

· 综 述 ·

葡萄糖代谢异常相关认知障碍及防治

吴小娟, 庄晓明*

(首都医科大学附属复兴医院内分泌科, 北京 100038)

【摘 要】葡萄糖代谢异常包括糖尿病、糖耐量减低(IGT)和空腹糖耐量(IFG)受损。研究发现糖代谢异常与认知障碍相关,增加罹患阿尔茨海默病的风险。糖代谢异常相关的认知障碍可能与胰岛素抵抗、血脑屏障转运葡萄糖障碍、高糖毒性有关。表观遗传学是研究在基因脱氧核糖核酸(DNA)编码序列不改变的情况下,各种因素如何影响基因DNA蛋白质表达和功能。最新研究发现,通过改善胰岛素抵抗及表观遗传学方面的干预可防治糖代谢异常相关性认知障碍。

【关键词】糖尿病;葡萄糖耐受不良;空腹糖耐量受损;认知障碍;胰岛素抗药性;表观基因组

【中图分类号】R581.1; R589.1; R741.041

【文献标识码】A

【DOI】10.11915/j.issn.1671-5403.2015.05.090

Abnormal glucose metabolism-related cognitive impairment and its prevention and treatment

WU Xiao-Juan, ZHUANG Xiao-Ming*

(Department of Endocrinology, Fuxing Hospital, Capital Medical University, Beijing 100038, China)

【Abstract】 Abnormal glucose metabolism includes diabetes mellitus, impaired glucose tolerance (IGT) and impaired fasting glucose (IFG). A growing number of studies is showing that abnormal glucose metabolism may correlate with cognitive impairment, and increase the risk of Alzheimer's disease (AD) at the same time. The abnormal glucose metabolism-related cognitive impairment may be associated with insulin resistance, blood-brain barrier transport of glucose disorders, and high glucose toxicity. Epigenetics is the study of heritable changes in gene expression or cellular phenotype caused by mechanisms other than changes in the underlying DNA sequence. The latest study found that improving insulin resistance and intervention at epigenetic aspects can prevent abnormal glucose metabolism-related cognitive impairment.

【Key words】 diabetes mellitus; glucose intolerance; impaired fasting glucose; cognition disorders; insulin resistance; epigenomics
This work was supported by the Science and Technology Project of Xicheng District, Beijing (2012JH29).

Corresponding Author: ZHUANG Xiao-Ming, E-mail: zhuangxiaoming101@163.com

阿尔茨海默病(Alzheimer's disease, AD)是痴呆症最常见的一种。越来越多证据支持AD存在葡萄糖利用障碍。大脑葡萄糖代谢异常可导致神经元缺失,tau蛋白异常磷酸化和β淀粉样蛋白(β-amyloid, Aβ)的积聚。病理证实AD患者存在脑胰岛素抵抗及胰岛素信号转导障碍。因此,de la Monte^[1]提出“3型糖尿病”的假说。轻度认知障碍是正常脑老化与痴呆之间的过渡阶段,常表现为轻度的记忆损害,但是总体认知功能和生活能力正常,未达到痴呆的诊断标准。越来越多的研究表明,糖代谢异常人群存在不同程度的认知障碍,增加罹患AD的风险。本文对葡萄糖代谢异常相关认知障碍的研究结果、可能机制以及

治疗展望作一综述。

1 葡萄糖代谢异常与认知障碍

1.1 2型糖尿病与认知障碍

20世纪初,Miles等首先报道糖尿病患者有认知功能损害。Yaffe等^[2]的一项前瞻性队列研究对3069名社区老人随访10年,对他们进行改良简易精神状态检查表(Modified Mini-Mental State Examination, MMMSE/3MS)和数字符号替换测试(Digit Symbol Substitution Test, DSST),并随访他们的血糖状态,监测第1年、4年、6年及10年的糖化血红蛋白水平。结果显示,糖尿病患者的基线认知测试成绩较葡萄糖

收稿日期: 2015-01-07; 修回日期: 2015-02-27

基金项目: 北京市西城区科技计划项目(2012JH29)

通信作者: 庄晓明, E-mail: zhuangxiaoming101@163.com

代谢正常个体偏低 (3MS: 88.8 vs 90.9; DSST: 32.5 vs 36.3), 随访期间糖尿病患者的认知测试成绩下降更为明显 (3MS: -6.0 vs -4.5; DSST: -7.9 vs -5.7), 其认知测试成绩介于糖尿病组与葡萄糖代谢正常组之间。发现糖尿病患者的糖化血红蛋白水平与认知测试成绩呈负相关。糖尿病病程越长及血糖控制不佳可加速脑老化。Ohara等^[3]报道2型糖尿病患者AD的发病率显著高于葡萄糖代谢正常个体, 风险比达2.05。2型糖尿病患者的认知障碍主要表现为处理速度下降和语言记忆下降。随着年龄的增加, 认知功能损害可延伸到其他认知域^[4]。

