

2 型糖尿病胰岛素抵抗与认知功能障碍关系研究

刘淑清¹⁾, 刘淑芬²⁾, 李兆桥³⁾

(1) 昆明医科大学第二附属医院老年病科, 云南 昆明 650101; 2) 烟台栖霞市人民医院, 山东 栖霞 265300; 3) 青岛即墨市中医院, 山东 即墨 266200)

[摘要] **目的** 探讨 2 型糖尿病胰岛素抵抗 (insulin-resistance, IR) 患者与认知功能的关系; 明确 IR 是否为认知功能障碍的危险因素. **方法** 对 106 例 2 型糖尿病患者进行认知功能问卷调查, 并选用胰岛素敏感指数 (insulin sensitivity index, ISI) 评价胰岛素抵抗. **结果** IR 患者组认知功能障碍发病率高, 且重型 IR 患者高于轻型 IR 患者、以血糖控制不良者为甚; 认知功能障碍患者组表现 IR 且空腹血糖胰岛素水平高 ($P < 0.01$), Logistic 回归分析显示腰围、体重指数 (BMI)、空腹胰岛素水平、促甲状腺激素 (TSH)、糖化血红蛋白 (HBA1C) 最终进入方程. **结论** IR 进一步加重了 2 型糖尿病患者的认知功能损害, 且 IR 空腹血糖胰岛素水平高; IR 影响认知功能的各个环节; 受教育程度与认知功能呈负相关; 腰围、BMI、TSH、IR、胰岛素水平、血糖与认知功能障碍呈正相关.

[关键词] 2 型糖尿病; 胰岛素抵抗; 认知功能障碍

[中图分类号] R587.1 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1003 - 4706 (2012) 05 - 0127 - 04

The Correlation between Type 2 Diabetes Insulin Resistance and Cognitive Dysfunction

LIU Shu - qing, LIU Shu - fen, LI Zhao - qiao

(1) Dept. of Geriatric Medicine, The 2nd Affiliated Hospital of Kunming Medical University, Kunming Yunnan 650101; 2) Shandong Yantai Qixia People's Hospital, Qixia Shandong 265300; 3) Shandong Qingdao Jimo Traditional Chinese Medicine Hospital, Jimo Shandong 266200, China)

[Abstract] **Objective** To explore the relationship between the patients with insulin resistance of type 2 diabetes (IR) and the cognitive function, and to learn whether IR is the independent risk factor for cognitive function. **Method** The questionnaire survey of cognitive function was taken in 106 patients with insulin resistance of type 2 diabetes, and the insulin resistance was evaluated with insulin sensitivity index (ISI). **Results** The group of patients with IR got a higher incidence of cognitive dysfunction, especially for the severe IR patients and the patients with poor control of blood sugar. The patients with cognitive dysfunction showed IR and high fasting blood insulin level ($P < 0.01$), and the waist circumference, body mass index (BMI), fasting insulin levels, TSH, glycated hemoglobin (HBA1C) were analysed by Logistic regression in the equation. **Conclusions** The cognitive dysfunction of patients with type 2 diabetes is worsened by IR, and the level fasting blood insulin of the patients is high. IR influences all aspects of cognitive function. The cognitive function has negative correlation with education degree and positive correlation with waist circumference, BMI, TSH, IR, insulin levels, and blood sugar.

[Key words] Diabetes mellitus type 2; Insulin resistance; Cognitive impairment

胰岛素不但具有内分泌功能, 还具有代谢的能力, 它不但对神经有调节作用, 还是神经内分泌分子, 对神经元生长和生存具有重要作用. IR 在多种疾病中广泛存在, 它可以通过各种机制改变脑组

织的神经生理功能, 加速大脑的老化, 在认知功能障碍的发生发展中起了重要作用. 笔者就 2 型糖尿病 IR 与认知功能之间的关系做一研究, 现报道如下.

[作者简介] 刘淑清 (1972~), 女, 山东栖霞市人, 在读硕士研究生, 主要从事胰岛素抵抗研究工作.

1 对象与方法

1.1 对象

昆明医科大学第二附属医院老年病科 106 例确诊为 2 型糖尿病的住院患者, 年龄 35~82 岁, 平均 (57.3 ± 11.15) 岁, 其中男 47 例, 女 59 例。入选标准: (1) 符合 1999 年 WHO 糖尿病的诊断及分类标准; (2) 无明显视觉、听觉障碍或语言交流困难、合作良好者; (3) 小学及以上文化程度且简易智能状态量表 (MMSE) 总分 ≥ 24 分。排除标准: (1) 2 周内有明显的抑郁或焦虑情绪; (2) 2 型糖尿病急性并发症或严重并发症, 慢性病急性发作期; (3) TSH > 4.2 mIU/L 或 ≤ 0.3 mIU/L; (4) 脑血管病史 (包括出血性和缺血性脑血管病); (5) 中枢系统疾病; (6) 严重低血糖以及糖尿病酮症酸中毒昏迷史; (7) 有心、肝、肾功能衰竭者。分组标准: 胰岛素敏感指数评价胰岛素抵抗程度, $ISI = \ln 1/FPG \times FINSE$ 。

