

· 综述 ·

2 型糖尿病相关认知障碍与血糖管理

马藩源, 吴利平, 王晓明, 张华*
(空军军医大学第一附属医院老年病科, 西安 710032)

【摘要】 认知功能障碍包括轻度认知障碍、阿尔兹海默症和痴呆症, 越来越被认为是 2 型糖尿病的一种重要的共病或并发症, 影响血糖管理。本文旨在综述有关 2 型糖尿病与认知功能障碍、血糖控制之间的关系, 危险因素的筛查和诊断, 认知功能障碍患者的 2 型糖尿病管理(考虑高龄和老年人虚弱体质)以及新出现的预防疗法。良好的血糖控制与及早的认知测试是 2 型糖尿病管理的重要组成部分, 对患者应当实施个性化策略, 包括患者教育、血糖监测、根据日常情况(包括体育锻炼)适当调整饮食和药物。

【关键词】 认知障碍; 2 型糖尿病; 糖化血红蛋白; 血糖管理

【中图分类号】 R587.1 **【文献标志码】** A **【DOI】** 10.11915/j.issn.1671-5403.2022.07.118

Cognitive dysfunction and glycemc management associated with type 2 diabetes mellitus

MA Fan-Yuan, WU Li-Ping, WANG Xiao-Ming, ZHANG Hua*
(Department of Geriatrics, First Affiliated Hospital of Air Force Medical University, Xi'an 710032, China)

【Abstract】 Cognitive dysfunction, including mild cognitive impairment, Alzheimer's disease and dementia, is increasingly recognized as significant comorbidities or complications of type 2 diabetes mellitus (T2DM), disrupting glycemc management. This paper reviews the association between T2DM and cognitive dysfunction and glycemc control, screening and diagnosis of risk factors, T2DM management in patients with cognitive dysfunction (considering advanced age and frailty in older adults), and emerging preventative therapies. Satisfactory glycemc management and early cognitive testing are essential components of T2DM management, and personalized strategies should be implemented, including patient education, glycemc monitoring, and appropriate dietary and medication adjustments based on daily conditions (including physical exercises).

【Key words】 cognitive dysfunction; type 2 diabetes mellitus; HbA1c; glycemc management

This work was supported by the National Natural Science Foundation of China (81370928), the Science and Technology Tackling Program for Social Development of Shaanxi Province (2015SF095), and Discipline Promotion Program of First Affiliated Hospital of Air Force Mecical University (XJZT18ML79).

Corresponding author: ZHANG Hua, E-mail: zhanghua77@fmmu.edu.cn

2 型糖尿病与认知功能障碍都是常见的慢性疾病, 通常在 ≥65 岁的老年人中并存。认知功能降低可能与糖尿病自我管理能力降低、医疗服务增多及其依赖性增加有关。2017 年, 全球约有 4.51 亿人患有糖尿病。预计到 2040 年患病人数将增加到 7 亿, 其中 2 型糖尿病占 90%~95%。与未患糖尿病的人群相比, 糖尿病中年患者的认知能力下降幅度在未来 20 年内将达 19%^[1], 而糖尿病老年患者的认知下降幅度会更高。2005 年, 全球估计有 2400 万痴呆症患者, 预计到 2040 年将达 8000 万^[2]。糖尿病相关的终

末器官并发症随之增加并将成为一个公共卫生问题。

1 2 型糖尿病认知障碍流行病学特征

2 型糖尿病是一种异质性代谢紊乱, 以胰岛素敏感性降低和相对胰岛素缺乏为特征。2 型糖尿病相关认知障碍指糖尿病患者认知能力下降, 但没有明显下降到异常范围。2 型糖尿病及糖尿病前期会促进轻度认知障碍进展到痴呆症^[3]。2 型糖尿病患者中痴呆症的发病率, 60~64 岁为 83/10000 例, ≥85 岁为 1000/10000 例^[4]。与 1 型糖尿病相比, 2 型糖尿病患

