

· 综述 ·

2 型糖尿病及口服降糖药与痴呆发生风险的关系

王志达 陈莉明

天津医科大学朱宪彝纪念医院、天津市内分泌研究所、国家卫生健康委激素与发育重点实验室、天津市代谢性疾病重点实验室 300134

通信作者:陈莉明, Email: xfx22081@vip.163.com

【摘要】 2 型糖尿病与老年痴呆的发生是密不可分的,而正确合理地使用口服降糖药(例如二甲双胍、噻唑烷二酮类、磺脲类、二肽基肽酶-4 抑制剂等)在治疗 2 型糖尿病的同时还可能有效降低患者将来罹患痴呆的风险,可为糖尿病的治疗提供新的思路 and 方向。

【关键词】 2 型糖尿病;痴呆;口服降糖药

DOI:10.3760/cma.j.cn121383-20210220-02044

Relationship between type 2 diabetes mellitus and oral hypoglycemic agents and the risk of dementia

Wang Zhida, Chen Liming. NHC Key Laboratory of Hormones and Development, Tianjin Key Laboratory of Metabolic Diseases, Chu Hsien-I Memorial Hospital & Tianjin Institute of Endocrinology, Tianjin Medical University, Tianjin 300134, China

Corresponding author: Chen Liming, Email: xfx22081@vip.163.com

【Abstract】 Type 2 diabetes mellitus is closely related to the development of dementia. Proper and reasonable use of oral anti-diabetic drugs (such as metformin, thiazolidinediones, sulfonylurea, dipeptidyl peptidase-4 inhibitors, etc.) in the treatment of type 2 diabetes mellitus may also effectively reduce the risk of dementia in the future, which can provide a new idea and directions for the treatment of diabetes.

【Keywords】 Type 2 diabetes mellitus; Dementia; Oral hypoglycemic agents

DOI:10.3760/cma.j.cn121383-20210220-02044

随着社会生产力的极速发展,人民生活水平的不断提高,医疗水平的日益完善以及人口老龄化趋势的不断加快,慢性疾病患者人数逐年增加。据国际糖尿病联盟估计,2019 年全球糖尿病患者约为 4.63 亿(患病率约为 9.3%)。到 2045 年,糖尿病患病人数将增加到约 7 亿(患病率约为 10.9%)^[1]。而最新的研究表明,我国糖尿病患病率高达 11.2%,全国估算糖尿病患者达到 1.26 亿^[2]。同时,据世界阿尔茨海默病协会报道,2018 年全世界约 5 000 万人患有痴呆,预计到 2050 年,这一数字将增加到 1.52 亿^[3]。由于这两种疾病都与年龄有关,所以在过去的几十年中,各种研究发现了这两种疾病之间的紧密联系。研究表明,胰岛素抵抗和缺乏可以与 β -淀粉样蛋白和 tau 蛋白磷酸化相互作用,导致痴呆的发生和发展。目前,我国糖尿病患者和痴呆患者人数都已高居世界首位,这使得寻找预防和降低

这些慢性病风险的方法刻不容缓。同时在已经患有 2 型糖尿病的人群中,密切关注糖尿病患者使用的抗糖尿病药物是否能对其将来发生痴呆的风险产生影响,则可有效提高糖尿病患者将来的生活质量。目前有关糖尿病患者使用不同的降糖药物对痴呆风险的影响结果尚不统一,故本文主要针对 2 型糖尿病患者及其使用的常见口服降糖药物与其后发生痴呆的风险关系进行简要概述。

1 2 型糖尿病与痴呆的关系

近 30 年来,有许多流行病学研究探讨了 2 型糖尿病与痴呆之间的关系。早在 21 世纪初,虽然一些文献没有发现 2 型糖尿病与痴呆之间的关系^[4],这可能是由于痴呆的诊断较为复杂造成早年间的痴呆检出率较低,所以可能低估了 2 型糖尿病与痴呆的关系。但近些年来,2 型糖尿病增加痴呆风险的关系越来越明确。已有文献报道,2 型糖尿病患者将

