

血糖波动与认知功能障碍关系的研究进展

张彤¹, 赵子文¹, 曹兴华^{2*}

¹新疆医科大学第四临床医学院, 新疆 乌鲁木齐

²新疆医科大学附属中医医院麻醉科, 新疆 乌鲁木齐

收稿日期: 2023年10月21日; 录用日期: 2023年11月14日; 发布日期: 2023年11月21日

摘要

认知功能障碍是指高级智力加工过程中出现的异常, 包括学习、记忆和批判性思维。随着全球人口老龄化, 认知功能障碍得到社会各界更多的关注。痴呆症作为认知功能下降的尾章, 致残率高且代价高昂。血糖波动是近年来糖尿病领域关注的热点, 又称血糖漂移。血糖正常波动属于正常生理现象, 但作为异常病理现象的异常血糖波动往往对机体有损害。近年来的研究发现血糖波动与认知功能障碍的发生关系微妙。基于此, 本文对血糖波动的定义、常见原因以及认知功能的定义和其发展进行总结, 分析血糖波动与认知功能障碍的可能机制, 以期阐明血糖波动与认知功能障碍的关系, 减少血糖波动, 尽早发现、干预并延缓认知功能的减退。

关键词

血糖波动, 认知功能障碍, 异常血糖

Research Progress on the Relationship between Blood Glucose Fluctuation and Cognitive Dysfunction

Tong Zhang¹, Ziwen Zhao¹, Xinghua Cao^{2*}

¹Fourth Clinical Medical School of Xinjiang Medical University, Urumqi Xinjiang

²Department of Anesthesiology, Affiliated Hospital of Traditional Chinese Medicine of Xinjiang Medical University, Urumqi Xinjiang

Received: Oct. 21st, 2023; accepted: Nov. 14th, 2023; published: Nov. 21st, 2023

*通讯作者。

文章引用: 张彤, 赵子文, 曹兴华. 血糖波动与认知功能障碍关系的研究进展[J]. 临床医学进展, 2023, 13(11): 18032-18037. DOI: 10.12677/acm.2023.13112532

Abstract

Cognitive dysfunction refers to abnormalities in higher intellectual processing, which includes learning, memory and critical thinking. As the global population ages, cognitive dysfunction got more attention from all sectors of society. Dementia, the tail chapter of cognitive decline, is disabling and costly. Blood glucose fluctuations had been a hot topic of interest in the field of diabetes, it can also be referred to as blood sugar drift. Normal blood glucose fluctuations are normal physiological phenomena, but abnormal blood glucose fluctuation as an abnormal pathology are often damaging to the body. In recent years, a plenty of research found that fluctuating blood glucose has a subtle relationship with cognitive impairment. Based on that, this paper summarised the definition and common causes of blood sugar fluctuations, as well as the definition and development of cognitive function. It also analysed the possible mechanisms of blood sugar fluctuations and cognitive dysfunction, in order to clarify the relationship between blood sugar fluctuations and cognitive dysfunction, and try to reduce blood sugar fluctuations and detect, intervene, and delay cognitive decline as early as possible.

Keywords

Blood Glucose Fluctuation, Cognitive Dysfunction, Abnormal Blood Glucose

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

2015年至2017年我国糖尿病患病率达到11.2%，糖尿病的知晓率36.5%，控制率仅有49.26% [1]。尽管糖尿病已经得到很大重视，糖尿病常识普及率不断提高，2015~2017年的患病率、知晓率和控制率表示我们依旧处于较低水平。同时，以应对压力样创伤、手术和节食等非糖尿病患者也有出现高血糖、低血糖现象的可能。患者数量的上升也促进了临床医生对异常血糖的处理水平，带来新的监测方法、治疗药物和方式。