者在学习和记忆测试中的表现比健康对照组更差,而1型糖尿病患者在这些方面很少出现缺陷,其原因主要是海马萎缩。此外,糖尿病可能使脑卒中风险增加1.5~2.0倍,糖化血红蛋白(glycated hemoglobin, HbA1c)每升高1%,脑卒中相对风险增加1.15(95%CI 1.08~1.23)^[5]。

关于糖尿病前期和认知障碍之间的关系,Tuligenga等^[6]报告说,糖尿病前期患者认知能力的下降速度并未明显快于血糖正常的人群。而Rawlings等^[1]报告说,糖尿病前期患者的认知能力下降速度明显快于HbA1c水平正常的人群。因此需要更大样本量来进一步验证糖尿病前期和认知功能下降之间的关系。虽然糖尿病与认知能力下降之间关系的确切机制仍不清楚,但糖尿病已被认为通过直接机制(如诱导淀粉样蛋白堆积)和间接机制(如加剧中枢神经系统微血管疾病对血管性痴呆的影响)与认知损害相关^[7]。

2 低血糖与2型糖尿病认知障碍

糖尿病治疗相关的不良反应,如高血糖和严重低血糖,将导致血糖水平的波动,从而引起认知功能下降^[7]。自胰岛素应用于临床以来,人们已经意识到低血糖会直接增加死亡率^[8]。虽然神经性低血糖引发的致死性脑损伤较为罕见,但控制糖尿病心血管风险的行动(Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes, ACCORD)试验证实,接受强化降糖治疗的参与者死亡率会增加^[9],但对于致命性心血管疾病的影响不显著。ACCORD试验数据表明^[10],认知功能下降也是严重低血糖的危险因素,原因在于预防严重低血糖需要足够的认知水平来协调各种认知和个体因素,包括对低血糖药物、活动强度水平、饮食结构、早期低血糖症状的识别,对低血糖反应的预测以及采取合适的应对措施。临床医师在诊治2型糖尿病患者时,首先应该评估患者的认知能力,对于认知功能较低者,应特别注意使用低血糖预测和意识认知培训,甚至使用依从性促进工具^[10]。

有研究进行连续血糖监测(continuous glucose monitoring, CGM)测量组织间液中的葡萄糖水平,结果显示低血糖与胰岛素、胰岛素促分泌剂、磺酰脲类和格列奈类药物治疗相关^[11]。低血糖是胰岛素治疗最常见和最令人担心的副作用,会削弱人们进行强化治疗方案和严格控制血糖的动力,尽管严格控制血糖可将糖尿病并发症的风险降至最低^[11]。低血糖严重程度的判断指标之一是一个人能否完成自我治疗,急性低血糖发作时患者额叶皮质的血流量增加,增加对大脑最脆弱部分的葡萄糖供应,因此老年

人在虚弱的身体状况下,大脑部分血糖供应不足会发生短暂性脑缺血发作和偏瘫。反复发作的低血糖是否会对认知功能产生永久性损害,取决于患者的年龄及低血糖的严重程度。5岁以下患有1型糖尿病并经历过严重低血糖发作的儿童,在成年后重新测试时发现,与早期没有发生过低血糖的1型糖尿病儿童相比,他们的认知表现更差^[12]。然而老年人的大脑更容易受到低血糖的影响,甚至会促进痴呆症的发展^[11]。

新型口服和注射降血糖药物,如胰高血糖素样肽-1(glucagon-like peptide-1, GLP-1)受体激动剂、二肽基肽酶4(dipeptidyl Peptidase 4, DPP-4)抑制剂及钠-葡萄糖协同转运蛋白2(sodium-dependent glucose transporters 2, SGLT-2)抑制剂,引发低血糖的可能非常低^[13],因此特别适合虚弱的老年人等弱势群体。

目前昏迷和癫痫发作是公认的低血糖的神经后遗症,但低血糖会导致永久性认知功能障碍或加速中老年痴呆发病,也应该重视。预防低血糖是糖尿病管理的重要组成部分,治疗策略应包括患者教育、血糖监测、根据日常情况(包括体育锻炼)适当调整饮食和药物以及应用实时连续血糖监测、改良胰岛素泵和人工胰腺等新技术^[11]。

