



·论著·

胰岛素抵抗与2型糖尿病患者轻度认知障碍相关性探讨

李荣 (岳阳市二人民医院内分泌科 湖南岳阳)

摘要:目的 探讨胰岛素抵抗与2型糖尿病(T2DM)患者轻度认知障碍(MCI)的相关性。方法 采用蒙特利尔认知量表对234例患者认知功能进行测定,收集T2DM患者年龄、空腹血糖、空腹胰岛素、胰岛素抵抗指数、餐后2小时血糖、同型半胱氨酸、病程、是否服用二甲双胍、MoCA评分等相关指标分别进行单因素和多因素Logistic回归分析,筛选MCI的相关因素。结果 MoCA评分<26分的T2DM患者113例(MCI组),MoCA评分≥26分的T2DM患者121例(NCI组),T2DM患者MCI患病率为48%。单因素分析显示两组年龄、空腹血糖(mmol/L)、空腹胰岛素(mIU/L)、胰岛素抵抗指数、餐后2小时血糖(mmol/L)相比较,差异均有统计学意义($P < 0.05$);多因素logistic回归显示,年龄、胰岛素抵抗指数是MCI的影响因素;Person相关性分析发现年龄、胰岛素抵抗指数与MoCA量表评分呈正相关($r > 0, P < 0.05$)。结论 T2DM患者年龄高、胰岛素抵抗指数高可能是MCI的危险因素。

关键词:胰岛素抵抗 2型糖尿病 轻度认知功能障碍 相关性

中图分类号: R587.1 **文献标识码:** A **文章编号:** 1009-5187(2018)15-014-02

由于老龄化人口的增加以及生活方式的改变,其在全球范围内其发病率日益增高并将持续增长^[1]。阿尔茨海默病(Alzheimer's disease, AD)是一组原发性退行性脑变性疾病,其病因未明、发病机制尚未清楚。截至2050年,全世界将有2660万阿尔兹海默病患者,我国每年约约30万阿尔兹海默病患者^[2]。轻度认知障碍(Mild Cognitive Impairment, MCI)的患者其病理学上存在痴呆的早期病理学改变,但还没有达到痴呆的诊断标准,不过轻度认知障碍转化为痴呆的危险性很高^[3]。2型糖尿病(Type 2 diabetes mellitus, T2)是MCI和AD重要的独立危险因素^[4]。DM患者发生认知功能改变的风险较非糖尿病患者的1.2-1.5倍,发生痴呆的风险为非糖尿病患者的1.6倍,其发病机制尚未完全阐明。胰岛素对于维持脑正常功能具有重要作用。胰岛素在脑内除了普通的代谢功能,同时也是神经营养因子,对于神经元生存和生长具有明显的作用^[5]。胰岛素抵抗是指各种原因使胰岛素促进葡萄糖摄取和利用的效率下降,机体代偿性的分泌过多胰岛素产生高胰岛素血症,以维持血糖的稳定。研究表明^[6]胰岛素抵抗可能影响糖尿病患者的认知功能。本文旨在探讨胰岛素抵抗与2型糖尿病患者轻度认知障碍相关性,为防治糖尿病认知功能障碍提供新的简易预测血清指标和临床线索。

1 研究对象与方法

1.1 研究对象

2018.01-2018.07选取岳阳市某医院的T2DM患者234例。纳入标准:①听力、视力、发音正常;②符合中国2型糖尿病防治指南(2010年版)推荐的糖尿病诊断与分型标准;③同意参加本调查并签署知情同意书。排除标准:①阿尔茨海默病、脑外伤、精神分裂症、抑郁症;②精神发育迟滞;③盲、聋、哑植物人;④糖尿病酮症酸中毒,脑血管疾病,低血糖昏迷;⑤甲状腺功能减退及可能危险认知功能的其他严重躯体疾病;⑥酗酒或服用影响认知功能的药物;⑦拒绝参加本调查或中途退出者。

1.2 研究方法

1.2.1 认知功能评定:采用蒙特利尔认知评估量表(MoCA)进行评定。MoCA量表是一种对MCI进行快速筛查的评定工具,其应用较广,具有较好的敏感度和特异度^[7]。MoCA量表分别从交替连线测验、视空间与执行功能(立方体、钟表)、命名、记忆、注意、句子复述词语流畅性、抽象、延迟回忆和定向这11项检查内容对人的8个认知领域(包括注意与集中、执行功能、记忆、语言、视结构技能、抽象思维、计算和定向力)进行评估。MoCA评分总分30分,评分<26分为MCI(MCI组),评分≥26分为正常(NCI组)^[8]。

1.2.2 研究变量:采用问卷调查的形式,以收集体检结论

及统一询问方式对每个调查对象进行询问,包括年龄、空腹血糖、空腹胰岛素、胰岛素抵抗指数、餐后2小时血糖、同型半胱氨酸、病程、是否服用二甲双胍等,整理数据后进行分析。