1.2 糖耐量减低(impaired glucose tolerance, IGT)与认知障碍

Cukierman-Yaffe等^[5]针对心血管高危人群的研究发现, 葡萄糖代谢异常人群的简易精神状态检查表(Mini-Mental State Examination, MMSE)分值比葡萄糖代谢正常的个体降低0.4, 血糖每上升1mmol/L, 分值则降低0.06。Messier等^[6]研究发现年轻的IGT患者词语记忆下降明显, 且随着年龄增加, 认知障碍逐渐加重。老年IGT患者则表现为工作记忆、词语记忆、执行能力下降。IGT增加罹患AD的风险。最新的一项¹⁵O-氧代水正电子发射计算机断层成像术显像研究发现, 认知功能正常的中年IGT患者较葡萄糖代谢正常个体在特定脑区(额叶、顶叶、颞皮质)局部脑血流量(regional cerebral blood flow, rCBF)显著下降。提示IGT患者在出现认知障碍之前, 中枢神经系统的脑血流量已经存在异常^[7]。

1.3 空腹糖耐量受损(impaired fasting glucose, IFG)与认知障碍

Di Bonito等^[8]对182名老年人进行MMSE测试, 发现MMSE分值 > 28.3中IFG占3%, MMSE分值 < 24.3中IFG占26.3%。IFG患者发生认知障碍的风险比为9.08。Yaffe等研究发现, IFG患者存在即时词语记忆障碍, 罹患认知障碍的风险较葡萄糖代谢正常的个体高40%。Gluck等^[9]发现空腹糖耐量受损与注意执行能力下降明显相关。Cherbuin等^[10]对266名血糖 < 6.1mmol/L且认知正常的老年人脑磁共振成像研究发现; 在调整年龄、性别、体质量指数(body mass index, BMI)、高血压、酗酒和吸烟因素后, 高血浆葡萄糖水平与海马和杏仁核的萎缩相关。

2 葡萄糖代谢异常引起认知障碍的可能机制

2.1 胰岛素抵抗

2.1.1 胰岛素抵抗常表现为高胰岛素血症 慢性

高胰岛素血症可下调胰岛素降解酶的表达, 同时胰岛素可与A β 竞争性结合, 胰岛素降解酶降解A β 的活性下降, 促进A β 沉积, 导致神经元退行性变, 引起AD。

2.1.2 胰岛素抵抗增加脑葡萄糖转运体4(glucose transporters-4, GLUT4)的表达和易位 GLUT4主要分布于感觉皮质、小脑、海马、垂体和下丘脑。胰岛素抵抗时可下调GLUT4的表达与易位, 影响脑局部糖代谢异常。Baker等^[11]对29名认知正常的老年人进行脑正电子发射计算机断层摄影成像研究, 发现糖尿病前期及糖尿病患者额叶、顶叶、颞叶、扣带回葡萄糖代谢水平降低, 表现为类AD样改变。胰岛素抵抗与局部脑区葡萄糖代谢呈负相关, 可作为AD的风险指标, 且出现于轻度认知障碍阶段之前, 还可为防治认知障碍提供依据。

2.1.3 胰岛素-胰岛素信号通路及其调节的异常 胰岛素在脑内具有重要的功能, 如参与神经代谢及营养、神经调节、神经内分泌和学习记忆等高级智能活动。胰岛素通过胰岛素-胰岛素信号通路发挥其生物学作用。在嗅球、下丘脑、海马、杏仁核、大脑皮质存在大量胰岛素受体(insulin receptor, InsR)。胰岛素受体可介导多条信号转导通路, 较为重要的有两条: 一是磷脂酰肌醇-3-激酶(phosphatidylinositol-3-kinase, PI3K)/蛋白激酶B(protein kinase B, PKB)信号途径。另一条是丝裂原激活蛋白激酶(mitogen-activated protein kinases, MAPK)信号途径。PI3K信号途径与神经元存活及代谢关系密切。正常情况下胰岛素通过PI3K/PKB途径调节糖原合成酶激酶-3B(glycogen synthase kinase B, GSK-3B)的活性, 抑制tau蛋白的磷酸化。胰岛素抵抗时, 可下调胰岛素受体的表达, 影响胰岛素受体与胰岛素受体底物的结合, 引起胰岛素信号转导障碍, 导致tau蛋白过度磷酸化。脑内胰岛素信号转导障碍可能是AD发病的重要机制^[12]。

