

· 老年人营养与代谢专栏 ·

老年糖尿病与老年性痴呆

李洪梅*, 张雪冰, 张 军

(煤炭总医院内分泌科, 北京 100028)

【摘要】 糖尿病与老年性痴呆[又称阿尔茨海默病(AD)]是老年人的易患疾病。流行病学研究发现在老年人群中糖尿病和AD有很多相似之处。随着人口老龄化日益明显,严重影响着老年人的健康,深入了解糖尿病和AD之间的联系,对进一步理解AD的发病机制及寻求新的治疗方法有重要意义。本文对糖尿病和AD的关系作一综述,以期提高对两者关系的认识。

【关键词】 老年人;糖尿病;痴呆

【中国分类号】 R587.1; R592; R745.1 **【文献标识码】** A **【DOI】** 10.11915/j.issn.1671-5403.2016.06.0100

Diabetes mellitus and senile dementia

LI Hong-Mei*, ZHANG Xue-Bing, ZHANG Jun

(Department of Endocrinology, China Meitan General Hospital, Beijing 100028, China)

【Abstract】 The elderly is susceptible to diabetes mellitus and senile dementia, which is also called Alzheimer's disease (AD). Epidemiological studies showed that there are so much in common between diabetes and AD in the elderly. With population aging, these 2 diseases severely threaten the elderly's health. In-depth understanding of the relationship between diabetes and AD is of great significance to further elucidating the pathogenesis of AD and seeking for new therapeutic approaches. This article reviewed the relationship between senile diabetes and dementia in order to increase the awareness of the above 2 diseases for clinical physicians.

【Key words】 aged; diabetes mellitus; dementia

Corresponding author: LI Hong-Mei, E-mail: lihongmei64@163.com

糖尿病和老年性痴呆均为老年人群中的常见病和多发病,这两种疾病不但降低了患者本人的生活质量,而且会给社会和家庭带来沉重的经济负担和精神负担。防治糖尿病和老年性痴呆成为了重要公共卫生问题,受到了社会的广泛关注^[1]。流行病学研究表明^[2],糖尿病是老年性痴呆的独立危险因素。深入了解糖尿病和老年性痴呆之间的联系,对进一步了解老年性痴呆的发病机制及寻求新的治疗方法有重要意义。

1 概述

老年性痴呆又称阿尔茨海默病(Alzheimer's disease, AD),是一种获得性、全面性及进行性的中枢神经系统退行性疾病。临床上主要表现为认知功能障碍、日常生活自理能力下降及精神异常。病理学上可见老年斑、神经原纤维缠结(neurofibrillary

tangles, NFTs)、颗粒空泡变性、脑淀粉样血管病及神经元缺失。基因学上有淀粉样前体蛋白、早衰老素基因突变、相关性基因载脂蛋白E及基因多态性ApoE4的出现。分子生物化学上表现为胆碱、单胺、谷氨酸及神经肽等神经递质变化及脑脊液-淀粉样蛋白降低、磷酸化tau蛋白的升高^[3]。全球范围的统计数据显示,>65岁人群中,痴呆患病率为5%~8%,而>85岁人群中,痴呆患病率达到30%~50%^[4]。国内统计数据显示,老年期痴呆患病率为2%~5%,高龄人群可达10%~20%。目前其死亡率仅次于心脑血管病、肿瘤和脑卒中,是老年人死亡的第四大死因^[5,6],严重威胁着人们的健康。

糖尿病是当前威胁全球人类健康的最重要的非传染性疾病之一。随着近年来生活水平的提高、饮食结构的改变、生活节奏的加快以及体育活动的减少,我国糖尿病总体患病率已达9.7%^[7]。2007年

