

城市社区老年人胰岛素抵抗与认知障碍的相关性研究

解馨瑜, 何阳, 沈伟, 张薇薇, 葛余浩, 康冬梅

安徽医科大学附属医院老年医学科, 合肥 230001

[摘要] **目的** 探究城市社区老年人胰岛素抵抗与认知功能障碍的关系, 为老年人认知障碍的早期识别和防治提供新思路。**方法** 2019 年 1 月至 2022 年 7 月纳入合肥市某社区 60 岁及以上老年人群, 共 495 例, 记录受试者基本资料(包括性别、年龄、文化程度、身高、体重、体重指数、腰臀比等), 既往病史, 检测生化指标(包括血脂、空腹血糖、空腹胰岛素、糖化血红蛋白、25 羟维生素 D 等), 并行蒙特利尔认知评估量表(MoCA)评估认知功能水平, 根据 MoCA 评分将受试者分为认知障碍组(MC 组)与非认知障碍组(n-MC 组), 分析认知障碍发生的影响因素, 根据稳态模型胰岛素抵抗指数(HOMA-IR)评估胰岛素抵抗(IR)程度, 并以 HOMA-IR 值四分位法分为 4 组, 即 Q1: $\text{HOMA-IR} \leq 1.325$, Q2: $1.325 < \text{HOMA-IR} \leq 1.995$, Q3: $1.995 < \text{HOMA-IR} \leq 2.646$, Q4: $\text{HOMA-IR} > 2.646$, 比较 4 组患者认知障碍的患病率, 采用二元 logistic 回归分析胰岛素抵抗与认知障碍的关系。**结果** 与 n-MC 组相比, MC 组年龄更高、文化程度更低($P < 0.05$); 而 2 组间高血压史、糖尿病史、婚姻状况、工作状况比较, 差异无统计学意义($P > 0.05$); MC 组糖化血红蛋白、总胆固醇、HOMA-IR 水平更高, 而维生素 D 水平更低, 差异有统计学意义($P < 0.05$)。HOMA-IR 值的增高与认知功能障碍的发生呈正相关($P < 0.01$)。**结论** 胰岛素抵抗是城市社区老年人认知障碍发生的危险因素之一。

[关键词] 认知障碍; 胰岛素抵抗; 危险因素; 老年人

DOI: 10.3969/J.issn.1672-6790.2024.01.013

A study on the correlation between insulin resistance and cognitive impairment in elderly people in urban communities

Xie Xinyu, He Yang, Shen Wei, Zhang Weiwei, Ge Yuhao, Kang Dongmei

Department of Geriatrics, Anhui Provincial Hospital, Anhui Medical University, Hefei 230001, China

Corresponding author: Kang Dongmei, Email: kangdongmeikdm@163.com

[Abstract] **Objective** To explore the relationship between insulin resistance and cognitive dysfunction in the elderly in urban communities, and to provide new ideas for the early identification and prevention of cognitive dysfunction in the elderly. **Methods** From January 2019 to July 2022, a total of 495 elderly people aged 60 and above were included in a community in Hefei City. Basic data (including gender, age, educational level, height, weight, body mass index, waist-to-hip ratio, etc.), medical history, and biochemical indicators (including blood lipid, fasting blood glucose, fasting insulin, glycated hemoglobin, 25 hydroxyvitamin D, etc.) were recorded. Cognitive function level was assessed by the Montreal Cognitive Assessment (MoCA). Subjects were divided into a cognitive impairment group (MC group) and a non-MC group (non-MC group) according to MoCA score. Factors affecting the occurrence of cognitive impairment were analyzed, and insulin resistance (IR) level was assessed according to the homeostasis model Insulin resistance index (HOMA-IR), and divided into 4 groups by HOMA-IR quartile method, Q1: $\text{HOMA-IR} \leq 1.325$, Q2: $1.325 < \text{HOMA-IR} \leq 1.995$, Q3: $1.995 < \text{HOMA-IR} \leq 2.646$, Q4: $\text{HOMA-IR} > 2.646$, the prevalence of cognitive impairment in the four groups was compared, and the relationship between insulin resistance and cognitive impairment was analyzed by binary logistic regression. **Results** Compared with the n-MC group, the MC group was older and less educated ($P < 0.05$), but there was no significant difference in hypertension history, diabetes history, marital status, and working status between the two groups ($P > 0.05$). The levels of HbA1c, total cholesterol, and HOMA-IR in the MC group were higher, while the levels of vitamin D were lower, and the difference was statistically significant ($P < 0.05$). The increase

基金项目: 国家自然科学基金项目(82271617); 中国科学院战略性先导科技专项(B类)(XDB39040500); 安徽省科技厅重点研发项目(202004j07020012)

作者简介: 解馨瑜, 硕士研究生, Email: xxy190626@163.com

通信作者: 康冬梅, 主任医师, 教授, Email: kangdongmeikdm@163.com

in HOMA-IR value was positively correlated with the occurrence of cognitive dysfunction ($P < 0.01$). **Conclusion** Insulin resistance is a risk factor for cognitive impairment in elderly people in urban communities.