1.3 统计学分析

应用SPSS 22.0软件进行统计学分析,计数资料采用 χ^2 检验,等级资料采用秩和检验,计量资料以($\bar{x} \pm s$)表示,采用t检验,影响因素分析采用多元logistic回归分析,相关性采用Person相关分析,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 T2DM患者MCI患病率

本研究纳入符合调查的T2DM患者250例,中途退出16例,实际有效研究对象234例,其中,MCI者113例(MCI组),认知功能正常者121例(NCI组),T2DM患者MCI患病率为48%。

2.2 MCI组和NCI组患者认知功能评分比较

T2DM患者MoCA评分为(18~30)分,平均评分为(25.340±2.923)分;其中MCI组平均评分为(22.810±2.025)分,NCI组平均评分为(27.690±1.079)分,两组评分比较,差异有统计学意义($t=23.220, P < 0.001$)。

2.3 MCI组和NCI组一般资料比较

两组年龄、空腹血糖(mmol/L)、空腹胰岛素(mIU/L)、胰岛素抵抗指数、餐后2小时血糖(mmol/L)比较,差异有统计学意义($P < 0.05$),两组性别、身高、体重、腰围、BMI、收缩压、舒张压、血红蛋白、HDL(mmol/L)、LDL(mmol/L)、同型半胱氨酸(umol/L)、病程(年)、是否服用二甲双胍等比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。(见表1)

2.4 MoCA量表评分与相关因素Logistic多元回归分析

以是否发生认知功能障碍为因变量(是为1,否为0),2组间比较差异有统计学意义的指标为自变量进行Logistic多元回归分析,结果显示年龄、胰岛素抵抗指数是MCI的危险因素,即年龄越高、胰岛素抵抗指数越高T2DM患者发生MCI的风险越高。(见表2)

2.5 T2DM患者影响因素与MoCA评分的相关性分析

将研究对象的MoCA量表评分与进入Logistic多元回归分析模型且有意义的变量行Person相关分析,发现年龄、胰岛素抵抗指数与MoCA量表评分呈正相关($r > 0, P < 0.05$)。(见表3)

表3: T2DM患者影响因素与MoCA评分的相关性分析

变量	r 值	P 值
年龄	0.387	0.000
胰岛素抵抗指数	0.398	0.000

3 讨论

3.1 年龄



表 1: 两组一般资料比较

	NCI 组	MCI 组	χ^2/t 值	P 值
年龄 (岁)	53.512±11.755	62.027±8.196	-6.385	0.000
性别	1.529±0.501	1.522±0.502	0.011	0.917
身高	1.597±0.087	1.601±0.087	-0.303	0.762
体重	61.599±11.947	61.429±11.808	0.109	0.913
腰围	80.926±12.103	81.615±10.797	-0.459	0.647
BMI	24.02±3.671	23.845±3.516	0.373	0.71
收缩压	139.017±21.091	138.389±21.067	0.227	0.82
舒张压	79.537±12.168	78.646±11.934	0.565	0.573
血红蛋白	128.645±20.048	127.173±21.471	0.542	0.588
空腹血糖 (mmol/L)	9.088±4.314	10.433±3.756	-2.535	0.012
空腹胰岛素 (mIU/L)	7.396±3.874	11.539±7.723	-5.238	0.000
胰岛素抵抗指数	2.887±1.874	5.221±3.369	-6.606	0.000
胰岛素抵抗分组	0.339±0.475	0.77±0.423	-7.311	0.000
餐后 2 小时血糖 (mmol/L)	15.616±9.729	19.413±18.58	-1.977	0.041
同型半胱氨酸 (umol/L)	9.823±3.685	10.499±4.756	-1.22	0.224
病程 (年)	6.971±5.056	7.112±5.814	-0.197	0.844
是否服用二甲双胍	0.686±0.466	0.779±0.417	2.558	0.110

表 2: MoCA 量表评分与相关因素 Logistic 多元回归分析

变量	β	BE	χ^2	P	OR	OR95%CI
年龄	0.097	0.021	21.243	0.000	1.102	1.057-1.148
胰岛素抵抗指数	0.471	0.100	22.171	0.000	1.601	1.316-1.948

本研究结果表明年龄是 T2DM 患者发生 MCI 的影响因素。高龄作为糖尿病患者合并轻度认知障碍的高危因素,已得到国内外众多研究所证实,Biessels^[9] 等对糖尿病患者年龄和认知功能减退关系的研究做了系统分析,得出了年龄是与 2 型糖尿病相关的认知功能下降的危险因素。生理性衰老主要表现为躯体器官的老化和功能渐进性降低和退化,其中神经系统老化的主要表现之一就是认知能力的下降。个体达到一定年龄阶段后,随着年龄的增长,多巴胺神经传递的效率减低,额叶纹状体系统的功能如记忆、语词学习、注意力、抽象思维等都会受到影响,从而导致认知能力的减退^[10]。