至2008年调查数据显示^[8], >60岁人群中糖尿病患病率约为20.4%,且年龄每增加10岁患病率提高68%。

流行病学研究发现^[9],在老年人群中糖尿病和AD有很多相似之处,如均具有高发病率、均对生活质量产生影响、医疗费用均较高等。糖尿病患者易患AD,相比于非糖尿病患者,糖尿病患者合并AD概率高1.2~2.2倍^[10,11]。糖尿病作为独立于血管因素之外的危险因素,显著增加了AD的危险性,甚至有学者又将AD称为“3型糖尿病”^[12,13]。多数研究结果均表明血糖异常能促进AD的发生。但也有少数研究表明糖尿病并不增加AD的发病风险^[14~16],如美国的Framingham研究。目前对于两者关系的研究较少,尚延昌等^[17]研究结果表明,在轻度认知障碍人群中糖尿病患病率为23.53%,在AD组为29.79%,表明AD人群中糖尿病的患病率明显高于正常人群和轻度认知障碍人群。AD主要表现为记忆障碍、认知障碍、日常生活行为能力的下降^[18],而糖尿病患者即使没有AD,其认知功能也明显低于非糖尿病患者。糖尿病合并AD主要表现为学习能力下降、记忆功能减退,言语、理解、判断等能力受影响,可伴有神情淡漠,反应迟钝,严重者生活不能自理。对于单纯AD患者目前尚无特效治疗方法。对糖尿病合并AD的患者在治疗方面困难更大,因其对饮食、运动治疗及药物治疗的依从性不佳,若漏服药物,会导致血糖达标率低、心脑血管的并发症增加;若重复用药,易发生低血糖,从而也会加重AD。反复严重的低血糖可能对大脑造成累积性损害,是持久认知损害的主要原因。对于老年人的血糖控制要尽量个体化,要适当放宽,尽量避免低血糖。

2 AD与糖尿病

2.1 AD的分型及临床表现

一般称<65岁发病者为早发型AD,>65岁发病者为晚发型AD。有家族发病倾向的称家族性AD,无家族发病倾向的称散发性AD。

2.1.1 AD的临床表现 主要包括A、B、C3大方面。A:日常生活自理能力(activity of daily living, ADL)下降,包括基本生活能力和应用日常基本生活工具的能力。B:精神行为异常(behavioral and psychological symptoms of dementia, BPSD)包括知、情、意3个方面,多以认知损害为基础。C:认知功能障碍(cognitive impairment)是AD的基础,包括失

忆、失认、失语、失用、失算、视空间能力下降、抽象思维障碍和执行能力障碍。

2.1.2 AD的临床特点 AD一般多起病于>65岁,女性多于男性,起病隐匿,进展缓慢,根据病情的严重程度分为轻、中、重3个阶段。一般病程8~12年。轻度痴呆期(1~3年):表现为近期记忆力下降,不能很好地适应环境,学习能力下降,言语减少,可伴有情感淡漠,性格改变,社交困难,操作复杂的基本生活工具困难,但无运动系统障碍。中度痴呆期(2~10年):表现为近远期记忆损害,时间地点定向障碍,流利性失语、失认、失用,计算力下降,仪表、个人卫生需要帮助,可有情绪不稳,人格改变,脑电图及脑CT开始有改变。重度痴呆期(8~12年):表现为智能的全面衰退和运动系统障碍,脑电图弥漫性慢波,头颅CT/MRI显示脑萎缩明显。国外研究表明^[19],约60%~70%的糖尿病患者存在轻、中度认知功能障碍,表现为学习和记忆能力下降。糖尿病认知功能损害是体内多种因素共同作用的结果,但它引起认知功能障碍的确切机制尚不清楚^[20]。有关血糖异常所致认知功能减退的可能机制包括动脉粥样硬化、微血管病变、血糖毒性导致蛋白异常糖化和氧化应激增加、胰岛素代谢异常导致脑内淀粉样蛋白代谢异常等。

2.2 发病机制

AD的发病与遗传、环境、年龄、性别、生活方式、血管因素、心理应激等多种因素有关,其中血管因素包括糖尿病及高血压等。近期的流行病学研究证明糖尿病是AD的独立危险因素^[2]。当然AD的确切的发病机制并不完全清楚,主要包括以下几种假设。(1) NFTs形成:导致神经元功能减低,直至神经元死亡,NFTs是AD临床症状的发病机制。(2) β 淀粉样蛋白(β -amyloid protein, A β)毒性:在AD时,A β 可增加几十倍,推测其通过某种机制损伤线粒体功能,这是AD的病理基础。(3) 神经营养因子缺乏:可引起认知功能减退。(4) 胆碱能脱失使神经元变性。(5) 谷氨酸能破坏:影响学习记忆过程。(6) 胰岛素信号转导假设:胰岛素转导障碍将出现能量代谢障碍并影响细胞存活。(7) 免疫炎症损害:导致神经损伤。