来发生痴呆的风险比非糖尿病对照高 1.6 倍^[5]。对于糖尿病与痴呆症亚型的分析, Cheng 等^[6]进行的一项包含 19 项研究(共 6 184 例糖尿病患者和 38 530 名非糖尿病者)的荟萃分析发现,与非糖尿病患者相比,糖尿病患者发生阿尔茨海默病相关痴呆的相对风险为 1.46,发生血管性痴呆的相对风险可达到 2.48。此外,一些与 2 型糖尿病相关的情况,例如肥胖、高胰岛素血症和代谢综合征等,也可能是导致痴呆发生的危险因素。目前,关于 2 型糖尿病与痴呆的病理学机制研究虽然尚未完全揭示,但已有研究表明两种疾病间有着相似的病理生理学机制,例如氧化应激、炎性反应、胰岛素抵抗和晚期糖基化终末产物的形成^[7]。因此,准确定义 2 型糖尿病在痴呆发展中的预防和治疗作用非常重要。

2 口服降糖药物与痴呆发生风险的关系

由于 2 型糖尿病与痴呆共同发生的可能性较大,并且考虑到暂时没有预防或延缓痴呆发生的药物,那么糖尿病药物的正确有效使用如果能降低糖尿病患者将来罹患痴呆的风险就显得尤为重要。已有研究显示,与非糖尿病者相比,使用口服降糖药物的糖尿病患者发生痴呆的风险虽然也有所增加,但是痴呆发生风险比不使用口服降糖药物的患者低^[8]。因此,总结分析各类口服降糖药物对糖尿病患者痴呆发生风险的关系可为以后糖尿病的治疗提供有利的方向。

2.1 二甲双胍 作为一线抗高血糖药物,二甲双胍是一种口服活性双胍,可通过抑制肝葡萄糖输出,增加胰岛素介导的葡萄糖处置,增加肠道葡萄糖的利用以及减少脂肪酸氧化来降低血糖水平,是目前使用最广泛的治疗糖尿病的药物。

一项来自悉尼的包括 1 037 名 70~90 岁无痴呆参与者的记忆与衰老研究发现,在糖尿病患者中,使用二甲双胍治疗的患者 6 年内发生痴呆的风险比不使用者降低 81% [危险比(HR) = 0.19, 95% 置信区间(CI): 0.04~0.85]^[9]。另一项来自中国台湾地区国民健康保险的研究也显示出,无论是使用非匹配队列(HR = 0.550, 95% CI : 0.508~0.596)还是匹配队列(HR = 0.707, 95% CI : 0.632~0.791)分析,使用二甲双胍的糖尿病患者在随访期间发生痴呆的风险都明显降低,特别是在使用二甲双胍超

过 2 年的患者中观察到的关联更为明显^[10]。不过,另一项来自英国通用实践研究数据库以阿尔茨海默病患者进行配对病例对照分析的研究却得到了不一致的结论^[11]。该研究结果显示,长期使用二甲双胍治疗的糖尿病患者罹患阿尔茨海默病的风险高于不使用者 [比值比(OR) = 1.71, 95% CI : 1.12~2.16]。目前看来,关于二甲双胍的使用对糖尿病患者的痴呆发生风险还存在一些争议,还需要更加深入的试验来探索二甲双胍治疗糖尿病患者与痴呆发生的关联。

2.2 噻唑烷二酮类 噻唑烷二酮可通过激活过氧化物酶体增殖物激活受体 γ 发挥作用,具有抗炎和增加胰岛素敏感性的作用,可降低和延迟神经变性的风险。罗格列酮由于心血管事件的高发生率而撤出市场,故本次综述排除了罗格列酮治疗糖尿病患者的痴呆发生风险的研究。

一项来自德国的包括 145 928 名参与者的大型观察性研究表明,与非糖尿病者相比,长期使用吡格列酮治疗的糖尿病者发生痴呆的风险降低了 47% (RR = 0.53, P < 0.029),而未使用吡格列酮治疗的糖尿病患者的痴呆风险增加了 23% (RR = 1.23, P < 0.001)^[12]。另外一项来自中国台湾地区国民健康保险的研究也发现,使用吡格列酮治疗的患者 5 年随访期间发生痴呆的风险比未使用者降低 23% (HR = 0.77, 95% CI : 0.62~0.96),而且这种关系在吡格列酮长期使用和高剂量使用者中更明显^[13]。此外,关于吡格列酮与其他口服糖尿病药物联合使用的研究也显示出其对痴呆的保护作用。Lu 等^[14]发现,在 65 岁以上糖尿病患者中,联合使用二甲双胍和吡格列酮的患者发生痴呆的风险明显低于使用二甲双胍和磺脲类的患者 (HR = 0.56, 95% CI : 0.34~0.93),但是痴呆的发生风险与联合使用二甲双胍和其他二线降糖药[如阿卡波糖、二肽基肽酶-4 (DPP-4)抑制剂]的患者相比并没有差别。不过, Cheng 等^[15]的研究却发现,使用噻唑烷二酮类药物治疗新发糖尿病患者与不使用该药物的患者相比,会增加痴呆的发生风险 (HR = 1.44, 95% CI : 1.12~1.86)。

