

糖尿病與失智症之文獻回顧

林毅欣

臺安醫院 內科部內分泌暨新陳代謝科

摘 要

隨全球人口快速老化，老年化的社會面臨到糖尿病與失智症等許多慢性疾病與日俱增。糖尿病是失智症的危險因子，失智症可能是糖尿病的併發症。兩者交互影響著治療與預後。本篇文獻主要回顧，糖尿病導致認知功能障礙的可能機轉、抗糖尿病藥物對認知功能的影響、高齡失智糖尿病患者（大於 65 歲）的治療要點。目前已知短期使用抗糖尿病藥物可以改善糖尿病患者的認知功能下降，但對於長期使用、或是否嚴格控制血糖對認知功能，仍未有結論。部分抗糖尿病藥物似乎對改善或預防失智症是有幫助的，未來需要進一步大規模前瞻性的研究。然而糖尿病的治療需以病人為中心、個別化治療，而改善或預防失智症為其附加價值。尤其高齡患者特別要注意預防低血糖為治療首要目標，避免因過度積極治療而造成的低血糖，導致對認知功能的影響。

關鍵詞：失智症 (Dementia)
糖尿病 (Diabetes mellitus)
抗糖尿病藥物 (Antidiabetic medication)

前 言

隨全球人口快速老化，糖尿病與失智症人口與日俱增，根據行政院經濟建設委員會「中華民國 2012 年至 2060 年人口推計」¹，台灣在 2018 年進入高齡社會（65 歲人口大於 14%），預計 2026 年進入超高齡社會（65 歲人口大於 20%），老化速度是全球前三名。老年化的社會面臨到問題包括了失智症與糖尿病等許多慢性疾病。失智症的盛行率隨著年齡增加而遞增，台灣失智總人口在 2011 年時估算就已超過 19 萬人，其中失智症老人（65 歲以上）超過 17 萬人，預估到 2056 年失智人口將達 72 萬人²。依據台灣失智症協會 2011 至 2013 年的全國失智

症盛行率調查結果顯示，台灣老年失智症盛行率約 5%³。根據台灣健保資料庫 2000-2007 的統計資料有糖尿病比沒有糖尿病的人得到失智症機率約為 2.5 倍⁴。根據許多大型研究統計發現，除了認知功能障礙、失智症與糖尿病之盛行率隨年紀逐年上升，失智症可能是糖尿病的併發症，糖尿病是失智症的危險因子。糖尿病會增加失智症 70% 的機率，其中增加阿茲海默型失智 (Alzheimer's disease) 60% 血管型失智 (vascular dementia) 超過 100%^{5,6}。國外的 Sacramento Area Latino Study on Aging (SALSA) 研究印證了，對照正常人，糖尿病患有較高的認知功能喪失，而糖尿病藥物可能預防認知功能下降^{7,8}。此外，研究證實低血糖與失智症是雙

向關聯的，低血糖會增加失智症的機率，而失智的糖尿病患者較容易發生低血糖風險⁹⁻¹¹。許多研究正關注在降糖藥物除降低糖化血紅素之外，能否潛在性也對認知功能有好處。本篇文獻回顧討論的是，糖尿病導致認知功能障礙的可能機轉、抗糖尿病藥物對認知功能的影響、高齡失智糖尿病患者（大於 65 歲）的治療要點。

糖尿病導致失智症的致病機轉

糖尿病可能導致失智症的致病機轉分成五大類：高血糖、低血糖、胰島素阻抗、慢性發炎、與血糖波動（圖一）。

一、高血糖：臨床研究發現，不論有無糖尿病，高血糖可能導致失智症增加。高血糖致失智症的機轉可能來自於胰島素阻抗上升⁴⁵與血糖波動大導致腦部微小血管病變有相關^{18,46}。

二、低血糖：神經細胞主要依靠葡萄糖為能源，低血糖會造成大腦神經細胞受傷而認知功能下降，後續失智症發生^{47,48}。

三、胰島素阻抗：胰島素阻抗會減低大腦血糖的代謝與 beta 類澱粉沉積症，這特別是導致阿茲海默型失智的成因¹²⁻¹⁵。

四、慢性發炎：糖尿病患者身上存著慢性發炎物質，與大腦中血腦屏障 (blood-brain barrier) 通透率會改變，讓循環中發炎反應的細胞激素更容易滲透進入腦部，造成腦神經發炎，這也是導致阿茲海默症的重要致病機轉^{16,17}。