糖尿病合并AD一般分为两类:一类是指糖尿病合并脑血管并发症(卒中、脑梗死等)引起的AD,与血管性痴呆的发生有关;另一类通常指糖尿病本身代谢紊乱所致的大脑功能异常,参与AD的发生^[21,22]。在糖尿病患者中,胰岛素及胰岛素抵抗

(insulin resistance, IR) 对认知功能有很大的影响,其可能机制包括:胰岛素及其信号转导通路的异常;胰岛素对 tau 蛋白过度磷酸化以及 A β 沉积的影响;胰岛素缺乏时使神经营养因子缺乏,促进脑神经元凋亡和退行性变的发生。此外,当胰岛素样生长因子的信号抑制时,氧化应激、线粒体功能障碍和促炎细胞因子激活增加^[23]。氧化应激导致活性氧和活性氮物种增加,造成神经元的形态改变以及神经细胞凋亡^[24],加快了 AD 的进程。同时 IR 也参与了动脉粥样硬化的过程,此外糖尿病患者产生大量的糖基化终末产物可损伤患者脑血管内皮功能,导致脑动脉粥样硬化,这与脑血管的疾病密切相关^[25-27],也可以加重 AD。

2.3 病理生理

病理性老年斑, NFTs 和神经元丢失伴胶质细胞增生是 AD 特征性的 3 大病理改变^[28]。在糖尿病患者中,由于胰岛素分泌障碍和 IR 会导致机体的血糖过高,糖尿病也会促使 tau 蛋白的磷酸化,从而诱发 AD。研究表明^[29],在糖尿病大鼠大脑中,tau 蛋白过度磷酸化及 A β 沉积导致了糖尿病成为 AD 发病的重要风险因子。在 AD 中,胰腺及大脑出现相同的病变——A β 的沉积可能是导致并发糖尿病的重要因素。这个研究将为糖尿病与 AD 互为风险因子的机制提供理论依据。糖尿病能引起 AD 样病变,主要病理表现在 A β 沉积,老年斑生成增加和 NFTs 等典型的 AD 样病理改变。因此,二者有共同的病理基础。

3 治疗

AD 尚无特效的治疗方法,所以预防很重要。首先我们要积极控制危险因素,如控制血糖、血压、血脂等因素,避免独居、吸烟、饮酒等不良生活方式,加强锻炼、提高受教育程度、保持良好的心理状态。慢性炎症可能是 AD 发病的必备条件,因此有学者提出用非甾体抗炎药预防和治疗 AD^[3]。

由于老年糖尿病患者患病年龄、病程、身体状况、肝肾等重要脏器功能、并发症与合并症、合并用药情况、经济状况、医疗支持、对治疗的预期以及其预期生存期均不同,且随着年龄的增长,糖尿病患者的听力、视力、认知能力、自我管理能力和运动耐力等均下降,指南推荐要制定个体化控糖目标,综合管理^[8]。要求了解患者的血糖控制水平和自身糖调节能力,评估患者其他代谢异常,检查糖尿病并发症及脏器功能,评估患者的自我管理水平和。

AD 的治疗主要在神经内科进行,但要多学科的合作,主要包括药物治疗和心理/社会行为治疗。药物治疗要坚持多靶点的治疗原则:(1)应用抗 AD 的一线用药[指南推荐乙酰胆碱酯酶抑制剂及谷氨酸拮抗剂(美金刚)];(2)联合用药,相互增效;(3)要长期治疗,确保疗效;(4)注意药物的副作用;(5)坚持随访,对疗效进行评估;(6)对 AD 的精神症状要积极寻找病因,可用抗抑郁药、抗精神病药、苯二氮 䓬类药物、情感稳定剂及睡眠障碍治疗药物等。药物治疗旨在改善认知缺陷,也包括针对精神行为症状的药物治疗。心理/社会行为治疗的目的是最大程度地保留患者的功能水平,以减轻家庭负担。