3 HbA1c与糖尿病认知障碍

HbA1c是糖尿病患者血糖控制管理的核心。根据美国糖尿病协会的建议,保持HbA1c<7.0%可以预防糖尿病相关的微血管并发症。ACCORD中降低HbA1c水平的干预措施对认知下降没有影响^[14],而在糖尿病教育和远程医学信息学研究(Diabetes Education and Telemedicine Study, IDEATel)中,在HbA1c<7.0%的干预下,观察到认知下降较慢^[15],因此早期干预措施尤为重要。HbA1c升高水平与整体认知下降的线性相关性主要由记忆和执行功能领域的损害推动,这两个功能分别通过即时和延迟回忆测试及语言流畅性任务进行评估,这表明认知功能下降与某些涉及记忆和执行功能的大脑区域或皮质下通路的功能障碍有关^[7]。总之,认知障碍是高HbA1c水平的必然结果^[7]。未来研究应确定维持最佳血糖控制对患者认知功能下降的长期影响。

4 高血糖、血糖峰值与糖尿病认知障碍

在衰老过程中,氧化应激增加、高血糖或低血糖、胰岛素抵抗及淀粉样 β 蛋白在大脑中的沉积都是认知障碍的重要危险因素^[16]。慢性高血糖会加速血液和组织中晚期糖基化终末产物(advanced

glycation end-products, AGEs) 的产生, AGEs 由于糖化蛋白的加速氧化而迅速积累, 当与自由基结合在一起时, AGEs 通过上调活性氧来加重对神经元的氧化损伤。AGEs 与氧化应激被认为是神经元退化所致的认知功能损害的重要因素, AGEs 与糖尿病血管并发症的发展也直接相关^[17]。

HbA1c 水平越高, 患痴呆症和认知障碍的风险就越高, 而血糖峰值可能也与认知功能有关。1,5-脱水葡萄糖醇(1,5-anhydroglucitol, 1,5-AG) 与血糖浓度呈负相关, 并在短时间内(2~14 d) 反映高血糖峰值。在糖尿病患者中, 1,5-AG 与 HbA1c<7% 患者的餐后高血糖高度相关^[19], 且血糖峰值越大患者认知能力下降越明显。一项血糖峰值与痴呆症和 20 年认知衰退的风险研究发现, 1,5-AG 每减少 5 mg/ml, 患痴呆症的风险增加 16% ($OR = 1.16$, $P = 0.032$)^[18]。在 20 年中, 对于 HbA1c<7% 的糖尿病患者的认知功能, 有血糖峰值的患者比没有血糖峰值的患者认知测评得分下降幅度增大 19% ($P = 0.162$); 对于 HbA1c $\geq$ 7% 的糖尿病患者的认知功能, 有血糖峰值比没有血糖峰值的患者认知测评得分下降幅度增大 38% ($P < 0.001$); 此外, 在非糖尿病人群中未发现血糖峰值与认知障碍有明显的相关性^[18]。

1,5-AG 与痴呆症风险增加相关, 不受血糖均值水平的影响。除了糖尿病的一级预防避免认知衰退, 1,5-AG 可作为一个额外的治疗指标监测血糖峰值, 但与受益人群的关系仍需进一步研究。

5 血糖波动与糖尿病认知障碍

与持续的高血糖或低血糖水平相比, 波动的血糖水平对脑功能和神经系统炎症的损害更大^[20], 并且与认知功能有关。急性血糖波动, 包括餐后血糖变异、空腹血糖变异, 是老年 2 型糖尿病的常见危险因素, 其机制可能是通过胰岛素信号传导损伤、神经元和血管损伤、神经毒性及渗透压变化引起血脑屏障的损害而诱发小胶质细胞激活, 增加了慢性炎症期间的脑神经损伤, 从而加速糖尿病患者认知水平下降^[21]。