2.3 磺脲类 磺脲类降糖药是使用较早的口服降糖药,主要通过刺激胰岛素分泌而发挥作用。一项

从丹麦国家糖尿病登记系统进行的巢式病例对照研究显示,磺脲类药物的使用与痴呆发生概率稍高有关($OR = 1.07, 95\% CI: 1.02 \sim 1.13$),但并未发现与痴呆发生风险的剂量反应关系^[16]。Hsu 等^[17]的分析显示,与不使用抗糖尿病药物的糖尿病患者相比,使用磺脲类药物的患者与痴呆的发生风险无关($HR = 0.85, 95\% CI: 0.71 \sim 1.01$),当磺脲类药物和二甲双胍共同使用时,可使 2 型糖尿病患者发生痴呆的风险降低 35% ($HR = 0.65, 95\% CI: 0.56 \sim 0.74$)。此外,一项来自韩国的 60 岁以上的老年队列研究显示,2 型糖尿病患者单独使用磺脲类药物会增加痴呆的发生风险($HR = 1.08, 95\% CI: 1.02 \sim 1.15$),但是与单独使用磺脲类药物的患者相比,磺脲类药物与其他抗糖尿病药物联合使用时会使痴呆的发生风险明显降低,尤其是与二甲双胍和 DPP-4 抑制剂三者联合使用时($HR = 0.37, 95\% CI: 0.33 \sim 0.42$)^[8]。

2.4 DPP-4 抑制剂 DPP-4 可以通过降解肠促胰岛素、胰高血糖素样肽和葡萄糖依赖的嗜胰岛素肽,刺激胰腺分泌胰岛素,从而降低血糖水平。目前,关于 DPP-4 抑制剂的临床前研究显示,其对动物模型的学习和记忆表现出有益的作用,而关于糖尿病患者使用 DPP-4 抑制剂对痴呆发生风险的人群研究较少。

Chen 等^[18]进行的来自中国台湾地区人群的纵向分析表示,全因痴呆的风险在使用 DPP-4 抑制剂治疗的糖尿病患者中显著降低($HR = 0.80, 95\% CI: 0.68 \sim 0.88$),这种风险降低的趋势在血管性痴呆中被观察到($HR = 0.58, 95\% CI: 0.40 \sim 0.68$),但是与阿尔茨海默病($HR = 0.89, 95\% CI: 0.71 \sim 1.27$)无关。另一项来自韩国的回顾性观察性队列研究显示,与使用磺脲类药物的 2 型糖尿病患者相比,使用 DPP-4 抑制剂可降低其发生阿尔茨海默病的风险($HR = 0.64, 95\% CI: 0.52 \sim 0.79$),但与血管性痴呆无关($HR = 0.66, 95\% CI: 0.38 \sim 1.14$)^[19]。

2.5 其他 同样来自中国台湾地区国民健康保险的研究发现,使用阿卡波糖(α -葡萄糖苷酶抑制剂的代表性药物)治疗新发糖尿病的患者与从未使用者相比,其发生痴呆的风险在全人群中无显著的降低($HR = 0.84, 95\% CI: 0.70 \sim 1.01$)^[20]。但是在考