[**Keywords**] Cognition disorders; Insulin resistance; Risk factors; Aged

随着我国人口老龄化的发展,认知障碍(MC)和糖尿病等与老龄化相关的疾病带来的社会与经济负担显著增高^[1]。MC主要表现为认知、记忆力的丧失和行为改变可分为轻度认知障碍(MCI)和痴呆^[2]。2型糖尿病(T2DM)人群发生MC的风险比非T2DM人群明显升高^[3],胰岛素抵抗(IR)是糖尿病发生的病理基础。有研究提出IR与T2DM引起MC有关,但相关机制尚不完全明确,对于国内城市人群数据及人群中IR与MC发病风险的研究较少。因此,本研究探讨合肥市60岁及以上城市社区老年人群探讨IR与认知功能的关系,为城市社区老年人群MC的早期识别提供证据。

1 对象与方法

1.1 研究对象 本研究以2019年1月至2022年7月纳入中国科学院战略性先导B计划的合肥市社区老年人群为研究对象,纳入标准:年龄60岁及以上,生活基本自理,语言交流无明显障碍的社区人群,所有受试者均被告知研究过程中注意事项,并签署知情同意书。排除标准:合并严重基础疾病者,如严重的心脑血管疾病、进展期恶性肿瘤;精神及神经疾患不能与医生合作者;研究者认为不宜参加研究的其他情况。最终纳入符合条件者495例,其中男190例(38.4%),女305例(61.6%),年龄(67.5 ± 6.0)岁。本研究已通过中国科学技术大学附属第一医院(安徽省立医院)伦理委员会批准(编号:2019KY伦审第106号),所有被调查者均签署知情同意书。

1.2 研究方法

1.2.1 收集一般临床资料和生化指标 病史资料采集:受试者年龄、性别、文化程度、婚姻状况、工作状态、吸烟史、饮酒史、高血压史、高胆固醇血症史、糖尿病史等,测量身高、体重、腰围、臀围并计算腰臀比和体重指数(BMI)。实验室检查指标空腹血糖、空腹胰岛素、糖化血红蛋白(HbA1c)、三酰甘油、高密度脂蛋白胆固醇、低密度脂蛋白胆固醇、25羟维生素D水平。依据Matthews等1985年提出的HOMA模型^[4],利用空腹血糖(GLU)和空腹胰岛素(INS)值计算评估机体的胰岛素抵抗指数(HOMA-IR),计算公式为: $HOMA-IR = GLU \times INS / 22.5$ 。

1.2.2 认知功能评价 使用蒙特利尔认知评估量表(MoCA)评估受试者认知功能,其中包括视空间与执行功能、命名、注意力、重复句子、流畅性、抽象能力、延迟回忆、定向力,共30分^[5],MoCA评分受到教育程度影响,依据受试者的教育程度制定划界分为文盲及小学<18分,初中<22分,高中<24分,大学及以上文化程度<26分,低于划界分为认知障碍^[6]。

1.2.3 分组 根据MoCA评分并经文化程度校正后将受试者分为认知障碍组(MC组)与非认知障碍组(n-MC组)。根据受试者的HOMA-IR水平四分位数分为4组,Q1:HOMA-IR ≤ 1.325 2,Q2: $1.325 < HOMA-IR \leq 1.995$ 8,Q3: $1.995 < HOMA-IR \leq 2.646$ 5,Q4:HOMA-IR > 2.646 5。

1.3 统计学方法 采用SPSS 27.0统计学软件分析数据,计数资料采用例数与百分比表示,行 χ^2 检验;正态分布的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,采用独立样本 t 检验;非正态分布的计量资料以 $M(P_{25}, P_{75})$ 表示,采用Mann-Whitney非参数检验进行分析。采用单因素和多因素logistic回归模型评估HOMA-IR与MC发生之间的关系。使用受试者特征曲线下面积(AUC)来评估HOMA-IR在诊断MC的能力。

2 结果

2.1 一般临床资料和生化指标情况 与n-MC组相比,MC组年龄更大、文化程度更低($P < 0.05$);2组间高血压史、糖尿病史、婚姻状况、工作状态比较,差异无统计学意义($P > 0.05$);与n-MC组相比,MC组HbA1c、总胆固醇、HOMA-IR水平更高,25羟维生素D水平更低,差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表1。