1.2 方法

所有对象进行内科体检, 行空腹血糖 (FPG)、空腹胰岛素 (FINS)、HBA1C、血脂、TSH, 测血压、体重指数 (body mass index, BMI), 行头颅 CT 检查排除颅内器质性病变; 计算胰岛素敏感指数 (insulin sensitivity index, ISI), $ISI = \ln 1/FPG \times FINSE^{[1]}$, 用于评价胰岛素抵抗程度, ISI 值越低,

胰岛素抵抗越严重; 研究组 ISI 中位数为 -3.99, $ISI \leq -3.99$ 归入重型胰岛素抵抗组, $ISI > -3.99$ 病例归入轻型胰岛素抵抗组; HBA1C 反映了患者近 2~3 个月平均血糖水平, 采用国际糖尿病联盟 (IDF) 2002 年公布的亚太地区血糖化血红蛋白标准, ≥ 7.5% 为血糖控制不良, < 7.5% 为血糖控制良好。

所有调查对象采用统一调查表, 全部由笔者一人进行询问, 问卷内容包括患者的年龄、性别、文化程度, 并完成 MMSE、CMS、指向记忆、联想学习、图象自由回忆、无意义图形再认、人像特点联系记忆评分。

1.3 统计学处理

全部数据采用 SPSS 统计软件进行统计分析, 以 $\bar{x} \pm s$ 表示。计量资料比较采用独立样本 *t* 检验, 计数资料用 χ^2 检验, 各变量间相关分析采用直线相关、Logistic 回归分析, 计算优势比 (OR), 确定其危险程度, $P < 0.05$ 为有统计学意义。

2 结果

2.1 IR 组与非 IR 组一般情况比较

2 组年龄、性别、血压、血脂无统计学意义 ($P > 0.05$), 受教育程度、腰围、BMI、TSH, 有统计学差异 ($P < 0.05$), 见表 1、表 2。

表 1 IR 组与非 IR 组一般情况的比较 ($\bar{x} \pm s$)

Tab. 1 Comparison of general data between IR group and non IR group ($\bar{x} \pm s$)

组别	腰围 (cm)	体重指数 (BMI)	TSH (mIU/L)	年龄 (岁)	性别		受教育程度		
					男	女	小学	中学	大学
IR 组	95.31 ± 12.01**	28.12 ± 2.51*	2.81 ± 1.54*	65.30 ± 5.85	23	41	14	32	18
非 IR 组	83.45 ± 8.10	24.33 ± 2.12	2.86 ± 1.12	59.81 ± 11.11	19	23	7	27	8

与非 IR 组比较, * $P < 0.05$, ** $P < 0.01$ 。

表 2 IR 组与非 IR 组一般情况的比较 ($\bar{x} \pm s$)

Tab. 2 Comparison of general data between IR group and non IR group ($\bar{x} \pm s$)

组别	收缩压 (mmHg)	舒张压 (mmHg)	甘油三酯 (mmol/L)	总胆固醇 (mmol/L)
IR 组	135.3 ± 12.31	83.54 ± 7.59	2.71 ± 1.46	5.17 ± 1.35
非 IR 组	131.6 ± 20.81	80.59 ± 10.87	1.49 ± 0.91	4.67 ± 1.24

2.2 IR 组认知功能减退的发生率

胰岛素抵抗组认知功能损害 31 例 (48.4%), 非胰岛素抵抗组中认知功能损害 7 例 (16.7%),

值为 4.808, 两组认知功能损害发病率有统计学意义 ($P = 0.028$), 重型 IR 认知功能损害 21 例 (32.8%) 10 例 (15.6%), 值为 4.63, 2 组认知功

能损害发生率有统计学差异 ($P=0.031$)。2型糖尿病 IR 患者组 64 例, 其中血糖控制良好组 35 人 10 例认知功能损害 (28.5%), 血糖控制不良 29 人 14 例认知功能损害 (48.2%), 值为 4.248; 2 组认知功能损害发生率有统计学差 ($P=0.039$)。

2.3 胰岛素抵抗组认知功能损害与 NC 组的 FPG、FINS、ISI 比较

胰岛素抵抗伴认知功能损害的患者空腹胰岛素水平高于 NC 者, 胰岛素敏感指数低于 NC 者, 见表 3。

表 3 IR 组认知功能损害与 NC 的 FPG、FINS 和 ISI 比较 ($\bar{x} \pm s$)