五、血糖波動 (glycemic variability)：特別值得注意的是血糖波動也是危險因子，較大的血糖波動易引起血管內氧化壓力上升，進而去破壞血管內皮細胞造成腦部微小血管病變，可能增加血管型失智症。氧化壓力與糖化終產物的上升也會導致腦部胰島素阻抗上升，引發 Tau 蛋白會過磷酸化 (hyper-phosphorylation)，失去穩定腦神經細胞的功能。氧化壓力與糖化終產物也會造成腦部 beta 類澱粉沉積。這兩項都是阿茲海默型失智症的致病機轉¹⁸。實證醫學上也的確看到血糖波動用 mean amplitude of glycemic excursions (MAGE) 來測量，MAGE 值越高，簡易智能量表 (Mini-mental state examination) 分數越低，兩者成高度相關¹⁹。

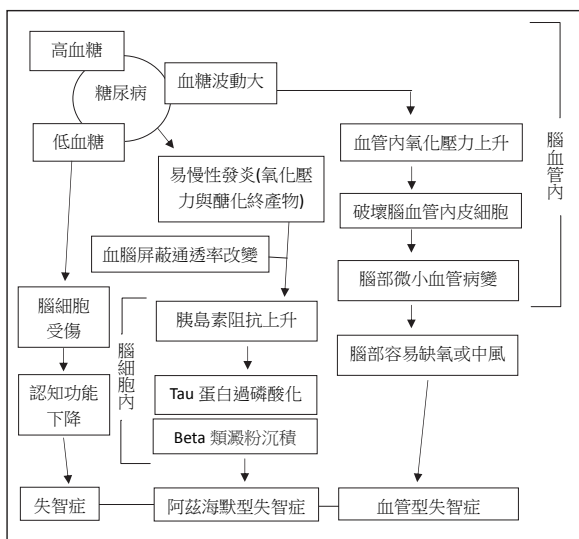
積極控制血糖與認知功能障礙

根據許多研究發現，糖尿病患者經適當的血糖控制可以短期改善認知功能下降²⁰⁻²³。但是如果是長期積極控制血糖就不一定有絕對的好處了，目前只有一個臨床試驗支持積極控制血糖可以避免認知功能下降²⁴，其餘的試驗發現積極控制對認知功能並沒有好處²⁵⁻²⁷，探討可能原因為目前這些研究的觀察期還是太短了（六年為最長）不足以說明認知功能的預後，其他藥物複雜的交互影響與發生低血糖的風險抵銷了血糖控制好好處。結論是糖尿病患者控制血糖可以短期改善認知功能的下降，但長期或是嚴格控制血糖就目前沒有定論。

抗糖尿病藥物對失智症的影響

目前市面上抗糖尿病藥物至少有九種，根據上述四大致病機轉與減少血糖波動，來選擇相關抗糖尿病藥物在適合的患者身上，或許可以減少失智症的發生率或是延緩失智症的進程，以下文獻回顧目前現階段的藥物研究。

一、注射型胰島素 (Insulin)：理論上胰島素注射可以彌補上述的致病機轉，但臨床上大型長期觀察性研究卻無法證實，反倒注射胰島素的組別被觀察到失智症發生率明顯提高 2-4 倍^{30,31}。推論的理由是注射胰島素的族群通常糖尿病患病時間較長、病情較嚴重且較有低血糖



圖一：糖尿病導致失智症的致病機轉。

風險，故使用胰島素與否無法成為影響失智症的絕對因子。

二、雙胍類藥物 (Biguanides, 如 metformin)：理論上雙胍類藥物可以改善胰島素阻抗，基礎研究上 metformin 可以通過血腦屏蔽對腦部有抗氧化抗發炎的功效，可以改善認知功能障礙³²。台灣健保資料庫的一篇 7 年觀察性研究發現，單用 metformin 的糖尿病患者可以下降平均 24% 失智症的機率，若是併用 sulfonylurea 的族群更可下降平均 35% 失智症的機率⁴。然而另一篇台灣健保資料庫 12 年觀察性研究有使用 metformin 的糖尿病患者是沒有使用的患者組發生失智症的 1.66 倍⁴⁹。同樣的，在一個 10 年大型的病例對照研究 (case control study)，也是看到使用 metformin 的族群增加失智症的機率³³。未來需要進一步前瞻性的研究。