目前由于 AD 尚无特效治疗方法,而糖尿病是可控可治的疾病,所以积极控制糖尿病,早发现,早治疗,饮食加运动,改善 IR,防治动脉粥样硬化,保护神经,有利于预防和改善 AD 患者的病情与预后,这无疑给 AD 的预防和治疗提供了一条新思路。

【参考文献】

- [1] Huang CC, Lee CC, Hsu KS. The role of insulin receptor signaling in synaptic plasticity and cognitive function[J]. *Chang Gung Med J*, 2010, 33(2): 115-125.
- [2] 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.
- [3] Zhou WD, Xu T. Cognitive Neuroscience[M]. Beijing: Military Medical Science Press, 2013: 121. [周卫东, 徐涛. 认知神经病学[M]. 北京: 军事医学科学出版社, 2013: 121.]
- [4] Sala I, Marquié M, Sánchez-Saudinós MB, et al. Rapidly progressive dementia: experience in a tertiary care medical center[J]. *Alzheimer Dis Assoc Disord*, 2012, 26(3): 267-271.
- [5] Xu SH. Study status on senile dementia[J]. *Chin J Rural Med Pharm*, 2012, 19(2): 87-88. [徐颂华. 老年痴呆症研究现状[J]. 中国乡村医药, 2012, 19(2): 87-88.]
- [6] Chan KY, Wang W, Wu JJ, et al. Epidemiology of Alzheimer's disease and other forms of dementia in China, 1990-2010: a systematic review and analysis[J]. *Lancet*, 2013, 38(9882): 2016-2023.
- [7] 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.
- [8] Diabetes Society, Chinese Medical Association. China Guideline for Type 2 Diabetes(2013)[J]. *Chin J Diabetes Mellitus*, 2014, 6(7): 447-498. [中华医学会糖尿病学分会. 中国 2 型糖尿病防治指南(2013 年版)[J]. 中华糖尿病杂志, 2014, 6(7): 447-498.]