虑性别进行分层分析后显示,阿卡波糖在男性患者中表现出中性作用,但在女性患者中则表现出保护作用($HR = 0.78, 95\% CI: 0.62 \sim 0.99$)。同时,该项研究还考虑了抗高血糖药物之间的联合作用,同时使用阿卡波糖、二甲双胍和吡格列酮 3 种药物的患者的痴呆风险可显著降低($HR = 0.41, 95\% CI: 0.18 \sim 0.93$)。另一项来自同一数据库的研究显示,在调整了潜在的危险因素和糖尿病确诊持续时间后,糖尿病患者无论是单独使用 α -葡萄糖苷酶抑制剂($HR = 0.71, 95\% CI: 0.18 \sim 2.89$)、非磺脲类胰岛素促分泌剂($HR = 1.33, 95\% CI: 0.64 \sim 2.75$),还是与其他口服降糖药物联合治疗与阿尔茨海默病的发生均不相关^[21]。

3 口服降糖药物与痴呆之间的机制

考虑到 2 型糖尿病和痴呆之间具有相似的病理生理机制,抗糖尿病药物通过改善高血糖、血脂异常、胰岛素抵抗和细胞代谢来控制糖尿病的同时也可对痴呆发挥一定的影响。例如,二甲双胍可以通过激活人神经干细胞中的腺苷酸活化蛋白激酶依赖通路;降低 β -分泌酶 1 的蛋白表达和活性,从而减少 β -分泌酶 1 的裂解产物和 β -淀粉样蛋白的产生;或者通过降低乙酰胆碱酯酶活性来减少乙酰胆碱(一种参与学习和记忆过程的神经递质)的降解,从而达到神经保护的作用^[22]。DPP-4 抑制剂可通过增加胰高血糖素样肽-1 的循环水平,从而在神经保护中起重要作用^[23]。此外,抗糖尿病药物的抗炎、抗氧化作用也在降低痴呆风险中起到有益效果。

综上所述,2 型糖尿病患者罹患痴呆的风险明显增加,虽然目前已有的关于 2 型糖尿病患者口服降血糖药物与痴呆发生风险的研究尚存在争议,但临床证据表明,大部分口服抗糖尿病药物(除单独使用磺脲类外),特别是两种及以上药物联合使用,可降低糖尿病患者发生痴呆的风险,但仍需要进一步深入的研究以探索之间的关联。因此,深入探讨 2 型糖尿病与老年痴呆的关系并积极寻求经济有效的预防及控制发病的方法具有重要的公共卫生学意义。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参 考 文 献