近年来认知功能障碍得到了不少关注并发现了血糖异常波动与认知功能下降关系密切。临床医生发现患者临床上有意义的认知改变并做出有效干预，对减缓认知功能障碍的发生有着重要意义，但这往往需要对各项指标和临床症状变化的敏感性和洞察力。葡萄糖作为大脑基本能量的底物，当底物波动时，大脑功能必定会受到影响。近年来的研究也证明血糖波动可能增加患者认知功能下降的风险。那么，当异常血糖波动与认知功能障碍联系起来，当患者出现血糖异常波动时，联想认知功能可能下降的问题，去及时评估检查患者的认知功能，在可逆性下降时采取干预措施。这将会大大增加认知功能下降发现概率，减少不可逆性的认知功能障碍患病率。同时，当越来越多的学者研究证实血糖波动对认知功能的影响，临床医生在对异常血糖采取治疗措施时会更慎重地权衡利弊，在一定程度上减少认知功能障碍的发生，从而减少社会负担拯救更多家庭。所以，异常血糖波动与认知功能障碍的关系是个值得深入研究的课题。

2. 血糖波动定义及其测定方式

血糖波动是近年来糖尿病领域关注的热点，又称血糖漂移。血糖正常波动属于正常生理现象，但作

为异常病理现象的异常血糖波动往往对机体有损害。同时血糖波动分为急性血糖波动和长期血糖波动，长期血糖波动又称 HbA1c 变异，临床上血糖异常波动默认为急性血糖波动。脑功能正常运作的必要条件之一是有稳定而持续的血氧及血糖供给[2]，低血糖导致底物限制，进而影响线粒体功能[3]。高血糖导致大脑葡萄糖水平升高，众所周知，痴呆的危险因素包括高血糖，而且在非糖尿病患者中同样适用[4]。继高血糖和低血糖之后，血糖波动受到不少关注。血糖波动不仅存在于糖尿病人群，非糖尿病患者在应激条件下，比如压力样创伤、手术，血糖水平有很高的可能，这种情况下再给予降糖治疗，会出现血糖急剧下降发生异常血糖波动的现象。对于氧化应激的损害作用，急性血糖波动远远强于慢性持续高血糖。急性葡萄糖波动引起内皮细胞明显氧化应激和炎症反应，增加单核细胞与内皮细胞粘附，提高内皮细胞凋亡，导致严重心血管损伤[5][6]。

血糖波动指血糖水平在高峰和低谷之间变化的不稳定状态，拥有振幅和时间两种属性，故评价时两方面缺一不可，前者反应血糖偏移的程度，后者反应血糖变化的程度。临床中常用的指标有：葡萄糖标准差(standard deviation, SD)、变异系数(coefficient of variance, CV)、平均葡萄糖波动幅度(mean amplitude of glycemic excursion, MAGE)、日间血糖平均值绝对差(mean of daily difference, MODD)、平均血糖水平(mean blood glucose, MBG)。其中 MBG 评估日内血糖定性的精确系数，CV 因其计算简单并不受平均血糖水平影响常用于临床，是 CGM 共识中推荐为首选的指标。临床应用和实验中，往往采用持续葡萄糖监测(continuous glucose monitoring, CGM)技术监测，MAGE 的中位数为切点来分日内血糖波动大小，MODD 的中位数为切点来分日间血糖波动大小。但目前临床研究指标单一，上述指标大多数只反应血糖波动的程度，针对时间属性的指标甚少，当前临床所掌握的指标中缺乏对波动幅度和时间频率的中和参数[7]。GVP 是以 CGM 时间轨迹长度为基底出现的新指标来综合反应血糖波动的幅度和频率[8]。类似于 GVP，旅行距离和平均绝对葡萄糖值(MAG)变化是最近提出的血糖变异性指标。与其他指标相比，比如 CV、SD，行程距离、MAG 和 GVP 均能反映葡萄糖波动的幅度和频率，而这三个指标相比较，GVP 更易理解，在临床上也更易使用[9]。同时，以四分位数分析为基础，GVP 指标还能区分糖尿病患者和非糖尿病患者以及低、中、高血糖变异性的糖尿病患者[10]。这些反应血糖波动匮乏而片面的指标也从侧面反映了血糖变异性只得到了有限的关注，我们还缺乏计算简单可用于临床的综合参数，需要探索更多的有效工具。