三、噻唑烷二酮類藥物 (Thiazolidinediones, 如 pioglitazone 和 rosiglitazone)：此類藥物作用活化 peroxisome proliferator-activated receptor gamma (PPAR γ) 去抑制發炎後的基因表現與改善胰島素阻抗，學理上可以改善失智症。在一個大型的德國研究發現長期使用 pioglitazone 可以減少失智症的發生³⁴。在兩篇薈萃分析 (meta-analyses) 平均 6-18 個月的介入中發現，pioglitazone 可以改善失智症的表現，但 rosiglitazone 卻不行^{35,36}。

四、磺醯脲類 (Sulfonylureas)：此類藥物常用於刺激胰臟分泌胰島素，有較強的降血糖效果與低血糖的風險。台灣健保資料庫的一篇七年觀察性研究發現，糖尿病患者不論 sulfonylurea 單獨使用或是併用 metformin 可以下降 14-35% 失智症的機率⁴。另外在小型三十位糖尿病患者的研究發現，經 sulfonylurea 介入治療後，可以改善認知功能²⁰。值得注意的是高齡失智的糖尿病患者更容易罹患低血糖，所以建議要避免使用長效型 sulfonylurea 治療這群患者³⁷。

五、非磺醯脲類藥物 (Glinides)：此類藥物同樣也會刺激胰臟分泌胰島素，作用快速且效果短暫。相較於 sulfonylurea，有較低的低血糖風險。在一個小型研究中，與 sulfonylurea

(glibenclamide) 對照，glinide (repaglinide) 有較好的認知功能回復³⁸。

六、阿爾發葡萄糖苷酶抑制劑 (α -glucosidase inhibitors)：此類藥物可以延緩葡萄糖在腸內的吸收，對餐後血糖下降有不錯的效果，目前較少人類失智症相關研究發表，在一份台灣健保資料庫的回溯性統計資料，使用 α -glucosidase inhibitor (acarbose) 並無法減少失智症發生率³⁹。在一篇動物實驗研究上，acarbose 可以改善老鼠對空間的記憶與學習⁴⁰。

七、昇糖素類似肽衍生物 (Glucagon-like peptide-1 (GLP-1) analogs)：GLP-1 是由遠端迴腸及部分大腸所分泌的腸道荷爾蒙 (稱為腸泌素 (incretin))。食物會刺激腸道分泌 GLP-1，促進胰臟貝它細胞分泌胰島素與抑制阿爾發細胞分泌昇糖素，以控制血糖濃度。GLP-1 及其 analogs 可以通過血腦屏蔽作用在腦的 GLP-1 受器，進而改善胰島素的訊號傳遞，所以 GLP-1 及其 analogs 被認為有神經保護的效果⁴¹。目前小型臨床研究發現 GLP-1 analogs 可能可以延緩阿茲海默型失智症⁴²。

八、二肽基肽酶-4 抑制劑 (dipeptidyl-peptidase-4 (DPP-4) inhibitors)：GLP-1 在體內的半生期很短，很快就被 DPP-4 給分解，DPP-4 inhibitors 可以抑制 DPP-4 的活性，進而延長 GLP-1 的作用時間，以增加胰島素與減少昇糖素去控制血糖。DPP-4 inhibitors 相對來說有較少低血糖的風險，或許是這個原因，在與 sulfonylurea 的對照實驗中，DPP-4 inhibitor 的組別有較好的認知功能改善⁴³。

九、鈉-葡萄糖協同轉運蛋白 2 抑制劑 (Sodium-Glucose Cotransporter 2 Inhibitors)：此類藥物抑制腎小管糖份的再吸收，將糖尿病患者多餘的糖分經由尿液排出，可以減輕體重與改善胰島素阻抗⁴⁴，或許對失智症有好處，但目前仍未有相關的臨床研究發表。

高齡糖尿病患者 (大於 65 歲) 的治療要點

近幾年糖尿病治療指引的思維以病患為中心、個別化為主，尤其在治療高齡糖尿病患

前，建議一開始與每年利用簡易認知評估工具（如：Mini-Mental State Examination 與 Montreal Cognitive Assessment）盡早篩檢出高風險認知功能有障礙的族群²⁸。良好的血糖控制可以減緩認知功能的衰退，然而預防低血糖為治療首要標的，務必要避免因過度積極治療而造成的低血糖，明顯不利於認知功能¹⁰。高齡糖尿病患者血糖建議如下^{28,29}：