2.2 血脑屏障转运葡萄糖障碍

外周葡萄糖需借助GLUT以通过血脑屏障转至大脑, GLUT1在血脑屏障的内皮细胞高度表达。2型糖尿病及IGT可引起血管内皮功能障碍, 从而影响葡萄糖转运, 造成局部“功能性低血糖”。海马组织对低血糖及低氧比较敏感, 长期“功能性低血糖”可引起海马体积萎缩, 导致海马功能受损, 引起记忆下降。Kerti等^[13]发现, 在非糖尿病患者的老年人中, 糖化血红蛋白水平与记忆力和海马体积呈负相关。

2.3 高糖毒性

慢性高血糖可引起微血管内皮细胞功能障碍,影响葡萄糖跨越血脑屏障,同时糖基化终末产物(advanced glycation end products, AGEs)形成增多刺激免疫应答反应,促进氧化应激的发生,超氧化物直接损害海马神经元,引起记忆下降^[14]。

3 治疗展望

葡萄糖代谢异常存在胰岛素抵抗,增加认知障碍的风险。Bourdel-Marchasson等^[15]研究发现,改善胰岛素敏感性可能是AD高危人群中二级预防的有效方法。罗格列酮(rosiglitazone)作为一种胰岛素增敏剂,可改善AD小鼠的学习记忆功能^[16]。动物模型研究发现,运动可明显增加外周胰岛素敏感性、海马胰岛素信号转导,提高水迷宫成绩^[17]。Baker等^[18]报道糖耐量异常的老年人进行6个月的有氧运动后,可改善胰岛素敏感性,提高执行功能,降低血浆中A β 42水平。近些年关于胰岛素抵抗的表观遗传学研究则为防治认知障碍带来新的曙光。表观遗传学是研究在基因脱氧核糖核酸(deoxyribonucleic acid, DNA)编码序列不改变的情况下,各种因素如何影响基因DNA蛋白质的表达和功能。表观遗传学调节主要涉及基因DNA启动子甲基化和组蛋白乙酰化程度及微小RNA(microRNA)对靶基因mRNA的调节。表观遗传学调节的实质是对这些调节机制相关的酶蛋白的表达和活性的调节^[19]。Lahiri等^[20,21]提出了生命早期环境因素可导致后天表观遗传学疾病的模型,可预测葡萄糖糖代谢异常疾病和神经变性疾病如AD的发生。早期宫内营养缺乏可引起胰岛素降解酶基因和SORCS1痴呆相关基因DNA甲基化异常。增加孕期的叶酸、维生素B₁₂摄入,保证基因甲基化需要,为认知障碍的防治开辟了新途径。用组蛋白脱乙酰酶的抑制剂诱导,使神经元树突及突触的数量增加,提

高小鼠的学习行为,是一个有潜力治疗学习和记忆障碍相关的神经退行性疾病的药物^[22]。综上,从改善胰岛素抵抗以及表观遗传学方面干预为葡萄糖代谢异常相关的认知障碍的防治提供了新方向。

【参考文献】

- [1] de la Monte SM. Type 3 diabetes is sporadic Alzheimer's disease: mini-review[J]. Eur Neuropsychopharmacol, 2014, 24(12): 1954-1960.
- [2] Yaffe K, Falvey C, Hamilton N, et al. Diabetes, glucose control, and 9-year cognitive decline among older adults without dementia[J]. Arch Neurol, 2012, 69(9): 1170-1175.
- [3] Ohara T, Doi Y, Ninomiya T, et al. Glucose tolerance status and risk of dementia in the community: the Hisayama study[J]. Neurology, 2011, 77(12): 1126-1134.
- [4] Messier C. Impact of impaired glucose tolerance and type 2 diabetes on cognitive aging[J]. Neurobiol Aging, 2005, 26 Suppl 1: 26-30.
- [5] Cukierman-Yaffe T, Gerstein HC, Anderson C, et al. Glucose intolerance and diabetes as risk factors for cognitive impairment in people at high cardiovascular risk: results from the ONTARGET/TRANSCEND research programme[J]. Diabetes Res Clin Pract, 2009, 83(3): 387-393.
- [6] Messier C, Tsiakas M, Gagnon M, et al. Effect of age and glucoregulation on cognitive performance[J]. J Clin Exp Neuropsychol, 2010, 32(8): 809-821.
- [7] Thambisetty M, Beason-Held LL, An Y, et al. Impaired glucose tolerance in midlife and longitudinal changes in brain function during aging[J]. Neurobiol Aging, 2013, 34(10): 2271-2276.
- [8] Di Bonito P, Di Fraia L, Di Gennaro L, et al. Impact of impaired fasting glucose and other metabolic factors on cognitive function in elderly people[J]. Nutrition, Nutr Metab Cardiovasc Dis, 2007, 17(3): 203-208.
- [9] Gluck ME, Ziker C, Schwegler M, et al. Impaired glucose regulation is associated with poorer performance on the Stroop Task[J]. Physiol Behav, 2013, 122: 113-119.
- [10] Cherbuin N, Sachdev P, Anstey KJ. Higher normal fasting plasma glucose is associated with hippocampal atrophy: The PATH Study[J]. Neurology, 2012, 79(10): 1019-1026.
- [11] Baker LD, Cross DJ, Minoshima S, et al. Insulin resistance and Alzheimer-like reductions in regional cerebral glucose metabolism for cognitively normal adults with prediabetes or early type 2 diabetes[J]. Arch Neurol, 2011, 68(1): 51-57.
- [12] Derakhshan F, Toth C. Insulin and the brain[J]. Curr Diabetes Rev, 2013, 9(2): 102-116.
- [13] Kerti L, Witte AV, Winkler A, et al. Higher glucose levels associated with lower memory and reduced hippocampal microstructure[J]. Neurology, 2013, 81(20): 1746-1752.
- [14] Valente T, Gella A, Fernández-Busquets X, et al. Immunohistochemical analysis of human brain suggests pathological synergism of Alzheimer's disease and diabetes mellitus[J]. Neurobiol Dis, 2010, 37(1): 67-76.
- [15] Bourdel-Marchasson I, Lapre E, Laksir H, et al. Insulin resistance, diabetes and cognitive function: consequences for preventative strategies[J]. Diabetes Metab, 2010, 36(3): 173-181.
- [16] Escribano L, Simón AM, Pérez-Mediavilla A, et al. Rosiglitazone reverses memory decline and hippocampal glucocorticoid receptor down-regulation in an