3. 认知功能障碍定义及其评估方法

认知作为心理活动或过程，包括了感知、注意力、学习、记忆、思维和语言等。认知功能障碍是指高级智力加工过程中出现的异常，包括学习、记忆和批判性思维。但认知障碍是常见的，并常常不被发现[11]。作为神经老化退行性的过程，认知功能障碍可以转变为严重的形式。当认知功能逐渐下降，学习和记忆会出现严重障碍以及其他病理现象，也可以变成最严重的形式——痴呆。最常见的痴呆亚型是阿尔兹海默病，其次是血管性痴呆，路易氏体型失智症(dementia with lewy bodies, DLB)和额颞叶型失智症(frontal temporal dementia, FTD)。而轻型认知障碍是发生在痴呆之前的病理现象，大部分日常功能完好无损，但有客观证据表明其功能下降[12]。但随着人口老龄化加剧，认知功能障碍的发病率逐年升高，某种程度上增加了人们对此领域的关注度。随着评估工具、指标的不断丰富，对临床上有意义的认知改变的识别能力也在不断提升。

轻微认知障碍(mild cognitive impairment, MIC)是有在一个或多个认知领域存在适度损害的诊断，而痴呆症则是在一个或多个认知领域存在实质性损害的诊断，且这种损害已干扰日常活动的独立性[13]，但无论哪种病理状态的诊断都需要历史记录和客观评价。

3.1. 神经心理学评估

众所周知且学者们临床应用中最常见的是简易精神状态检查(mini-mental state examination, MMSE)、

蒙特利尔认知评估(montreal cognitive assessment, MOCA)等。MMSE 量表是可以对患者精神状态评价, 反应患者精神智力状态; MOCA 量表评价侧重于空间与执行能力、注意、命名、抽象思维、语言、定向力、计算力、记忆力等方面。对于执行能力往往采用斯特鲁普色词测试(stroop color word test)、连线测试(trail making test, TMT) b 型、画钟测试(clock drawing test, CDT); 对于注意力和专注力经常采用连线测试(trail making test, TMT) a 型或数字广度测试(digital span test, DST)。TMT-b 多用于 2 型糖尿病(type 2 diabetes mellitus, T2DM)患者参与的临床应用, 因其对 T2DM 患者认知功能减退的高敏感性[14]。

3.2. 影像学评估

MRI 扫描可获得功能性图像[15], 额颞叶型失智症(frontal temporal dementia, FTD)的临床亚型(行为和语言变异)在结构性 MRI 中显示的脑萎缩区域相呼应, 从而将路易氏体型失智症(dementia with lewy bodies, DLB)与 FTD 区分[16] [17]。与 MRI 相似原理, 氢质子磁共振波谱(1H-magnetic resonance spectroscopy, 1H-MRS)、弥散张量成像(diffusion tensor imaging, DTL)等新兴技术也逐渐用于认知功能障碍领域。脑白质疏松症(leukoaraiosis, LA)可以独立预测与认知相关的脑结构变化[18], 此前沿观点给了 MRI 应用于临床一大助力。同时, 结构磁共振成像(sMRI)、静息状态功能磁共振成像(rs-MRI)、脑血管反应性(CVR)、弥散张量成像(DLT)、磁共振波谱(MRS)等多模式成像技术已用于探讨 LA, 有望在认知功能障碍领域发挥更大作用。

4. 血糖异常波动对认知功能障碍的影响及可能机制

机体对环境的变化总能做出相应改变, 神经元的能量来源某些情况可以从乳酸、丙酮酸、酮体等物质上获得能量, 但无法否认葡萄糖是神经元的主要能量来源。一些基础研究发现脑内胰岛素抵抗所在的区域与认知功能障碍临床表现所在的区域一致[19], 这一发现也支持了葡萄糖对大脑运作占据重要地位这一理论。低血糖限制底物导致线粒体功能障碍, Kellar 等[20]的研究和 Bayne M 等[21]的研究结果所支持理论与该机制一致。高血糖是认知功能障碍的公认危险因素, 高浓度的葡萄糖通过线粒体中超氧化物自由基的过度产生氧化应激, 使氧化与抗氧化防御天平失衡, 引起炎症反应导致内皮细胞损伤[22] [23]。Xiang 等[24]的研究也得出脑内组织葡萄糖浓度升高与认知功能损伤具有较高的特异性, Kielstein 等[4]的研究结果也支持高血糖对认知功能损伤相关适用于没有糖尿病的人群。