2.2 HOMA-IR与认知功能状态的相关性 未调整任何协变量时,Q4与Q1、Q2、Q3的OR值(95%CI)分别为3.96(2.28~7.04)、1(参考)、1.24(0.75~2.04)、1.30(0.79~2.14);Q4组与Q1组值比较,差异有统计学意义。模型2中Q4与Q1、Q2、Q3的OR值(95%CI)分别为3.86(2.20~6.95)、1(参考)、1.12(0.67~1.88)、1.29(0.77~2.17);Q4与Q1组比较,差异有统计学意义。模型3中Q4与Q1、Q2、Q3的OR值(95%CI)分别为4.68(2.56~

8.80)、1(参考)、1.17(0.69~1.98)、1.44(0.85~2.45);Q4 与 Q1 组比较,差异有统计学意义。

当将 HOMA-IR 作为连续变量进行分析时,每增加 1 个单位,模型 1、2、3 的 OR 值(95% CI)分别为 1.41(1.19~1.69)、1.40(1.18~1.69)、1.47(1.23~1.80),*P* 值均<0.01;HOMA-IR 水平与 MC 的发生呈正相关,随着 HOMA-IR 的增高,MC 的发生增加,认知水平下降,见表 2。

表 1 2 组受试者一般临床资料和生化指标

项目	MC 组(299 例)	n-MC 组(196 例)	<i>t</i> 、 <i>Z</i> 或 χ^2 值	<i>P</i> 值
年龄($\bar{x} \pm s$, 岁)	68.2 ± 6.1	66.4 ± 5.5	0.267	0.001
BMI[<i>M</i> (<i>P</i> ₂₅ , <i>P</i> ₇₅), kg/m ²]	23.4(21.5, 26.0)	23.9(22.1, 25.4)	-5.359	0.360
性别[例(%)]			0.210	0.960
男	114(38.1)	76(38.8)		
女	185(61.9)	120(61.2)		
受教育程度[例(%)]			9.325	0.025
大学及以上	62(20.7)	36(18.4)		
高中	93(31.1)	79(40.3)		
初中	70(23.4)	52(26.5)		
文盲及小学	74(24.7)	29(14.8)		
婚姻状况[例(%)]			0.398	0.627
非在婚	36(12.0)	20(10.2)		
在婚	263(88.0)	176(89.8)		
工作状态[例(%)]			0.005	1.000
无工作	228(76.3)	150(76.5)		
有工作	71(23.7)	46(23.5)		
吸烟[例(%)]			0.471	0.567
否	241(80.6)	153(78.1)		
是	58(19.4)	43(21.9)		
饮酒[例(%)]			0.390	0.606
否	233(77.9)	148(75.5)		
是	66(22.1)	48(24.5)		
高血压[例(%)]			0.320	0.639
否	194(64.9)	132(67.3)		
是	105(35.1)	64(32.7)		
高胆固醇血症[例(%)]			1.824	0.216
否	241(80.6)	148(75.5)		
是	58(19.4)	48(24.5)		
糖尿病[例(%)]			<0.001	1.000
否	264(88.3)	173(88.3)		
是	35(11.7)	23(11.7)		
腰臀比[<i>M</i> (<i>P</i> ₂₅ , <i>P</i> ₇₅)]	0.89(0.85, 0.94)	0.89(0.84, 0.94)	-4.450	0.304
低密度脂蛋白胆固醇[<i>M</i> (<i>P</i> ₂₅ , <i>P</i> ₇₅), mmol/L]	3.12(2.50, 3.69)	3.20(2.53, 3.80)	-0.355	0.359
总胆固醇[<i>M</i> (<i>P</i> ₂₅ , <i>P</i> ₇₅), mmol/L]	4.99(4.42, 5.66)	5.27(4.60, 5.82)	-1.294	0.050
三酰甘油[<i>M</i> (<i>P</i> ₂₅ , <i>P</i> ₇₅), mmol/L]	1.36(1.02, 1.85)	1.31(1.04, 1.91)	-4.237	0.849
糖化血红蛋白[<i>M</i> (<i>P</i> ₂₅ , <i>P</i> ₇₅), %]	5.90(5.60, 6.20)	5.80(5.57, 6.12)	-5.000	0.034
25 羟维生素 D[<i>M</i> (<i>P</i> ₂₅ , <i>P</i> ₇₅), μg/L]	26.6(19.9, 33.8)	25.3(20.5, 31.1)	-1.933	0.213
HOMA-IR[<i>M</i> (<i>P</i> ₂₅ , <i>P</i> ₇₅)]	2.18(1.41, 2.89)	1.78(1.21, 2.38)	-16.451	<0.001