- [9] Yang YC, Xie RM. Study progress in the relationship between type 2 diabetes and dementia in elderly[J]. *Geriatr Health Care*, 2008, 14(5): 310-312. [杨月嫦, 谢瑞满. 老年2型糖尿病和痴呆相关性研究进展[J]. 老年医学与保健, 2008, 14(5): 310-312.]
- [10] Xiang-Tian SZ. Cognition disorders in senile diabetes[J]. *Chin Prat J Rural Doctor*, 2007, 28(11): 7-8. [向田善之. 老年糖尿病的认知功能障碍[J]. 中国实用乡村卫生杂志, 2007, 28(11): 7-8.]
- [11] Ravona-Springer R, Luo X, Schmeidler J, *et al.* Diabetes is associated with increased rate of cognitive decline in questionably demented elderly [J]. *Dement Geriatr Cogn Disord*, 2010, 29(1): 68-74.
- [12] Grossman H. Does diabetes protect or provoke Alzheimer's disease? Insight into the pathobiology and future treatment of Alzheimer's disease[J]. *CNS Spectr*, 2003, 8(11): 815-823.
- [13] Ke YD, Delerue F, Gladbach A, *et al.* Experimental diabetes mellitus exacerbates tau pathology in a transgenic mouse model of Alzheimer's disease[J]. *PLoS One*, 2009, 4(11): e7917.
- [14] Akomolafe A, Beiser A, Meigs JB, *et al.* Diabetes mellitus and risk of developing Alzheimer's disease: results from the Framingham Study[J]. *Arch Neurol*, 2006, 63(11): 1551-1555.
- [15] 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.
- [16] Crane PK, Walker R, Hubbard RA, *et al.* Glucose levels and risk of dementia[J]. *N Engl J Med*, 2013, 369(6): 540-548.
- [17] Shang YC, Wang SH, Gao ZB, *et al.* Correlation between diabetes and cognitive dysfunction in the aged population[J]. *J Mol Imaging*, 2014, 37(4): 221-224. [尚延昌, 王淑辉, 高中宝, 等. 糖尿病与高龄老年人群认知功能障碍发生的相关性[J]. 分子影像学, 2014, 37(4): 221-224.]
- [18] Selkoe DJ. Alzheimer's disease: genes, proteins, and therapy[J]. *Physiol Rev*, 2001, 81(2): 741-766.
- [19] Allen KV, Frier BM, Strachan MW. The relationship between type 2 diabetes and cognitive dysfunction: longitudinal studies and their methodological limitations [J]. *Eur J Pharmacol*, 2004, 490(1-3): 169-175.
- [20] Cheng D, Noble J, Tang MX, *et al.* Type 2 diabetes and late-onset Alzheimer's disease [J]. *Dement Geriatr Cogn Disord*, 2011, 31(6): 424-430.
- [21] El Khoury NB, Gratz M, Papon MA, *et al.* Insulin dysfunction and Tau pathology[J]. *Front Cell Neurosci*, 2014, 8: 22.
- [22] De Felice FG, Lourenco MV, Ferreira ST. How does brain insulin resistance develop in Alzheimer's disease [J]? *Alzheimers Dement*, 2014, 10(1 Suppl): S26-S32.
- [23] de la Monte SM, Wands JR. Molecular indices of oxidative stress and mitochondrial dysfunction occur early and often progress with severity of Alzheimer's disease [J]. *J Alzheimer Dis*, 2006, 9(2): 167-181.
- [24] Qu MH, Fang CY, Zhang XR, *et al.* Type 2 diabetes and mild cognitive impairment[J]. *Prog Biochem Biophys*, 2012, 39(8): 791-795. [曲梅花, 房春燕, 张秀荣, 等. 2型糖尿病与轻度认知障碍[J]. 生物化学与生物物理进展, 2012, 39(8): 791-795.]
- [25] Yue HM, Sun PX, Zhang SL, *et al.* Correlation between Alzheimer's disease and insulin resistance and atherosclerosis[J]. *Pract J Card Cereb Pulm Vasc Dis*, 2014, 22(1): 39-41. [岳红梅, 孙平霞, 张素兰, 等. 阿尔茨海默病与胰岛素抵抗及动脉粥样硬化的相关性研究[J]. 实用心脑血管病杂志, 2014, 22(1): 39-41.]
- [26] He SB, Tang WG, Zheng XJ, *et al.* Relationship study between carotid atherosclerosis and cognitive disorders in brain infarction patients[J]. *Prev Treat Card-Cereb-Vas Dis*, 2011, 11(3): 203-205. [何松彬, 唐维国, 郑笑娟, 等. 脑梗死患者颈动脉粥样硬化对认知功能障碍的相关性分析[J]. 心脑血管病防治杂志, 2011, 11(3): 203-205.]
- [27] Arntzen KA, Schirmer H, Johnsen SH, *et al.* Carotid atherosclerosis predicts lower cognitive test results: a 7-year follow-up study of 4371 stroke-free subjects—the Troms Study [J]. *Cerebrovasc Dis*, 2012, 33(2): 159-165.
- [28] Lyu JH, Zhou AH, Zhang L, *et al.* Characteristics and risk factors of the recurrence of behavioral and psychological symptoms in patients with Alzheimer's disease [J]. *Chin J Nerv Ment Dis*, 2011, 37(2): 76-79. [吕继辉, 周爱红, 张力, 等. 阿尔茨海默病精神行为症状复发的危险因素和特征[J]. 中国神经精神疾病杂志, 2011, 37(2): 76-79.]
- [29] Zhang XJ, Yang SS, Zhang MX, *et al.* Common pathogenesis of type 2 diabetes and Alzheimer's disease: a potential mechanism[J]. *Chin J Pathophysiol*, 2010, 26(6): 107-114. [张晓洁, 杨思思, 张木勋, 等. 2型糖尿病与阿尔茨海默病互为发病风险的机制探讨[J]. 中国病理生理杂志, 2010, 26(6): 107-114.]

(编辑: 吕青远)