振荡的葡萄糖水平能诱导更多的氧化应激, 对内皮细胞的损害更大, 不仅仅是过高的葡萄糖水平和过低的葡萄糖水平带来的伤害, 波动本身也是损伤, 包括自身幅度和频率[25] [26]。迄今最多理论支持的机制是葡萄糖波动与氧化应激、内皮功能障碍和炎症反应有关。氧化应激导致氧化与抗氧化严重失衡, 线粒体活性氧类(ROS)和超氧化物过量产生, 促进炎症反应的发生, 导致内皮细胞功能障碍, 对机体造成可逆或不可逆损害[27] [28] [29]。阻止或减缓血糖波动对认知功能损害的药物多基于此机制内各环节为切点, 但对于血糖异常波动对内皮细胞的影响却少有研究[9]。谷氨酸在“兴奋毒性”的过程中激发细胞死亡[30]是关于葡萄糖变化与认知功能关系最新的观点。作为中枢神经系统的关键细胞, 星型胶质细胞维持脑内有兴奋神经细胞作用的谷氨酸的稳态[30] [31]。但是, 关于血糖异常波动影响谷氨酸稳态, 损害认知功能的机制缺乏相关研究。

血糖异常波动与认知功能下降具有高度相关性, 但目前不确定血糖异常波动是认知功能障碍的危险因素且具体的作用机制未完全明确, 相关研究不够深入。未来需要更多的关注在血糖异常波动与认知功能障碍的病理机制上, 需要更多的前瞻性研究来验证, 以期为预防、治疗提供新的切入点。

5. 总结与展望

越来越多的实验证实血糖异常波动与认知功能障碍有着密切关系, 在未来, 控制血糖的重要性等同

于控制 HbA1c、空腹血糖、餐后血糖。目前关于异常血糖与认知功能下降关系的研究国内外重心仍在高血糖、低血糖、胰岛素等方面,对于血糖异常波动引起认知功能障碍的研究关注度不够,而且相关机制的证实主要聚集在体外细胞的实验上,缺少利用动物模型提供有力依据的研究。当前一些研究属横断面研究,无法证明血糖异常波动与认知功能障碍之间的因果关系,我们仍需要更多的纵向的、样本量大的研究。未来,我们仍需努力寻找关于对血糖波动时间属性更敏感的指标,寻找更客观评价更多方面的认知功能评价指标,寻找更多的血糖异常波动与认知功能下降因果的证据,为血糖波动影响认知功能提供有力支撑。在不远的未来,我们的降糖策略会得到优化,认知功能下降的患者更早地被发现,使更多异常血糖的患者受益。

