disease and vascular dementia in developing countries: prevalence, management, and risk factors [J]. *Lancet Neurol*, 2008, 7(9): 812-826.
- [4] Reijmer YD, van den Berg E, Ruis C, et al. Cognitive dysfunction in patients with type 2 diabetes [J]. *Diabetes Metab Res Rev*, 2010, 26(7): 507-519.
- [5] Roberts RO, Knopman DS, Geda YE, et al. Association of diabetes with amnesic and nonamnesic mild cognitive impairment [J]. *Alzheimer's Dement*, 2014, 10(1): 18-26.
- [6] Xu W, Caracciolo B, Wang HX, et al. Accelerated progression from mild cognitive impairment to dementia in people with diabetes [J]. *Diabetes*, 2010, 59(11): 2928-2935.
- [7] Fei M, Yan Ping Z, Ru Juan M, et al. Risk factors for dementia with type 2 diabetes mellitus among elderly people in China [J]. *Age Ageing*, 2013, 42(3): 398-400.
- [8] Vagelatos NT, Eslick GD. Type 2 diabetes as a risk factor for Alzheimer's disease: the confounders, interactions, and neuropathology associated with this relationship [J]. *Epidemiol Rev*, 2013, 1.
- [9] Cheng G, Huang C, Deng H, et al. Diabetes as a risk factor for dementia and mild cognitive impairment: a meta-analysis of longitudinal studies [J]. *Intern Med J*, 2012, 42(5): 484-491.
- [10] Novak V, Zhao P, Manor B, et al. Adhesion molecules, altered vasoreactivity, and brain atrophy in type 2 diabetes [J]. *Diabetes Care*, 2011, 34(11): 2438-2441.
- [11] Alexopoulos P, Sorg C, Forschler A, et al. Perfusion abnormalities in mild cognitive impairment and mild dementia in Alzheimer's disease measured by pulsed arterial spin labeling MRI [J]. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci*, 2012, 262(1): 69-77.

- [12] Brundel M, van den Heuvel M, de Bresser J, et al. Cerebral cortical thickness in patients with type 2 diabetes [J]. *J Neurol Sci*, 2010, 299(1/2):126-130.
- [13] Kumar A, Haroon E, Darwin C, et al. Gray matter prefrontal changes in type 2 diabetes detected using MRI [J]. *J Magn Reson Imaging*, 2008, 27(1):14-19.
- [14] Moran C, Phan TG, Chen J, et al. Brain atrophy in type 2 diabetes: regional distribution and influence on cognition [J]. *Diabetes Care*, 2013, 36(12):4036-4042.
- [15] Benedict C, Brooks SJ, Kullberg J, et al. Impaired insulin sensitivity as indexed by the HOMA score is associated with deficits in verbal fluency and temporal lobe gray matter volume in the elderly [J]. *Diabetes Care*, 2012, 35(3):488-494.
- [16] Convit A, Wolf OT, Tarshish C, et al. Reduced glucose tolerance is associated with poor memory performance and hippocampal atrophy among normal elderly [J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2003, 100(4):2019-2022.
- [17] Manschot SM, Brands AM, van der Grond J, et al. Brain magnetic resonance imaging correlates of impaired cognition in patients with type 2 diabetes [J]. *Diabetes*, 2006, 55(4):1106-1113.
- [18] Reijmer YD, Brundel M, de Bresser J, et al. Microstructural white matter abnormalities and cognitive functioning in type 2 diabetes: a diffusion tensor imaging study [J]. *Diabetes Care*, 2013, 36(1):137-144.
- [19] Burton EJ, Barber R, Mukaetova-Ladinska EB, et al. Medial temporal lobe atrophy on MRI differentiates Alzheimer's disease from dementia with Lewy bodies and vascular cognitive impairment: a prospective study with pathological verification of diagnosis [J]. *Brain*, 2009, 132 (Pt 1):195-203.
