

2型糖尿病认知功能障碍与脑胰岛素抵抗的研究进展

赵一霖¹, 房辉^{2*}

¹华北理工大学研究生学院, 河北 唐山

²唐山工人医院内分泌二科, 河北 唐山

收稿日期: 2023年8月21日; 录用日期: 2023年9月15日; 发布日期: 2023年9月22日

摘要

胰岛素抵抗(IR)是2型糖尿病(type 2 diabetes mellitus, T2DM)发生的主要机制,甚至在认知障碍的整个发生和后续发展上都发挥着重要的作用。本文通过阐述胰岛素抵抗对诱发2型糖尿病的机制,进而导致糖尿病认知障碍,并提出防治手段提供参考,为2型糖尿病认知障碍所需要的药物奠定开发新思路 and 基础。

关键词

2型糖尿病, 认知障碍, 发病机制, 研究进展

Research Progress of Cognitive Dysfunction and Brain Insulin Resistance in Type 2 Diabetes Mellitus

Yilin Zhao¹, Hui Fang^{2*}

¹Graduate School of North China University of Science and Technology, Tangshan Hebei

²The Second Department of Endocrinology, Tangshan Gongren Hospital, Tangshan Hebei

Received: Aug. 21st, 2023; accepted: Sep. 15th, 2023; published: Sep. 22nd, 2023

Abstract

Insulin resistance (IR) is the main mechanism of type 2 diabetes mellitus (T2DM), and even plays

*通讯作者。

an important role in the whole occurrence and subsequent development of cognitive impairment. This article elaborates on the mechanism of insulin resistance in inducing type 2 diabetes, which leads to cognitive impairment of diabetes, and puts forward the prevention and treatment methods to provide reference, so as to lay new ideas and foundation for the development of drugs needed for cognitive impairment of type 2 diabetes.

Keywords

Type 2 Diabetes Mellitus, Cognitive Impairment, Pathogenesis, Research Progress

Copyright © 2023 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

2型糖尿病(type 2 diabetes mellitus, T2DM)患病人数逐年增加, 占糖尿病患者总数的90%以上[1], T2DM的主要致病原因就是胰岛素抵抗(IR)和胰岛素(INS)的相对缺乏。在对40岁以上的人群进行随访发现, 相比 β 细胞功能障碍, 肥胖影响的胰岛素抵抗是中国人患糖尿病更重要的危险因素, 提示肥胖是中国人胰岛素抵抗与糖尿病之间关联的主要原因, 为重新审视中国糖尿病病因特点提供了科学证据[2]。大脑是外围胰岛素抵抗可能影响的重要器官之一[3]。长期的高血糖刺激使得脑内胰岛素敏感性降低, 发生胰岛素抵抗, 导致神经元受损等现象, 最终导致CI, 在脑内, 胰岛素通过与细胞膜上的InsR结合激活下游相关蛋白来调节细胞的生理功能, 因此, InsR表达减少将引起胰岛素信号传递障碍, 发生胰岛素抵抗[4]。有研究发现T2DM患者认知障碍(CI)的发生几率较非T2DM患者增加1.2~1.5倍。IR可导致CI的发生, 但通过某种治疗手段, 可以有效降低T2DM患者发生CI的风险[5]。因此, 了解该疾病的病理生理, 改善脑内IR可能成为有效预防CI发生的方法之一。

2. 胰岛素在中枢神经系统中的作用

胰岛素一直被认为是外周葡萄糖稳态的调节器, 来促进葡萄糖摄取和抑制葡萄糖产生[6]。胰岛素由胰岛B细胞分泌, 通过受体介导的机制穿过血脑屏障(BBB)从而进入中枢神经系统[7], 胰岛素受体广泛分布于大脑, 特别是与认知相关的区域, 比如大脑皮层、嗅球、海马体和下丘脑部。中枢神经系统中胰岛素信号的变化可能会加速大脑衰老, 影响可塑性, 并可能参与神经退行性变的过程。IR可能导致BBB的破坏, 改变其通透性, 这种损伤会导致脑血管功能障碍, 导致突触可塑性甚至认知功能障碍的缺陷[8]。因此, 胰岛素对大脑的健康至关重要, 其调节功能的失调可能导致大脑的生理及认知活动等多方面损害。