在内皮细胞水平上, 与持续性高血糖相比, 血糖波动会导致更大的脑血管损伤和认知能力下降。一些使用连续血糖监测仪的研究发现, 血糖变异性与认知障碍和脑萎缩之间存在关联, 而认知障碍与平均血糖水平和低血糖发作无关^[22], 但其确切机制仍有争议。

6 糖尿病认知障碍和预防治疗策略

社区动脉粥样硬化风险 (atherosclerosis risk in communities, ARIC) 研究对 5 099 名老年参与者, 进

行糖尿病、血糖控制、糖尿病病程和高血糖生物标志物与轻度认知损害 (mild cognitive impairment, MCI) 和痴呆症的相关性分析^[23], 发现果糖胺和糖化白蛋白与痴呆症密切相关, 因此可以更好地估计短期(2~3 周) 血糖控制, 因为血红蛋白的糖基化比白蛋白的糖基化发生得更慢^[24]。

每年一度的健康随访应为 ≥ 60 岁的老年人提供常规认知筛查, 以促进临床早期发现、干预和持续监测认知状态。目前最常用的是简易智力状态检查 (mini-mental state examination, MMSE) 与蒙特利尔认知评估 (Montreal cognitive assessment scale, MoCA)。MMSE 最常用, 需要 7~10 min, 根据学历水平予以分层评估, 但在评估中、重度认知障碍时假阴性率低。在检测糖尿病认知障碍患者方面, MoCA 敏感性优于 MMSE, 耗时 10 min 以上, 但未考虑到老年患者学历水平。45~60 岁的中年人可以通过使用 CAIDE [心血管危险因素 (cardiovascular risk factors), 衰老 (aging), 痴呆发病率 (incidence of dementia)] 风险分数评估 20~40 年后痴呆症的发病率, 该风险分数基于容易测量的因素, 如年龄、教育程度、血压、体质量指数和总胆固醇^[25], 但没有充分证据表明认知筛查对中年人有益。

患有 2 型糖尿病和认知功能障碍的老年虚弱人群需要一种风险-效益的管理方法, 避免治疗不足或过度治疗^[26]。对虚弱的老年糖尿病患者实施严格的血糖控制时, 不良结果的风险很大, 尤其是低血糖的发生, 增加了心血管疾病致死的风险^[8], 因此应以个性化管理血糖目标值与优化自我控糖能力作为首要考虑^[27]。美国糖尿病协会最新推荐的医疗标准中, 中度认知功能障碍 HbA1c<8.0%, 重度认知功能障碍 HbA1c<8.5%^[28]。合并认知功能障碍的 2 型糖尿病患者, 治疗措施与其他非糖尿病患者相似, 包括认知增强剂, 如胆碱酯酶抑制剂 (如多奈哌齐、利瓦斯汀或加兰他明) 或 N-甲基-D-天冬氨酸拮抗剂, 身体锻炼和认知训练相结合的综合治疗^[29]。

糖尿病患者患抑郁症、肥胖症、高血压和高脂血症等共病的风险增加, 这些都可能影响认知能力, 从认知功能轻微下降到未来几年内认知功能持续下降, 因此对糖尿病等可控的危险因素进行早期干预是防止认知障碍持续发展的重要途径。对于有脑卒中病史的患者, 使用抗血小板或抗凝剂进行二级预防可能会防止脑卒中进一步发展, 从而降低发展为重度认知障碍或痴呆症的风险^[30]。然而, 目前糖尿病综合治疗方案并未被证明可以降低糖尿病认知障碍的风险, 这是未来需要研究探索的领域。