一、鮮少其他慢性疾病、無認知功能障礙者：建議控制糖化血紅素 (HbA1c) 小於 7.5%，空腹或餐前血糖 90-130 mg/dL，睡前血糖 90-150 mg/dL。

二、多重慢性疾病、輕中度認知功能障礙者：建議控制糖化血紅素 (HbA1c) 小於 8.0%，空腹或餐前血糖 90-150 mg/dL，睡前血糖 100-180 mg/dL。

三、嚴重且末期慢性疾病、中重度認知功能障礙者：建議控制糖化血紅素 (HbA1c) 小於 8.5%，空腹或餐前血糖 100-180 mg/dL，睡前血糖 110-200 mg/dL。

結 論

隨著社會的老化，日益增多的糖尿病與失智症相互間有密切的關係。高血糖、低血糖、胰島素阻抗、慢性發炎物質、以及血糖波動是導致失智症的致病機轉與危險因子。目前已知糖尿病患者控制血糖可以短期改善認知功能的下降，對於長期追蹤、或嚴格控制血糖還沒有定論。部分抗糖尿病藥物似乎對改善或預防失智症是有幫助的，但需要未來進一步大規模前瞻性的研究。臨床醫師必須意識到抗糖尿病藥物的核心價值是以病人為中心、個別化治療去改善血糖，而改善或預防失智症為其附加價值。尤其高齡患者特別要注意預防低血糖為治療首要目標，避免因過度積極治療而造成的低血糖，導致對認知功能的影響。

贊助與利益衝突

作者聲明本著作無接受任何贊助，亦無任何利益衝突。

參考文獻

1. 「中華民國 2012 年至 2060 年人口推計」 Adapted from http://iknow.stpi.narl.org.tw/Post/Files/policy/2012/policy_12_037_2.pdf
2. The Estimated Report on the Population of Dementia in Taiwan. Taiwan Alzheimer's Disease Association, 2012.
3. Sun Y, Lee HJ, Yang SC, et al. A Nationwide Survey of Mild Cognitive Impairment and Dementia, Including Very Mild Dementia, in Taiwan. PLoS ONE 2014; 9: e100303.
4. Hsu CC, Wahlqvist ML, Lee MS, Tsai HN. Incidence of dementia is increased in type 2 diabetes and reduced by the use of sulfonylureas and metformin. J Alzheimers Dis 2011; 24: 485-93.
5. Umegaki H. Type 2 diabetes as a risk factor for cognitive impairment: current insights. Clin Interv Aging 2014; 9: 1011-9.
6. Gudala K, Bansal D, Schifano F, et al. Diabetes mellitus and risk of dementia: A meta-analysis of prospective observational studies. J Diabetes Investig 2013; 4: 640-50.
7. Wu JH, Haan MN, Liang J, et al. Impact of antidiabetic medications on physical and cognitive functioning of older Mexican Americans with diabetes mellitus: a population-based cohort study. Ann Epidemiol 2003; 13: 369-76.
8. Geijselaers SL, Sep SJ, Stehouwer CD, et al. Glucose regulation, cognition, and brain MRI in type 2 diabetes: a systematic review. Lancet Diabetes Endocrinol 2015; 3: 75-89.
9. Haroon NN, Austin PC, Shah BR, et al. Risk of dementia in seniors with newly diagnosed diabetes: a population-based study. Diabetes Care 2015; 38: 1868-75.
10. Feinkohl I, Aung PP, Keller M, et al. Severe hypoglycemia and cognitive decline in older people with type 2 diabetes: the Edinburgh type 2 diabetes study. Type 2 Diabetes Study (ET2DS) Investigators. Diabetes Care 2014; 37: 507-15.
11. Yaffe K, Falvey CM, Hamilton N, et al. Association between hypoglycemia and dementia in a biracial cohort of older adults with diabetes mellitus. Health ABC Study. JAMA Intern Med 2013; 173: 1300-6.
12. Giuseppe Pandini, Vincenza Pace, Agata Copani, Sebastiano Squatrito, Danilo Milardi, Riccardo Vigneri. Insulin has multiple anti-amyloidogenic effects on human neuronal cells. Endocrinology 2013; 154: 375-87.
13. Biessels GJ, Reagan LP. Hippocampal insulin resistance and cognitive dysfunction. Nat Rev Neurosci 2015; 16: 660-71.
14. Pearson-Leary J, McNay EC. Intrahippocampal administration of amyloid-b(1-42) oligomers acutely impairs spatial working memory, insulin signaling, and hippocampal metabolism. J Alzheimers Dis 2012; 30: 413-22.
15. Zhao WQ, De Felice FG, Fernandez S, et al. Amyloid beta oligomers induce impairment of neuronal insulin receptors. FASEB J 2008; 22: 246-60.
16. Xu H, Barnes GT, Yang Q, et al. Chronic inflammation in fat plays a crucial role in the development of obesity-related insulin resistance. J Clin Invest 2003; 112: 1821-30.
17. Swardfager W, Lanctot K, Rothenburg L, et al. A meta-analysis of cytokines in Alzheimer's disease. Biol Psychiatry