3. 全身胰岛素抵抗可能导致脑胰岛素抵抗和脑功能障碍

目前研究尚未表明T2DM相关的CI是大脑胰岛素抵抗的结果还是全身性胰岛素抵抗共同发生的其他因素所致。有证据表明, 全身性胰岛素抵抗或高水平胰岛素通过下调血管内皮细胞胰岛素受体, 从而降低BBB对胰岛素的通透性进而影响BBB的功能。这种通透性的变化可能非常重要, 因为它可能导致大脑胰岛素水平下降, 并降低胰岛素促进的神经和神经胶质的活性[9]。IR可通过多种机制导致神经退行性病变, 包括特异性的病理病变和增加神经元的脆弱性和神经退行性变, T2DM动物模型的研究支持这一概念, 即T2DM促进CI病理的发展和积累, 如淀粉样蛋白- β 斑块、tau磷酸化和神经纤维病变以及 α -突触核蛋白病[10][11]。

4. T2DM 导致 CI 相关危险因素

4.1. 血脑屏障异常

有数据表明, 血脑屏障破坏是独立于 $A\beta$ 和 tau 蛋白的生物标志物变化的, 是糖尿病认知功能障碍的早期生物标志物, 甚至会出现脑毛细血管损伤和海马区血脑屏障破坏[12]。与血糖正常的大鼠相比, 高血糖大鼠的脑梗死面积增加, 血脑屏障破坏和出血转化率增加[13]。Li 等人证高血糖激活了血栓素 A2 受体, 并通过 ROCK-PTEN-Akt-eNOS 通路损害了血脑屏障的完整性和功能[14]。

4.2. 淀粉样小体和 Tau 蛋白异常

淀粉样蛋白 β 42 和 tau 蛋白是已确定的核心脑脊液生物标志物[15]。tau 蛋白病理与阿尔茨海默病的认知损害以区域特异性的方式相关[16]。Mini 等人进行了一项动物实验, 发现对于大脑胰岛素抵抗的小鼠和猴子来说, 胰岛素的过度分泌可能会导致 β -淀粉样蛋白和磷酸化 tau 蛋白水平增加, 这可能是大脑胰岛素抵抗与阿尔茨海默病发生相关的原因[17]。tau 蛋白磷酸化驱动可能促进 T2DM 独立于 AD 的痴呆诊断的神经变性[18]。Cesar 等人发现胰岛素可以通过降低 A β 42/40 的能力来对抗 AD 的病理生理。因此, 他们的研究结果与胰岛素的潜在生理作用是一致的, 胰岛素可以通过对抗 AD 的特定代谢和分子特征来调节恢复能力[19]。从以上文献可以得出, 当 T2DM 患者发生脑胰岛素抵抗时, 脑内胰岛素受体水平和胰岛素信号传导水平降低, 导致胰岛素过度分泌, 导致 A β 42/40 和磷酸化 tau 蛋白水平升高, 从而促进认知功能障碍的发生。

4.3. 基质金属蛋白酶(MMPs)

基质金属蛋白酶(MMPs)是一类依赖锌的蛋白水解酶, 当其被激活时, 可能会破坏 BBB, 导致血管源性水肿, 损害深部白质的髓鞘[20]。Coucha 等人提到, 糖尿病小鼠中风后活化的 MMP-9 增加更快, 最终破坏血脑屏障的完整性, 从而促进认知障碍的发生[21]。