【参考文献】

- [1] Rawlings AM, Sharrett AR, Schneider AL, *et al.* Diabetes in midlife and cognitive change over 20 years: a cohort study[J]. *Ann Intern Med*, 2014, 161(11): 785–793. DOI: 10.7326/M14-0737.
- [2] Ferri CP, Prince M, Brayne C, *et al.* Global prevalence of dementia; a Delphi consensus study[J]. *Lancet*, 2005, 366(9503): 2112–2117. DOI: 10.1016/S0140-6736(05)67889-0.
- [3] Zhao Q, Zhang Y, Liao X, *et al.* Executive function and diabetes: a clinical neuropsychology perspective[J]. *Front Psychol*, 2020, 11: 2112. DOI: 10.3389/fpsyg.2020.02112.
- [4] Exalto LG, Biessels GJ, Karter AJ, *et al.* Risk score for prediction of 10-year dementia risk in individuals with type 2 diabetes: a cohort study[J]. *Lancet Diabetes Endocrinol*, 2013, 1(3): 183–190. DOI: 10.1016/S2213-8587(13)70048-2.
- [5] Kristensen SL, Rørth R, Jhund PS, *et al.* Cardiovascular, mortality, and kidney outcomes with GLP-1 receptor agonists in patients with type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis of cardiovascular outcome trials[J]. *Lancet Diabetes Endocrinol*, 2019, 7(10): 776–785. DOI: 10.1016/S2213-8587(19)30249-9.
- [6] 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[J]. *Lancet Diabetes Endocrinol*, 2014, 2(3): 228–235. DOI: 10.1016/S2213-8587(13)70192-X.
- [7] Bellary S, Kyrrou I, Brown JE, *et al.* Type 2 diabetes mellitus in older adults: clinical considerations and management[J]. *Nat Rev Endocrinol*, 2021, 17(9): 534–548. DOI: 10.1038/s41574-021-00512-2.
- [8] International Hypoglycaemia Study Group. Hypoglycaemia, cardiovascular disease, and mortality in diabetes: epidemiology, pathogenesis, and management[J]. *Lancet Diabetes Endocrinol*, 2019, 7(5): 385–396. DOI: 10.1016/S2213-8587(18)30315-2.
- [9] Wang JS, Liu WJ, Lee CL. HbA1c trajectory and cardiovascular outcomes: an analysis of data from the Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes (ACCORD) study[J]. *Ther Adv Chronic Dis*, 2021, 12: 20406223211026391. DOI: 10.1177/20406223211026391.
- [10] LeRoith D, Biessels GJ, Braithwaite SS, *et al.* Treatment of diabetes in older adults: an endocrine society — clinical practice guideline[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2019, 104(5): 1520–1574. DOI: 10.1210/je.2019-00198.
- [11] Frier BM. Hypoglycaemia in diabetes mellitus: epidemiology and clinical implications[J]. *Nat Rev Endocrinol*, 2014, 10(12): 711–722. DOI: 10.1038/nrendo.2014.170.
- [12] Åsvold BO, Sand T, Hestad KA, *et al.* Quantitative EEG in type 1 diabetic adults with childhood exposure to severe hypoglycaemia: a 16-year follow-up study[J]. *Diabetologia*, 2011, 54(9): 2404–2408. DOI: 10.1007/s00125-011-2208-3.
- [13] Shariff A, Sridhar SB, Bittar HR, *et al.* Frequency and predisposing factors for drug-induced hypoglycemia in patients with type 2 diabetes mellitus[J]. *J Res Pharm Pract*, 2019, 8(2): 64–68. DOI: 10.4103/jrpp.JRPP_18_58.
- [14] Galindo RJ, Beck RW, Scioscia MF, *et al.* Glycemic monitoring and management in advanced chronic kidney disease[J]. *Endocr Rev*, 2020, 41(5): 756–774. DOI: 10.1210/endrev/bnaa017.
- [15] Nyenwe EA, Ashby S, Tidwell J. Diabetes consultation *versus* diabetes education in patients with poor glycaemic control: a telemedicine intervention study[J]. *J Telemed Telecare*, 2020, 1357633X20959213. DOI: 10.1177/1357633X20959213. Online ahead of print.