3.2 胰岛素抵抗

本研究结果显示 2 型糖尿病合并轻度认知障碍的患者其胰岛素抵抗程度要高于无认知功能障碍,这与郭连雨^[11] 等的研究一致。胰岛素抵抗与认知功能减退可能与下列机制有关:①胰岛素可以调节 β 淀粉样蛋白的释放以及清除。当胰岛素抵抗时, β 淀粉样蛋白 ($A\beta$) 生成增多, $A\beta$ 具有神经毒性,可以促进神经元的退行性变化。②胰岛素抵抗时可以导致 tau 蛋白过度磷酸化,继而微管解聚,神经纤维缠结,使神经细胞凋亡,导致认知障碍的发生^[12]。也就是说胰岛素抵抗与 β 淀粉样蛋白以及 tau 蛋白的累积密切相关,而 β 淀粉样蛋白是老年斑块的主要成分,tau 蛋白是神经元纤维缠结的主要成分。③海马和部分脑皮质存在高密度的胰岛素受体。当胰岛素抵抗时,胰岛素转运异常受体障碍或胰岛素受体后信号通路发生异常^[13],导致胰岛素功能障碍。继而影响脑内葡萄糖代谢以及神经的营养作用,使得脑组织出现了神经生理功能改变,老化加速,促进了认知障碍的发展。④胰岛素抵抗时,糖原合成酶的活性被抑制,体内糖原合成减少,血糖增高,糖毒性通过微血管病变使局部神经元受损。亦能通过氧化应激、AGEs 的蓄积等途径对脑组织产生直接毒性作用。

综上所述,年龄、胰岛素抵抗指数是 T2DM 患者 MCI 的危险因素。因此早期对 T2DM 患者进行认知功能评价,重视相关危险因素,针对相关影响因素及时进行有效的干预,对预防、延缓老年痴呆的发生具有重要意义。由于本研究样本量及患者分布范围具有一定的局限性,因此,数据可能存在一定的

偏移,有待于进一步大样本、大范围的研究。

参考文献

- [1] Wild S, Roglic G, Green A, et al. Global prevalence of diabetes: estimates for the year 2000 and projections for 2030[J]. Diabetes Care, 2004,27:1047-1053.
- [2] Brookmeyer R, Johnson E, Ziegler-Graham K, et al. Forecasting the global burden of Alzheimer's disease[J]. Alzheimer's and Dementia, 2007,3(3):186-191.
- [3] 吴林秀,刘春斌. 糖尿病并发轻度认知障碍患者综合护理干预的体会[J]. 中国医学创新, 2015,12(18):74-76.
- [4] Zemva J, Schubert M. Central insulin and insulin-like growth factor-1 signaling: implications for diabetes associated dementia. Curr Diabetes Rev. 2011 Sep;7(5):356-366.
- [5] 向慧,徐寒松,赵胜. 吡格列酮对 2 型糖尿病患者轻度认知功能障碍的影响及机制研究[J]. 中国现代医学杂志, 2011,21(20):2450-2452.
- [6] 郭连雨,刘艳,仇海燕,等. 2 型糖尿病合并轻度认知功能障碍的危险因素分析[J]. 天津医药, 2013,41(8):772-775.
- [7] 王晓楠,白小涓,王春雷. 老年 2 型糖尿病患者伴高同型半胱氨酸血症与轻度认知功能障碍的关系[J]. 中华老年心脑血管病杂志, 2013,5(5):485-487.
- [8] Nasreddine Z S, Phillips N A, Bédirian V, et al. The Montreal Cognitive Assessment, MoCA: a brief screening tool for mild cognitive impairment.[J]. Journal of the American Geriatrics Society, 2005, 53(4):695-699.
- [9] Biessels GJ, Staekenborg S, Brunner E, et al. Risk of dementia in diabetes mellitus: a systematic review[J]. Lancet Neuro, 2006,5:64-74.
- [10] 陶艳. 2 型糖尿病患者轻度认知功能障碍的调查研究及相关因素分析[D]. 南京中医药大学, 2013.
- [11] 郭连雨,刘艳,仇海燕,等. 2 型糖尿病合并轻度认知功能障碍的危险因素分析[J]. 天津医药, 2013,41(8):772-775.
- [12] 马玲. 从 Tau 蛋白过度磷酸化探讨 2 型糖尿病所致神经纤维化的机制[J]. 中国现代医学杂志, 2016(2):6-12.
- [13] 张伟,崔德芝. 2 型糖尿病合并认知障碍的影响因素及机制研究进展[J]. 中国老年保健医学, 2015,13(1):108-110.