Tab. 3 Comparison of FPG, FINS and ISI between IR group of cognitive impairment and NC group ($\bar{x} \pm s$)

组别	n	FPG (mmol/L)	FINS (pmol/L)	ISI
认知功能损害组	31	6.93 ± 2.88	17.56 ± 9.41**	-4.35 ± 0.94**
NC 组	75	6.27 ± 2.30	10.29 ± 6.19	-3.89 ± 0.82

与 NC 组比较, ** $P < 0.01$ 。

2.4 IR 组与非 IR 各认知功能量表评分比较

胰岛素抵抗组各认知功能量表得分 (MMSE、CMS、指向记忆、联想学习、图象自由回忆、意义图形再认、人像特点联系记忆评分) 均低于非胰岛素抵抗组, 见表 4。

2.5 影响认知功能的多因素分析

以腰围、年龄、BMI、受教育程度、ISI、糖化

血红蛋白、FINS、高血压病、高血脂症为自变量, 以是否有认知功能损害为因变量, 进行 Logistic 回归分析, 经过向后删除法: 拟然比量 (backward: LR), 删除协变量的概率标准为 0.10, 最终进入方程, 可见受教育程度高与认知功能呈负相关; 而腰围、BMI、TSH、胰岛素抵抗、胰岛素水平、血糖与认知功能成正相关, 见表 5。

表 4 IR 组与非 IR 组认知功能量表评分的比较 ($\bar{x} \pm s$)

Tab. 4 Comparison of cognitive function rating scale between IR group and non IR group ($\bar{x} \pm s$)

组别	MMSE	CMS (记忆量表总分)	指向 记忆	联想 记忆	图像自 由记忆	无意义图 形再认	人像特点 联想记忆
IR 组	26.65 ± 2.03**	78.79 ± 15.23**	13.57 ± 4.74*	8.64 ± 5.11**	12.70 ± 4.75*	12.83 ± 5.80*	15.22 ± 5.26*
非 IR 组	27.64 ± 1.30	86.70 ± 13.46	15.68 ± 4.87	11.24 ± 3.88	14.56 ± 5.27	15.30 ± 5.30	16.78 ± 4.19

与非 IR 组比较, * $P < 0.05$, ** $P < 0.01$ 。

表 5 Logistic 回归分析最终进入方程的变量

Tab. 5 Logistic regression analysis on the equation of the final variable

主要因素	回归系数	标准误	Wald	P	OR
受教育程度	-1.074	0.411	8.554	0.003	0.409
ISI	2.624	1.067	6.382	0.011	15.230
FINS	2.509	0.721	10.876	0.001	11.114
TSH	1.640	0.763	5.073	0.015	7.332
HBA1C	1.355	0.566	6.310	0.042	4.230
腰围	1.875	0.889	7.333	0.013	8.211
BMI	2.002	0.788	6.995	0.025	4.997
B	1.812	0.571	4.142	0.003	6.721

3 讨论

近年来 IR 在认知功能中的作用逐渐受到关注, 目前临床研究已证实 IR 可导致认知功能障碍, 而且 IR 常伴有高胰岛素血症。

IR 导致认知功能障碍是一个复杂病理生理过程, Eckel RH 等^[2]研究证实阿尔茨海默病 (AD) 与大脑的炎症密切相关, 而 IR 伴高胰岛素血症可导致致炎因子的增加, 并且对炎症反应的许多方面均有影响; Fishel 等^[3]研究 IR 和高胰岛素血症可

导致炎性标记物增加,可使中枢神经系统类花生酸(例如 F2-异前列烷)增加和去甲肾上腺素水平下降而加重炎症反应,从而增加 AD 的风险;高胰岛素血症是 2 型 DM 胰岛素抵抗的特征之一,IR 时通过胰岛信号调节系统和胰岛素降解酶作用,可引起神经系统退行性病变,从而引起认知功能的下降^[4]; Craft 教授通过葡萄糖和胰岛素作用分离实验发现,保持患者血糖不变,经胰岛素治疗的 AD 痴呆量表的评分成绩有明显提高^[5],表明认知功能障碍与胰岛素有相关性;Revean 等^[6]报道了血糖增高可以影响 2 型糖尿病患者的认知功能,降低患者的血糖水平后,其认知功能也随之改善,表明血糖水平与认知功能呈负相关;Muranyi 等^[7]发现,高血糖可以引起细胞线粒体功能障碍,使线粒体释放的细胞色素 c 进入细胞质增加,可进一步激活凋亡相关蛋白 caspase-23,从而引起神经细胞凋亡。