参考文献

- [1] 中华医学会糖尿病学分会. 中国 2 型糖尿病防治指南(2020 年版) [J]. 中华糖尿病杂志, 2021, 13(4): 315-409.
- [2] 贾小佼, 辛晓琼. 血糖变异性和高血糖对急性缺血性脑卒中后认知功能障碍的影响[J]. 脑与神经疾病杂志, 2019, 27(9): 556-560.
- [3] Sünram-Lea, S.I. and Owen, L. (2017) The Impact of Diet-Based Glycaemic Response and Glucose Regulation on Cognition: Evidence across the Lifespan. *The Proceedings of the Nutrition Society*, **76**, 466-477. <https://doi.org/10.1017/S0029665117000829>
- [4] Kielstein, J.T. (2013) Glucose Levels and Risk of Dementia. *The New England Journal of Medicine*, **369**, 1863-1864. <https://doi.org/10.1056/NEJMc1311765>
- [5] Kuroda, M., Shinke, T., Sakaguchi, K., et al. (2015) Effect of Daily Glucose Fluctuation on Coronary Plaque Vulnerability in Patients Pre-Treated with Lipid-Lowering Therapy: A Prospective Observational Study. *JACC Cardiovascular Interventions*, **8**, 800-811. <https://doi.org/10.1016/j.jcin.2014.11.025>
- [6] Abdelzaher, L.A., Imaizumi, T., Suzuki, T., et al. (2016) Astaxanthin Alleviates Oxidative Stress Insults-Related Derangements in Human Vascular Endothelial Cells Exposed to Glucose Fluctuations. *Life Sciences*, **150**, 24-31. <https://doi.org/10.1016/j.lfs.2016.02.087>
- [7] Tsai, C.J., Hsieh, C.J., Tung, S.C., et al. (2012) Acute Blood Glucose Fluctuations Can Decrease Blood Glutathione and Adiponectin Levels in Patients with Type 2 Diabetes. *Diabetes Research and Clinical Practice*, **98**, 257-263. <https://doi.org/10.1016/j.diabres.2012.09.013>
- [8] Monnier, L., Colette, C. and Owens, D.R. (2018) The Application of Simple Metrics in the Assessment of Glycaemic Variability. *Diabetes & Metabolism*, **44**, 313-319. <https://doi.org/10.1016/j.diabet.2018.02.008>
- [9] Wu, N., Shen, H., Liu, H., et al. (2016) Acute Blood Glucose Fluctuation Enhances Rat Aorta Endothelial Cell Apoptosis, Oxidative Stress and Pro-Inflammatory Cytokine Expression *in Vivo*. *Cardiovascular Diabetology*, **15**, Article No. 109. <https://doi.org/10.1186/s12933-016-0427-0>
- [10] 倪佳英, 马晓静, 周健. 血糖波动异常与糖尿病并发症的研究进展[J]. 中华糖尿病杂志, 2022, 14(4): 388-392. <https://doi.org/10.3760/cma.j.cn115791-20210510-00262>
- [11] Peyser, T.A., Balo, A.K., Buckingham, B.A., et al. (2018) Glycemic Variability Percentage: A Novel Method for Assessing Glycemic Variability from Continuous Glucose Monitor Data. *Diabetes Technology & Therapeutics*, **20**, 6-16. <https://doi.org/10.1089/dia.2017.0187>
- [12] Tollitt, J., Odudu, A., Montaldi, D., et al. (2020) Cognitive Impairment in Patients with Moderate to Severe Chronic Kidney Disease: The Salford Kidney Cohort Study. *Clinical Kidney Journal*, **14**, 1639-1648. <https://doi.org/10.1093/ckj/sfaa178>
- [13] Ahern, E. and Semkowska, M. (2017) Cognitive Functioning in the First-Episode of Major Depressive Disorder: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Neuropsychology*, **31**, 52-72. <https://doi.org/10.1037/neu0000319>
- [14] Hugo, J. and Ganguli, M. (2014) Dementia and Cognitive Impairment: Epidemiology, Diagnosis, and Treatment. *Clinics in Geriatric Medicine*, **30**, 421-442. <https://doi.org/10.1016/j.cger.2014.04.001>
- [15] Biessels, G.J., Janssen, J., van den Berg, E., et al. (2018) Rationale and Design of the CAROLINA[®]—Cognition Substudy: A Randomised Controlled Trial on Cognitive Outcomes of Linagliptin versus Glimepiride in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus. *BMC Neurology*, **18**, Article No. 7. <https://doi.org/10.1186/s12883-018-1014-7>
- [16] Yang, X., Chen, Y., Zhang, W., et al. (2020) Association between Inflammatory Biomarkers and Cognitive Dysfunction Analyzed by MRI in Diabetes Patients. *Diabetes, Metabolic Syndrome and Obesity: Targets and Therapy*, **13**, 4059-4065. <https://doi.org/10.2147/DMSO.S271160>