- [16] Takeishi J, Tatewaki Y, Nakase T, *et al.* Alzheimer's disease and type 2 diabetes mellitus: the use of MCT oil and a ketogenic diet[J]. *Int J Mol Sci*, 2021, 22(22): 12310. DOI: 10.3390/ijms222212310.
- [17] Koska J, Saremi A, Howell S, *et al.* Advanced glycation end products, oxidation products, and incident cardiovascular events in patients with type 2 diabetes[J]. *Diabetes Care*, 2018, 41(3): 570–576. DOI: 10.2337/dc17-1740.
- [18] Rawlings AM, Sharrett AR, Mosley TH, *et al.* Glucose peaks and the risk of dementia and 20-year cognitive decline[J]. *Diabetes Care*, 2017, 40(7): 879–886. DOI: 10.2337/dc16-2203.
- [19] Shen Y, Si Y, Lu J, *et al.* Association between 1,5-anhydroglucitol and acute C peptide response to arginine among patients with type 2 diabetes[J]. *J Diabetes Res*, 2020, 2020: 4243053. DOI: 10.1155/2020/4243053.
- [20] Watt C, Sanchez-Rangel E, Hwang JJ. Glycemic variability and CNS inflammation: reviewing the connection[J]. *Nutrients*, 2020, 12(12): 3906. DOI: 10.3390/nu12123906.
- [21] 马艺欣, 杨伟. 老年糖尿病患者血糖波动与认知功能障碍关系的研究进展[J]. *中华老年多器官疾病杂志*, 2019, 18(12): 947–951. DOI: 10.11915/j.issn.1671-5403.2019.12.198. Ma YX, Yang W. Research progress on relationship between glucose fluctuation and cognitive impairment in elderly diabetic patients[J]. *Chin J Mult Organ Dis Elderly*, 2019, 18(12): 947–951. DOI: 10.11915/j.issn.1671-5403.2019.12.198.
- [22] Ogawa Y, Shimizu S, Takenoshita N, *et al.* Ambulatory glucose profile in diabetes-related dementia[J]. *Geriatr Gerontol Int*, 2019, 19(4): 282–286. DOI: 10.1111/ggi.13612.
- [23] Rawlings AM, Sharrett AR, Albert MS, *et al.* The association of late-life diabetes status and hyperglycemia with incident mild cognitive impairment and dementia: The ARIC Study[J]. *Diabetes Care*, 2019, 42(7): 1248–1254. DOI: 10.2337/dc19-0120.
- [24] Ribeiro RT, Macedo MP, Raposo JF. HbA1c, fructosamine, and glycated albumin in the detection of dysglycaemic conditions[J]. *Curr Diabetes Rev*, 2016, 12(1): 14–19. DOI: 10.2174/1573399811666150701143112.
- [25] Licher S, Leening MJG, Yilmaz P, *et al.* Development and validation of a dementia risk prediction model in the general population: an analysis of three longitudinal studies[J]. *Am J Psychiatry*, 2019, 176(7): 543–551. DOI: 10.1176/appi.ajp.2018.18050566.
- [26] Srikanth V, Sinclair AJ, Hill-Briggs F, *et al.* Type 2 diabetes and cognitive dysfunction — towards effective management of both comorbidities[J]. *Lancet Diabetes Endocrinol*, 2020, 8(6): 535–545. DOI: 10.1016/S2213-8587(20)30118-2.
- [27] Xu W, Hu X, Zhang X, *et al.* Cognitive impairment and related factors among middle-aged and elderly patients with type 2 diabetes from a Bio-Psycho-Social perspective[J]. *Diabetes Metab Syndr Obes*, 2021, 14: 4361–4369. DOI: 10.2147/DMSO.S333373.
- [28] American Diabetes Association. Older adults: standards of medical care in diabetes—2021[J]. *Diabetes Care*, 2021, 44(Suppl 1): S168–S179. DOI: 10.2337/dc21-S012.
- [29] Karssemeijer EGA, Aaronson JA, Bossers WJ, *et al.* Positive effects of combined cognitive and physical exercise training on cognitive function in older adults with mild cognitive impairment or dementia: a meta-analysis[J]. *Ageing Res Rev*, 2017, 40: 75–83. DOI: 10.1016/j.arr.2017.09.003.
- [30] Hackam DG. Optimal medical management of asymptomatic carotid stenosis[J]. *Stroke*, 2021, 52(6): 2191–2198. DOI: 10.1161/STROKEAHA.120.033994.