- Alzheimer's disease mouse model[J]. Biochem Biophys Res Commun, 2009, 379(2): 406-410.
- [17] Muller AP, Gnoatto J, Moreira JD, *et al.* Exercise increases insulin signaling in the hippocampus: physiological effects and pharmacological impact of intracerebroventricular insulin administration in mice[J]. Hippocampus, 2011, 21(10): 1082-1092.
- [18] Baker LD, Frank LL, Foster-Schubert K, *et al.* Aerobic exercise improves cognition for older adults with glucose intolerance, a risk factor for Alzheimer's disease[J]. J Alzheimers Dis, 2010, 22(2): 569-579.
- [19] Scheen AJ, Junien C. Epigenetics, interface between environment and genes: role in complex diseases[J]. Rev Med Liege, 2012, 67(5-6): 250-257.
- [20] Lahiri DK, Maloney B. The "LEARN" (latent early-life associated regulation) model: an epigenetic pathway linking metabolic and cognitive disorders[J]. J Alzheimers Dis, 2012, 30 Suppl 2: S15-S30.
- [21] Lin HX, Sheng SL. Alzheimer's disease pathogenesis and apparent progress in genetic research[J]. Chin Pharmacol Bull, 2010, 26(5): 570-573. [林华型, 盛树力. 阿尔采末病发病机制与表观遗传学研究进展[J]. 中国药理学通报, 2010, 26(5): 570-573.]
- [22] Fischer A, Sananbenesi F, Wang X, *et al.* Recovery of learning and memory is associated with chromatin remodelling[J]. Nature, 2007, 447(7141): 178-182.
- (编辑: 李菁竹)

· 消 息 ·

中华医学会第九次全国造血干细胞移植学术会议 参会征文通知 (第一轮)

中华医学会血液学分会将于2015年10月9日至11日在清新美丽的江苏省苏州市举办中华医学会第九次全国造血干细胞移植学术会议。

会议由中华医学会血液学分会主办, 由苏州大学第一附属医院、北京大学血液病研究所联合承办。会议盛邀国内外著名学者就移植领域相关问题做专题演讲, 分为医疗和护理专场, 并以论文交流和病例讨论的方式提供各级医生之间和护士之间近距离的专业交流。会议设英文和中文专场。

相信本次会议会将为造血干细胞移植提供良好的交流平台。

现就会议有关事项通知如下:

1.会议时间: 2015年10月9日报到, 10日全天至11日上午会议时间。

2.会议地点: 江苏省苏州市

3.征文范围及要求: 干细胞移植领域的临床(医疗与护理)基础研究。凡未在全国性公开刊物上发表的论文均可投稿。征文要求500字左右摘要1份, 中英文均可, 按标题、姓名、作者单位、联系方式(通信地址、电话、电子邮箱)、目的、方法、结果、结论撰写, 请不要附图表。中英文均可。

4.投稿方式: 本次大会采用网络投稿系统, 不接收纸质投稿和E-Mail邮件投稿。敬请登陆大会网站<http://www.cmacsh.org/ccih2015>进行网上投稿。

4.征文截稿时间: 2015年7月10日

5.联系人及联系方式:

许兰平: 010-88326904 E-mail: lpxu_0415@sina.com

欢迎各级医生踊跃投稿!

中华医学会学术会务部