4.4. 神经炎症

神经炎症在衰老等生理过程中起着关键作用, 在认知能力下降和痴呆症等几种病理状态中也发挥着关键作用。Schubert 等人在一项来自 Beaver Dam 子孙研究的大型纵向队列研究中(包括 2285 名成年人)证明, 通过感觉神经和认知测试数据检测, 糖尿病和血清可溶性细胞内黏附分子-1 (一种炎症介质)都与大脑老化的 5 年风险增加相关, 这表明代谢失调和炎症参与了认知缺陷[22]。一项病例对照研究表明, 与单纯糖尿病患者相比, AD 和糖尿病患者的血清 C-反应蛋白(CRP)升高[23]。另一方面, Wennberg 等人在梅奥诊所的老龄化研究中没有观察到炎症细胞因子水平与整体或特定领域认知 z 评分之间的关联。然而, 较高的 IL-6 和 IL-10 水平与较高的 MCI 诊断概率相关[24]。周围年龄增加的患者比周围年龄低的患者表现出更大的认知障碍, 支持糖化率增加和氧化应激参与解释糖尿病和认知功能下降之间的关系[25]。线粒体被认为是中枢神经系统中活性氧簇(reactive oxygen species, ROS)生成的主要来源, 这使得它们容易受到氧化应激损伤。在胶质细胞中, 大量的不饱和脂肪酸磷酸化线粒体, 产生大量的 ROS, 进而通过过氧化反应形成脂质过氧化产物并改变生物膜的结构和功能, 降低超氧化物歧化酶和谷胱甘肽过氧化物酶等抗氧化物的水平。同时, 过量脂质氧化物加重脑神经组织缺氧, 中间产物自由基和终产物丙二醛(malondialdehyde, MDA)导致蛋白质分子聚合交联, 降低了膜蛋白的通透性, 抑制了神经元胰岛素信号传导, 甚至引起神经元功能衰退和凋亡[26]。为了支持这一观点, Fazakerley 等[27]将小鼠脂肪细胞中线粒体分离进行研究, 证明线粒体氧化性升高会迅速损害胰岛素调节的葡萄糖转运蛋白 4 型(glucose transport 4, GLUT4)易位并导致胰岛素抵抗。在由短期高脂果糖饮食喂养联合链脲佐菌素诱导的全身性胰岛素抵抗

模型大鼠中观察到, 模型组大鼠海马中氧化应激水平显著升高, 抗氧化酶显著减少, 与此同时磷酸化的胰岛素受体增加, 并介导其下游的蛋白激酶 B (protein kinase B, Akt/PKB) 信号通路抑制 GLUT4 囊泡向神经元膜易位, 表明外周性胰岛素抵抗可通过介导氧化应激反应引起脑内胰岛素信号传导受损[28]。

5. 改善 T2DM 相关 CI

维生素 D3 可以有效改善 T2DM 小鼠的轻度认知功能障碍, 其机制可能与抑制 NLRP3 活性来降低炎症反应有关[29]。西格列汀通过调节胰高血糖素样肽(GLP)-1 信号传递改善 IR 在治疗 T2DM 合并 MCI 患者中有较好的疗效反馈[30]。罗格列酮对 T2DM 认知功能障碍具有防治作用, 其机制可能与罗格列酮上调胰岛素降解酶(IDE)水平以及促进淀粉样前体蛋白(APP)和 β -淀粉样蛋白(A β)的降解有关。上述结果表明, 罗格列酮可能会成为分子水平上的作用靶点, 可以为 T2DM 认知功能障碍提供新的治疗策略[31]。

综上, T2DM 不仅可引发心脑血管疾病, 同时还会导致痴呆及 MCI。胰岛素对中枢神经系统施以有效作用, 能够有效调节外周代谢与认知, IR 可通过炎症反应、Tau 蛋白的过度磷酸化形成 NFTs、竞争抑制 IDE 减少 A β 的降解等, 损伤认知功能。T2DM 相关 CI 的临床表现缺乏特异性, 还具备多样性, 现今还没有诊断的金标准。学习能力及记忆机能降低, 会影响判断、理解及语言等能力, 同时存在下述表现: 反应迟钝、表情呆滞及情绪淡漠等[32]。诸多机制皆会导致 T2DM 相关 CI 的发生, IR 是众多因素的其中之一。进一步探究 T2DM 相关 CI 的病理生理机制, 极大有助于开展药物防治。