- [20] Ahtiluoto S, Polvikoski T, Peltonen M, et al. Diabetes, Alzheimer disease, and vascular dementia: a population-based neuropathologic study [J]. *Neurology*, 2010, 75(13):1195-1202.
- [21] Luitse MJ, Biessels GJ, Rutten GE, et al. Diabetes, hyperglycaemia, and acute ischaemic stroke [J]. *Lancet Neurol*, 2012, 11(3):261-271.
- [22] Schneider JA, Arvanitakis Z, Bang W, et al. Mixed brain pathologies account for most dementia cases in community-dwelling older persons [J]. *Neurology*, 2007, 69 (24): 2197-2204.
- [23] Blennow K, de Leon MJ, Zetterberg H. Alzheimer's disease [J]. *Lancet*, 2006, 368(9533):387-403.
- [24] Talbot K, Wang HY, Kazi H, et al. Demonstrated brain insulin resistance in Alzheimer's disease patients is associated with IGF-1 resistance, IRS-1 dysregulation, and cognitive decline [J]. *J Clin Invest*, 2012, 122(4):1316-1338.
- [25] Bomfim TR, Forny-Germano L, Sathler LB, et al. An anti-diabetes agent protects the mouse brain from defective insulin signaling caused by Alzheimer's disease-associated alpha beta oligomers [J]. *J Clin Invest*, 2012, 122 (4): 1339-1353.
- [26] de la Monte SM. Contributions of brain insulin resistance and deficiency in amyloid-related neurodegeneration in Alzheimer's disease [J]. *Drugs*, 2012, 72(1):49-66.
- [27] Takeda M, Martinez R, Kudo T, et al. Apolipoprotein E and central nervous system disorders: reviews of clinical findings [J]. *Psychiatry Clin Neurosci*, 2010, 64 (6): 592-607.
- [28] Irie F, Fitzpatrick AL, Lopez OL, et al. Enhanced risk for Alzheimer disease in persons with type 2 diabetes and APOE epsilon 4 [J]. *Arch Neurol-Chicago*, 2008, 65 (1): 89-93.
- [29] Godin O, Tzourio C, Maillard P, et al. Apolipoprotein E Genotype Is Related to Progression of White Matter Lesion Load [J]. *Stroke*, 2009, 40(10):3186-3190.
- [30] Parikh NM, Morgan RO, Kunik ME, et al. Risk factors for dementia in patients over 65 with diabetes [J]. *Int J Geriatr Psychiatry*, 2011, 26(7):749-757.
- [31] Bruce DG, Davis WA, Casey GP, et al. Predictors of Cognitive Decline in Older Individuals With Diabetes [J]. *Diabetes Care*, 2008, 31(11):2103-2107.
- [32] Katon W, Lyles CR, Parker MM, et al. Association of depression with increased risk of dementia in patients with type 2 diabetes: the diabetes and aging study [J]. *Arch Gen Psychiatry*, 2012, 69(4):410-417.
- [33] Ott A, Stolk RP, van Harskamp F, et al. Diabetes mellitus and the risk of dementia: the rotterdam study [J]. *Neurology*, 1999, 53(9):1937-1942.
- [34] Xu WL, von Strauss E, Qiu CX, et al. Uncontrolled diabetes increases the risk of Alzheimer's disease: a population-based cohort study [J]. *Diabetologia*, 2009, 52 (6): 1031-1039.
- [35] 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(15):1565-1572.
- [36] Hsu CC, Wahlqvist ML, Lee MS, et al. Incidence of dementia is increased in type 2 diabetes and reduced by the use of sulfonylureas and metformin [J]. *J Alzheimers Dis*, 2011, 24(3):485-493.
- [37] Johnson ML, Parikh N, Kunik ME, et al. Antihypertensive drug use and the risk of dementia in patients with diabetes mellitus [J]. *Alzheimer's Demen*, 2012, 8(5):437-444.
- [38] Velayudhan L, Poppe M, Archer N, et al. Risk of developing dementia in people with diabetes and mild cognitive impairment [J]. *Br J Psychiatry*, 2010, 196(1):36-40.