- 2010; 68: 930-41.
18. Kaneto H, Kinoshita T, Shimoda M, Kaku K. The Presence of Dementia as one of Diabetic Complications: Hyperglycemia, Hypoglycemia and Glycemic Fluctuation are Associated with the Development of Dementia. *J Alzheimers Dis Parkinsonism* 2017; 7: 305.
 19. Rizzo MR, Marfella R, Barbieri M, et al. Relationships between daily acute glucose fluctuations and cognitive performance among aged type 2 diabetic patients. *Diabetes Care* 2010; 33: 2169-74.
 20. Gradman TJ, Laws A, Thompson LW, et al. Verbal learning and/or memory improves with glycemic control in older subjects with non-insulin-dependent diabetes mellitus. *J Am Geriatr Soc* 1993; 41: 1305-12.
 21. Meneilly GS, Cheung E, Tessier D, et al. The effect of improved glycemic control on cognitive functions in the elderly patient with diabetes. *J Gerontol* 1993; 48: M117-21.
 22. Naor M, Steingruber HJ, Westhoff K, et al. Cognitive function in elderly non-insulin-dependent diabetic patients before and after inpatient treatment for metabolic control. *J Diabetes Complicat* 1997; 11: 40-6.
 23. Hewer W, Mussell M, Rist F, et al. Short-term effects of improved glycemic control on cognitive function in patients with type 2 diabetes. *Gerontology* 2003; 49: 86-92.
 24. Luchsinger JA, Palmas W, Teresi JA, et al. Improved diabetes control in the elderly delays global cognitive decline. *J Nutr Health Aging* 2011; 15: 445-9.
 25. Koekkoek PS, Ruis C, van den Donk M, et al. Intensive multifactorial treatment and cognitive functioning in screen-detected type 2 diabetes—the ADDITION-Netherlands study: a cluster-randomized trial. *J Neurol Sci* 2012; 314: 71-7.
 26. Launer LJ, Miller ME, Williamson JD, et al. Effects of intensive glucose lowering on brain structure and function in people with type 2 diabetes (ACCORD MIND): a randomised open-label substudy. *ACCORD MIND investigators. Lancet Neurol* 2011; 10: 969-77.
 27. de Galan BE, Zoungas S, Chalmers J, et al. Cognitive function and risks of cardiovascular disease and hypoglycaemia in patients with type 2 diabetes: the action in diabetes and vascular disease: preterax and diamicron modified release controlled evaluation (ADVANCE) trial. *ADVANCE Collaborative Group. Diabetologia* 2009; 52: 2328-36.
 28. American Diabetes Association. 11. Older Adults: Standards of Medical Care in Diabetes-2018. *Diabetes Care* 2018; 41: S119-25.
 29. Kirkman MS, Briscoe VJ, Clark N, et al. Diabetes in older adults. *Diabetes Care* 2012; 35: 2650-64.
 30. Huang CC, Chung CM, Leu HB, et al. Diabetes mellitus and the risk of Alzheimer's disease: a nationwide population-based study. *PLoS One* 2014; 9: e87095.
 31. Ott A, Stolk RP, van Harskamp F, et al. Diabetes mellitus and the risk of dementia: the Rotterdam Study. *Neurology* 1999; 53: 1937-42.
 32. Łabuzek K, Suchy D, Gabryel B, et al. Quantification of metformin by the HPLC method in brain regions, cerebrospinal fluid and plasma of rats treated with lipopolysaccharide. *Pharmacol Rep* 2010; 62: 956-65.
 33. Imfeld P, Bodmer M, Jick SS, et al. Metformin, other anti-diabetic drugs, and risk of Alzheimer's disease: a population-based case-control study. *J Am Geriatr Soc* 2012; 60: 916-21.
 34. Heneka MT, Fink A, Doblhammer G. Effect of pioglitazone medication on the incidence of dementia. *Ann Neurol* 2015; 78: 284-94.
 35. Cheng H, Shang Y, Jiang L, et al. The peroxisome proliferators activated receptor-gamma agonists as therapeutics for the treatment of Alzheimer's disease and mild-to-moderate Alzheimer's disease: a meta-analysis. *Int J Neurosci* 2016; 126: 299-307.