参考文献

- [1] Saeedi, P., Petersohn, I., Salpea, P., *et al.* (2019) Global and Regional Diabetes Prevalence Estimates for 2019 and Projections for 2030 and 2045: Results from the International Diabetes Federation Diabetes Atlas, 9th Edition. *Diabetes Research and Clinical Practice*, **157**, Article ID: 107843. <https://doi.org/10.1016/j.diabres.2019.107843>
- [2] 王天歌, 陆洁莉, 毕宇芳, 等. 中国糖尿病持续攀升新解: 中年肥胖相关胰岛素抵抗成为主要威胁[J]. 中华内分泌代谢杂志, 2020, 36(3): 198-200.
- [3] Sripetchwandee, J., Chattipakorn, N. and Chattipakorn, S.C. (2018) Links between Obesity-Induced Brain Insulin Resistance, Brain Mitochondrial Dysfunction, and Dementia. *Frontiers in Endocrinology*, **9**, Article 496. <https://doi.org/10.3389/fendo.2018.00496>
- [4] 刘舟, 李月碧, 张卫华, 等. 黄连温胆汤对糖尿病大鼠海马胰岛素抵抗和神经发生受损的改善作用[J]. 中国实验方剂学杂志, 2015, 21(18): 115-119.
- [5] 李琛, 梁兴伦, 周文锐, 等. 老年 2 型糖尿病患者轻度认知功能障碍与胰岛素抵抗的关系研究[J]. 临床和实验医学杂志, 2014(16): 1369-1371.
- [6] Henquin, J.C. (2009) Regulation of Insulin Secretion: A Matter of Phase Control and Amplitude Modulation. *Diabetologia*, **52**, 739-751. <https://doi.org/10.1007/s00125-009-1314-y>
- [7] Rhea, E.M. and Banks, W.A. (2019) Role of the Blood-Brain Barrier in Central Nervous System Insulin Resistance. *Frontiers in Neuroscience*, **13**, Article 521. <https://doi.org/10.3389/fnins.2019.00521>
- [8] Werner, H. and Leroith, D. (2014) Insulin and Insulin-Like Growth Factor Receptors in the Brain: Physiological and Pathological Aspects. *European Neuropsychopharmacology*, **24**, 1947-1953. <https://doi.org/10.1016/j.euroneuro.2014.01.020>
- [9] Heni, M., Schöpfer, P., Peter, A., *et al.* (2014) Evidence for Altered Transport of Insulin across the Blood-Brain Barrier in Insulin-Resistant Humans. *Acta Diabetologica*, **51**, 679-681. <https://doi.org/10.1007/s00592-013-0546-y>
- [10] Kimura, N. (2016) Diabetes Mellitus Induces Alzheimer's Disease Pathology: Histopathological Evidence from Animal Models. *International Journal of Molecular Sciences*, **17**, Article No. 503. <https://doi.org/10.3390/ijms17040503>
- [11] Rotermund, C., Truckenmuller, F.M., Schell, H. and Kahle, P.J. (2014) Diet-Induced Obesity Accelerates the Onset of Terminal Phenotypes in Alpha-Synuclein Transgenic Mice. *Journal of Neurochemistry*, **131**, 848-858. <https://doi.org/10.1111/jnc.12813>
- [12] Nation, D.A., Sweeney, M.D., Montagne, A., *et al.* (2019) Blood-Brain Barrier Breakdown Is an Early Biomarker of Human Cognitive Dysfunction. *Nature Medicine*, **25**, 270-276. <https://doi.org/10.1038/s41591-018-0297-y>
- [13] Desilles, J.-P., Syvannarath, V., Ollivier, V., *et al.* (2017) Exacerbation of Thromboinflammation by Hyperglycemia