- [17] Sheelakumari, R., Bineesh, C., Varghese, T., *et al.* (2020) Neuroanatomical Correlates of Apathy and Disinhibition in Behavioural Variant Frontotemporal Dementia. *Brain Imaging and Behavior*, **14**, 2004-2011. <https://doi.org/10.1007/s11682-019-00150-3>
- [18] Perri, R., Fadda, L., Caltagirone, C., *et al.* (2013) Word List and Story Recall Elicit Different Patterns of Memory Deficit in Patients with Alzheimer's Disease, Frontotemporal Dementia, Subcortical Ischemic Vascular Disease, and Lewy Body Dementia. *Journal of Alzheimer's Disease: JAD*, **37**, 99-107. <https://doi.org/10.3233/JAD-130347>
- [19] Yuan, J., Feng, L., Hu, W., *et al.* (2018) Use of Multimodal Magnetic Resonance Imaging Techniques to Explore Cognitive Impairment in Leukoaraiosis. *Medical Science Monitor: International Medical Journal of Experimental and Clinical Research*, **24**, 8910-8915. <https://doi.org/10.12659/MSM.912153>
- [20] Kellar, D. and Craft, S. (2020) Brain Insulin Resistance in Alzheimer's Disease and Related Disorders: Mechanisms and Therapeutic Approaches. *The Lancet. Neurology*, **19**, 758-766. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(20\)30231-3](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(20)30231-3)
- [21] Bayne, M., Alvarsson, A., Devarakonda, K., Li, R., Jimenez-Gonzalez, M., Garibay, D., *et al.* (2020) Repeated Hypoglycemia Remodels Neural Inputs and Disrupts Mitochondrial Function to Blunt Glucose-Inhibited GHRH Neuron Responsiveness. *JCI Insight*, **5**, e133488. <https://doi.org/10.1172/jci.insight.133488>
- [22] An, Y., Varma, V.R., Varma, S., Casanova, R., Dammer, E., Pletnikova, O., Chia, C.W., *et al.* (2018) Evidence for Brain Glucose Dysregulation in Alzheimer's Disease. *Alzheimer's & Dementia*, **14**, 318-329. <https://doi.org/10.1016/j.jalz.2017.09.011>
- [23] Malone, J.I. (2016) Diabetic Central Neuropathy: CNS Damage Related to Hyperglycemia. *Diabetes*, **65**, 355-357. <https://doi.org/10.2337/dbi15-0034>
- [24] Xiang, Q., Zhang, J., Li, C.Y., *et al.* (2015) Insulin Resistance-Induced Hyperglycemia Decreased the Activation of Akt/CREB in Hippocampus Neurons: Molecular Evidence for Mechanism of Diabetes-Induced Cognitive Dysfunction. *Neuropeptides*, **54**, 9-15. <https://doi.org/10.1016/j.npep.2015.08.009>
- [25] 曹永红, 刘燕, 汪运生, 等. 无症状低血糖及血糖波动对糖尿病心脏自主神经病变的影响[J]. 中华糖尿病杂志, 2022, 14(7): 684-689.
- [26] Zhang, W., Zhao, S., Li, Y., *et al.* (2013) Acute Blood Glucose Fluctuation Induces Myocardial Apoptosis through Oxidative Stress and Nuclear Factor- κ B Activation. *Cardiology*, **124**, 11-17. <https://doi.org/10.1159/000345436>
- [27] Monnier, L., Mas, E., Ginet, C., *et al.* (2006) Activation of Oxidative Stress by Acute Glucose Fluctuations Compared with Sustained Chronic Hyperglycemia in Patients with Type 2 Diabetes. *JAMA*, **295**, 1681-1687. <https://doi.org/10.1001/jama.295.14.1681>
- [28] Hsieh, C.F., Liu, C.K., Lee, C.T., *et al.* (2019) Acute Glucose Fluctuation Impacts Microglial Activity, Leading to Inflammatory Activation or Self-Degradation. *Scientific Reports*, **9**, Article No. 840. <https://doi.org/10.1038/s41598-018-37215-0>
- [29] Butterfield, D.A. and Halliwell, B. (2019) Oxidative Stress, Dysfunctional Glucose Metabolism and Alzheimer Disease. *Nature Reviews. Neuroscience*, **20**, 148-160. <https://doi.org/10.1038/s41583-019-0132-6>
- [30] Zhou, Y. and Danbolt, N.C. (2014) Glutamate as a Neurotransmitter in the Healthy Brain. *Journal of Neural Transmission (Vienna, Austria: 1996)*, **121**, 799-817. <https://doi.org/10.1007/s00702-014-1180-8>
- [31] Quincozes-Santos, A., Bobermin, L.D., de Souza, D.G., *et al.* (2013) Gliopreventive Effects of Guanosine against Glucose Deprivation *in Vitro*. *Purinergic Signalling*, **9**, 643-654. <https://doi.org/10.1007/s11302-013-9377-0>