 36. Liu J, Wang LN, Jia JP. Peroxisome proliferator-activated receptor-gamma agonists for Alzheimer's disease and amnesic mild cognitive impairment: a systematic review and meta-analysis. *Drugs Aging* 2015; 32: 57-65.
 37. Sinclair A, Dunning T, Rodriguez-Mañas L. Diabetes in older people: new insights and remaining challenges. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2015; 3: 275-85.
 38. Abbatecola AM, Rizzo MR, Barbieri M, et al. Postprandial plasma glucose excursions and cognitive functioning in aged type 2 diabetics. *Neurology* 2006; 67: 235-40.
 39. Cheng MH, Tang GJ, Lan TY. Acarbose Treatment and the Risk of Dementia in Type 2 Diabetic Patients: A Nationwide Cohort Study [Internet], 2016. Available from <http://hdl.handle.net/11296/twdu5g>
 40. Yan WW, Chen GH, Wang F, et al. Long-term acarbose administration alleviating the impairment of spatial learning and memory in the SAMP8 mice was associated with alleviated reduction of insulin system and acetylated H4K8. *Brain Res* 2015; 1603: 22-31.
 41. Hunter K, Holscher C. Drugs developed to treat diabetes, liraglutide and lixisenatide, cross the blood brain barrier and enhance neurogenesis. *BMC Neurosci* 2012; 23: 33.
 42. Gejl M, Gjedde A, Egefjord L, et al. In Alzheimer's Disease, 6-Month Treatment with GLP-1 Analog Prevents Decline of Brain Glucose Metabolism: Randomized, Placebo-Controlled, Double-Blind Clinical Trial. *Front Aging Neurosci* 2016; 8:108.
 43. Rizzo MR, Barbieri M, Boccardi V, et al. Dipeptidyl peptidase-4 inhibitors have protective effect on cognitive impairment in aged diabetic patients with mild cognitive impairment. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2014; 69: 1122-31.
 44. Scheen AJ, Paquot N. Metabolic effects of SGLT-2 inhibitors beyond increased glucosuria: a review of the clinical evidence. *Diabetes Metab* 2014; 40: S4-11.
 45. Strachan MW. RD Lawrence Lecture 2010: the brain as a target organ in Type 2 diabetes: exploring the links with cognitive impairment and dementia. *Diabet Med* 2011; 28: 141-7.
 46. Crane PK, Walker R, Hubbard RA, et al. Glucose levels and risk of dementia. *N Engl J Med* 2013; 369: 540-8.
 47. Bree AJ, Puente EC, Daphna-Iken D, et al. Diabetes increases brain damage caused by severe hypoglycemia. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2009; 297: E194-201.
 48. Sheen YJ, Sheu WH. Association between hypoglycemia and dementia in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Res Clin Pract* 2016; 116: 279-87.

49. Kuan YC, Huang KW, Lin CL, Hu CJ, Kao CH. Effects of metformin exposure on neurodegenerative diseases in elderly patients with type 2 diabetes mellitus. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2017; 79(Pt B): 77-83.

Diabetes Mellitus and Dementia : A Literature Review

Yi-Hsin Lin

*Division of Endocrinology and Metabolism, Department of Internal Medicine,
Taiwan Adventist Hospital*

As populations around the world are aging rapidly, patients with diabetes mellitus and dementia are increasing. It has been well known that diabetes mellitus (DM) is a risk factor for dementia, and dementia is one of the complications of DM. This review will discuss the mechanisms of cognitive impairment in diabetic patients, the effects of antidiabetic medications on cognition, and the crucial points of treatment for older (over the age of 65 years) diabetic patient with cognitive impairment. It is mostly important to prevent hypoglycemia to reduce the risk of cognitive decline. The optimal level of blood glucose lowering and the best selection of medications for the prevention of dementia should be explored in future studies. (*J Intern Med Taiwan* 2018; 29: 86-91)