- Precipitates Cerebral Infarct Growth and Hemorrhagic Transformation. *Stroke*, **48**, 1932-1940. <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.117.017080>
- [14] Zhao, Z., Hu, J., Gao, X., *et al.* (2017) Hyperglycemia via Activation of Thromboxane A2 Receptor Impairs the Integrity and Function of Blood-Brain Barrier in Microvascular Endothelial Cells. *Oncotarget*, **8**, 30030-30038. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.16273>
- [15] Scheltens, P., Blennow, K., Breteler, M.M., *et al.* (2016) Alzheimer's Disease. *Lancet*, **388**, 505-517. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(15\)01124-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(15)01124-1)
- [16] Bejanin, A., Schonhaut, D.R., La Joie, R., *et al.* (2017) Tau Pathology and Neurodegeneration Contribute to Cognitive Impairment in Alzheimer's Disease. *Brain*, **140**, 3286-3300. <https://doi.org/10.1093/brain/awx243>
- [17] Sajan, M., Hansen, B., Ivey 3rd, R., *et al.* (2016) Brain Insulin Signaling Is Increased in Insulin-Resistant States and Decreases in FOXOs and PGC-1 α and Increases in β 1-40/42 and Phospho-Tau May Abet Alzheimer Development. *Diabetes*, **65**, 1892-1903. <https://doi.org/10.2337/db15-1428>
- [18] Moran, C., Beare, R., Phan, T.G., *et al.* (2015) Type 2 Diabetes Mellitus and Biomarkers of Neurodegeneration. *Neurology*, **85**, 1123-1130. <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000001982>
- [19] Moreno, C.L., Della Guardia, L., Shnyder, V., *et al.* (2018) iPSC-Derived Familial Alzheimer's $PSEN2^{N141I}$ Cholinergic Neurons Exhibit Mutation-Dependent Molecular Pathology Corrected by Insulin Signaling. *Molecular Neurodegeneration*, **13**, Article No. 33. <https://doi.org/10.1186/s13024-018-0265-5>
- [20] Yang, Y., Kimura-Ohba, S., Thompson, J. and Rosenberg, G.A. (2016) Rodent Models of Vascular Cognitive Impairment. *Translational Stroke Research*, **7**, 407-414. <https://doi.org/10.1007/s12975-016-0486-2>
- [21] Coucha, M., Abdelsaid, M., Ward, R., Abdul, Y. and Ergul, A. (2018) Impact of Metabolic Diseases on Cerebral Circulation: Structural and Functional Consequences. In: Terjung, R., Ed., *Comprehensive Physiology*, Vol. 8, Wiley, Hoboken, 773-799. <https://doi.org/10.1002/cphy.c170019>
- [22] Schubert, C.R., Fischer, M.E., Pinto, A.A., *et al.* (2019) Brain Aging in Midlife: The Beaver Dam Offspring Study. *Journal of the American Geriatrics Society*, **67**, 1610-1616. <https://doi.org/10.1111/jgs.15886>
- [23] Bozluolcay, M., Andican, G., Firtina, S., Erkol, G., and Konukoglu, D. (2016) Inflammatory Hypothesis as a Link between Alzheimer's Disease and Diabetes Mellitus. *Geriatrics & Gerontology International*, **16**, 1161-1166. <https://doi.org/10.1111/ggi.12602>
- [24] Wennberg, A.M.V., Hagen, C.E., Machulda, M.M., *et al.* (2019) The Cross-Sectional and Longitudinal Associations between IL-6, IL-10, and TNF α and Cognitive Outcomes in the Mayo Clinic Study of Aging. *The Journals of Gerontology Series A: Biological Sciences and Medical Sciences*, **74**, 1289-1295. <https://doi.org/10.1093/gerona/gly217>
- [25] Yaffe, K., Lindquist, K., Schwartz, A.V., *et al.* (2011) Advanced Glycation End Product Level, Diabetes, and Accelerated Cognitive Aging. *Neurology*, **77**, 1351-1356. <https://doi.org/10.1212/WNL.0b013e3182315a56>
- [26] Béland-Millar, A., Takimoto, M., Hamada, T., *et al.* (2020) Brain and Muscle Adaptation to High-Fat Diets and Exercise: Metabolic Transporters, Enzymes and Substrates in the Rat Cortex and Muscle. *Brain Research*, **1749**, Article ID: 147126. <https://doi.org/10.1016/j.brainres.2020.147126>
- [27] Fazakerley, D.J., Minard, A.Y., Krycer, J.R., *et al.* (2018) Mitochondrial Oxidative Stress Causes Insulin Resistance without Disrupting Oxidative Phosphorylation. *The Journal of Biological Chemistry*, **293**, 7315-7328. <https://doi.org/10.1074/jbc.RA117.001254>
- [28] Hussain, Y., Jain, S.K. and Samaiya, P.K. (2019) Short-Term Westernized (HFFD) Diet Fed in Adolescent Rats: Effect on Glucose Homeostasis, Hippocampal Insulin Signaling, Apoptosis and Related Cognitive and Recognition Memory Function. *Behavioural Brain Research*, **361**, 113-121. <https://doi.org/10.1016/j.bbr.2018.12.042>
- [29] 鲍雷, 蔡夏夏, 张明远, 任磊磊. 维生素 D3 对 2 型糖尿病小鼠轻度认知障碍的改善作用及机制研究[J]. 北京大学学报(医学版), 2023, 55(4): 587-592.
- [30] 郭伟, 李伟, 彭聪, 谢海鹰. 西格列汀对 2 型糖尿病患者轻度认知功能障碍的影响[J]. 武汉大学学报(医学版), 2021, 42(1): 123-127.
- [31] 孙洁. 胰岛素降解酶介导胰岛素抵抗所致 2 型糖尿病轻度认知功能障碍的机制研究[D]: [博士学位论文]. 南京: 东南大学, 2018.
- [32] 章秋, 代芳. 关注糖尿病患者的认知功能障碍[J]. 中国全科医学, 2016, 19(2): 130-134.