[1] Saeedi P, Petersohn I, Salpea P, et al. Global and regional diabe-

- tes prevalence estimates for 2019 and projections for 2030 and 2045; results from the International Diabetes Federation Diabetes Atlas, 9(th) edition [J]. *Diabetes Res Clin Pract*, 2019, 157: 107843. DOI: 10.1016/j.diabres.2019.107843.
- [2] Li Y, Teng D, Shi X, et al. Prevalence of diabetes recorded in mainland China using 2018 diagnostic criteria from the American Diabetes Association: national cross sectional study [J]. *BMJ*, 2020, 369: m997. DOI: 10.1136/bmj.m997.
- [3] World Alzheimer report 2018 [DB/OL]. London: Alzheimer's Disease International (API). 2018 [2021-02-20]. <https://www.alzint.org/resource/world-alzheimer-report-2018/>.
- [4] Akomolafe A, Beiser A, Meigs JB, et al. Diabetes mellitus and risk of developing Alzheimer disease: results from the Framingham Study [J]. *Arch Neurol*, 2006, 63(11): 1551-1555. DOI: 10.1001/archneur.63.11.1551.
- [5] Cukierman T, Gerstein HC, Williamson JD. Cognitive decline and dementia in diabetes--systematic overview of prospective observational studies [J]. *Diabetologia*, 2005, 48(12): 2460-2469. DOI: 10.1007/s00125-005-0023-4.
- [6] 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. DOI: 10.1111/j.1445-5994.2012.02758.x.
- [7] De Felice FG, Ferreira ST. Inflammation, defective insulin signaling, and mitochondrial dysfunction as common molecular denominators connecting type 2 diabetes to Alzheimer disease [J]. *Diabetes*, 2014, 63(7): 2262-2272. DOI: 10.2337/db13-1954.
- [8] Kim JY, Ku YS, Kim HJ, et al. Oral diabetes medication and risk of dementia in elderly patients with type 2 diabetes [J]. *Diabetes Res Clin Pract*, 2019, 154: 116-123. DOI: 10.1016/j.diabres.2019.07.004.
- [9] Samaras K, Makkar S, Crawford JD, et al. Metformin use is associated with slowed cognitive decline and reduced incident dementia in older adults with type 2 diabetes: the Sydney Memory and Ageing Study [J]. *Diabetes Care*, 2020, 43(11): 2691-2701. DOI: 10.2337/dc20-0892.
- [10] Chin-Hsiao T. Metformin and the risk of dementia in type 2 diabetes patients [J]. *Aging Dis*, 2019, 10(1): 37-48. DOI: 10.14336/AD.2017.1202.
- [11] Imfeld P, Bodmer M, Jick SS, et al. Metformin, other antidiabetic drugs, and risk of Alzheimer's disease: a population-based case-control study [J]. *J Am Geriatr Soc*, 2012, 60(5): 916-921. DOI: 10.1111/j.1532-5415.2012.03916.x.
- [12] Heneka MT, Fink A, Doblhammer G. Effect of pioglitazone medication on the incidence of dementia [J]. *Ann Neurol*, 2015, 78(2): 284-294. DOI: 10.1002/ana.24439.
- [13] Chou PS, Ho BL, Yang YH. Effects of pioglitazone on the incidence of dementia in patients with diabetes [J]. *J Diabetes Complications*, 2017, 31(6): 1053-1057. DOI: 10.1016/j.jdiacomp.2017.01.006.
- [14] Lu CH, Yang CY, Li CY, et al. Lower risk of dementia with pioglitazone, compared with other second-line treatments, in metformin-based dual therapy: a population-based longitudinal study [J]. *Diabetologia*, 2018, 61(3): 562-573. DOI: 10.1007/s00125-017-4499-5.
- [15] Cheng C, Lin CH, Tsai YW, et al. Type 2 diabetes and antidiabetic medications in relation to dementia diagnosis [J]. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*, 2014, 69(10): 1299-1305. DOI: 10.1093/gerona/glu073.
- [16] Wium-Andersen IK, Osler M, Jørgensen MB, et al. Antidiabetic medication and risk of dementia in patients with type 2 diabetes: a nested case-control study [J]. *Eur J Endocrinol*, 2019, 181(5): 499-507. DOI: 10.1530/EJE-19-0259.
- [17] Hsu CC, Wahlqvist ML, Lee MS, et al. Incidence of dementia is increased in type 2 diabetes and reduced by the use of sulfonylureas and metformin [J]. *J Alzheimers Dis*, 2011, 24(3): 485-493. DOI: 10.3233/JAD-2011-101524.
- [18] Chen KC, Chung CH, Lu CH, et al. Association between the use of dipeptidyl peptidase 4 inhibitors and the risk of dementia among patients with type 2 diabetes in Taiwan [J]. *J Clin Med*, 2020, 9(3): 660. DOI: 10.3390/jcm9030660.
- [19] Kim YG, Jeon JY, Kim HJ, et al. Risk of dementia in older patients with type 2 diabetes on dipeptidyl-peptidase IV inhibitors versus sulfonylureas: a real-world population-based cohort study [J]. *J Clin Med*, 2018, 8(1): 28. DOI: 10.3390/jcm8010028.
- [20] Tseng CH. Dementia risk in type 2 diabetes patients: acarbose use and its joint effects with metformin and pioglitazone [J]. *Aging Dis*, 2020, 11(3): 658-667. DOI: 10.14336/AD.2019.0621.
- [21] Huang CC, Chung CM, Leu HB, et al. Diabetes mellitus and the risk of Alzheimer's disease: a nationwide population-based study [J]. *PLoS One*, 2014, 9(1): e87095. DOI: 10.1371/journal.pone.0087095.
- [22] Markowicz-Piasecka M, Sikora J, Szydłowska A, et al. Metformin-a future therapy for neurodegenerative diseases: Theme: Drug discovery, development and delivery in Alzheimer's Disease guest editor; Davide Brambilla [J]. *Pharm Res*, 2017, 34(12): 2614-2627. DOI: 10.1007/s11095-017-2199-y.
- [23] Daniels D, Mietlicki-Baase EG. Glucagon-like peptide 1 in the brain: where is it coming from, where is it going? [J]. *Diabetes*, 2019, 68(1): 15-17. DOI: 10.2337/dbi18-0045.

(收稿日期: 2021-02-20)

(本文编辑: 刘欣)