文化程度高是认知功能的保护因素 Lim 等^[8]研究发现,受教育程度低者比受教育程度高者容易发生认知功能损害;Jagust 等^[9]研究发现,腰围大者大脑颞叶内测海马体积明显缩小,海马萎缩可发生认知功能障碍;Bellow 等^[9]研究表明,有高血压病的老年患者认知功能下降是血压正常组的 1.5 倍;Liao 等^[11]研究表明收缩压每升高 1 个标准差,出现认知功能改变的 OR 升高 1.50;舒张压每升高 1 个标准差,出现认知功能改变的 OR 升高 1.35,表明血压与认知功能成正相关;Kivipeho 等^[13]的研究表明,中年时期血清胆固醇(CHO)升高(≥ 6.5 mmol/L)是认知功能减退的重要危险因素之一,同时高脂血症还可引起而血管发生粥样硬化,又是血管性痴呆(VD)的重要促发因素之一。Fernandez-Real 等^[12]研究发现正常范围内 TSH 值水平的增高可增加 IR,使血脂发生异常和血管内皮功能改变,从而对认知功能的减退起促进作用。

本研究显示:(1)认知功能障碍与 IR 及抵抗程度、腰围、BMI、TSH、血糖、胰岛素水平成正相关,与受教育程度呈负相关,与大量研究符合;(2)IR 可以影响认知功能的各个环节;(3)高血压、高脂血症最终未进入方程,可能与所选研究对象血脂数值高低及人选的样本量少有关。因此,本研究认为 IR 影响认知功能。

近年来,人们对 IR 与认知功能障碍之间关系的研究逐渐增多,且对相关领域的了解也越来越深。一旦合并痴呆,不仅患者生活质量下降,也给整个家庭和社会带来很大负担。因此,预防工作很重要,主要是针对引起认知功能障碍的各种

危险因素进行干预,以减小痴呆的发生率。

[参考文献]

- [1] 李光伟. 胰岛素抵抗评估及其临床应用[J]. 中华老年多器官疾病杂志,2004,3(1):11-12.
- [2] ECKEL R H,GRNDY S M,ZIMMET P Z. The metabolic syndrome[J]. Lancet,2005,365(4):1 415-1 428.
- [3] FISHEL M A,WATSON G S,MONTINE T J,et al. Hyperinsulinemia provokes synchronous increases in central inflammation and beta-amyloid in normal adults[J]. Arch Neurol,2005,62(5):1 539-1 544.
- [4] SCHUBERT M,GAUTAM D,SURJO D,et al. Role for neuron insulin resistance in neurodegenerative diseases [J]. Proc Natl Acad Sci USA,2004,101:3 100-3 105.
- [5] CRAFT S,ASTHANA S,NEWEOMER J W,et al. Enhancement of memory in alzheimer disease with insulin and somatostatin,but not glucose [J]. Arch Gen Psychiatry,1999,56(3):1 135-1 140.
- [6] REAVEN G M,THOMPSON L W,NAHUM D,et al. Relationship between hyperglycemia and cognitive function in older NIDDM patients [J]. Diabetes Care,1990,13(1):16-21.
- [7] MURANYI M,FUJIOKA M,HE Q P,et al. Diabetes activates cell death pathway after transient focal cerebral ischemia[J]. Diabetes,2003,52(2):481-486.
- [8] LIM J K,HWANG H S,CHO B M,et al. Multivariate analysis of risk factors of hematoma expansion in spontaneous intracerebral hemorrhage[J]. Surg Neurol,2008,69(1):40-45.
- [9] JAGUST W,HARVEY D,MUNGAS D,et al. Central obesity and the aging brain [J]. Arch Neurol,2005,62(10):1 545-1 548.
- [10] BELLEW K M,PIGEON J G,STANG P E,et al. Hypertension and the rate of cognitive decline in patients with dementia of the Alzheimer type [J]. Alzheimer Disease and Associated Disorders,2004,18(4):208-213.
- [11] LIAO D,COOPER L,CAI J,et al. Presence and severity of cerebral white matter lesions and hypertension,its treatment and its control the ARIC study.atherosclerosis risk in communities study [J]. Stroke,1996,27(12):2 262-2 267.
- [12] KIVIPILTO M,HELKALA E L, HANNINEN T,et al. Midlife vascular risk factors and late-life mild cognitive impairment:apopulation-based study [J]. Neurology,2001,56(3):1 683-1 689.
- [13] FERNANDEZ-REAL J M,LOPEZ BERMEJO A,CASTRO A,et al. Thyroid function is intrinsically linked to insulin sensitivity and endothelium-dependent vasodilation in healthy euthyroid subjects [J]. J Clin Endocrinol Metab,2006,91(9):3 337-3 343.

(2012-02-14 收稿)