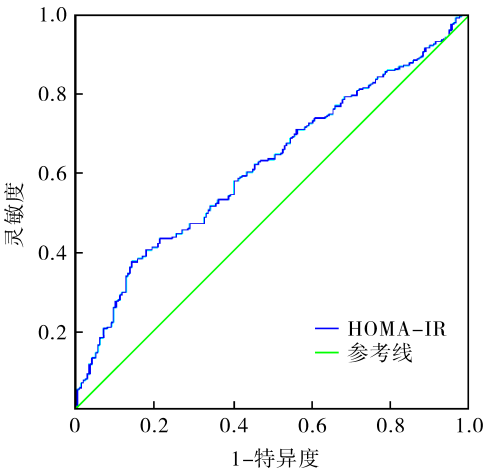
注: BMI 为体重指数; HOMA-IR 为胰岛素抵抗指数。

表 2 HOMA-IR 与认知功能状态的相关性

HOMA-IR	模型 1[OR 值(95% CI)]	P 值	模型 2[OR 值(95% CI)]	P 值	模型 3[OR 值(95% CI)]	P 值
每增加 1 个单位	1.41(1.19~1.69)	<0.001	1.40(1.18~1.69)	<0.001	1.47(1.23~1.80)	<0.001
四分位数组						
Q1	1(参考)		1(参考)		1(参考)	
Q2	1.24(0.75~2.04)	0.41	1.12(0.67~1.88)	0.67	1.17(0.69~1.98)	0.56
Q3	1.30(0.79~2.14)	0.31	1.29(0.77~2.17)	0.33	1.44(0.85~2.45)	0.17
Q4	3.96(2.28~7.04)	<0.001	3.86(2.20~6.95)	<0.001	4.68(2.56~8.80)	<0.001
趋势检验	<0.001		<0.001		<0.001	

注:HOMA-IR 为胰岛素抵抗指数;模型 1 未调整任何协变量;模型 2 调整年龄、体重指数、性别、文化程度、婚姻状态、工作状态、吸烟和饮酒;模型 3 在模型 2 的基础上调整高血压、高胆固醇血症和糖尿病。

2.3 HOMA-IR 在诊断认知障碍中的作用 将 HOMA-IR 作为认知障碍的诊断标准时, AUC 为 0.62, 95% CI 为 0.57~0.67, 诊断切点值为 0.64 (敏感度为 0.860、特异度为 0.385), 见图 1。



注:HOMA-IR 为胰岛素抵抗指数。

图 1 HOMA-IR 诊断认知障碍 ROC 曲线

3 讨论

MC 严重影响人们生活, 研究认为 MC 的发生与年龄、教育程度、高血压等相关^[7-8]。本研究采用 MoCA 评估受试者认知水平^[6], 发现在合肥市社区老年人群中, MC 组人群年龄更大, 文化水平更低。2 组间高血压史、糖尿病史、高胆固醇史、婚姻状况、工作状况、吸烟史、饮酒史等比较, 差异无统计学意义($P>0.05$), 这与 Jia 等^[9] 研究结果一致。研究^[10] 认为高血压与认知障碍相关, 但也有研究^[11] 提出这一作用在老年时期并不明显。研究^[12] 发现婚姻对于老年人群的认知功能具有保护作用。本研究人群婚姻状况、工作状况、吸烟史、饮酒史等并未

发现明显差异, 这可能与本研究纳入受试者性别比失衡有一定的关系, 预期寿命不断增加和女性存活优势导致我国老年人口高龄化、女性化趋势明显^[13]。

MC 组 25 羟维生素 D 水平较低、总胆固醇水平较高, 目前 25 羟维生素 D 与 MC 的研究结果不尽相同。有研究^[14] 显示, 25 羟维生素 D 水平与 MC 并无明显相关性, 而有研究显示补充维生素 D 对于老年认知功能具有改善作用^[15], 维生素 D 通过减少 A β 淀粉样沉积而改善认知功能^[16]。

研究^[17] 认为随 HbA1c 水平增高, 认知水平下降; 也有研究^[18-19] 发现在老年人中 HbA1c 水平增高可改善认知。本研究显示 HbA1c 水平与认知障碍的发生具有相关性, 同时发现 HOMA-IR 与 MC 的发生呈正相关, HOMA-IR 最高人群发生 MC 风险明显增加, 这与 Abbasi 等^[20] 研究一致, HOMA-IR 在诊断 MC 中也具有一定的临床价值。大脑中胰岛素受体主要表达在与认知密切相关的区域^[21], 外周胰岛素抵抗可能也会扰乱脑胰岛素活性^[22], β -分泌酶 (BACE1) 在导致 MC 最主要的疾病——AD 发生中起着重要的作用, 它通过异常剪切产生 A β 前体蛋白, 从而促进 AD 的发生。有研究^[23-25] 发现胰岛素受体是 BACE1 的底物之一, 其正是 IR 发生的重要受体, 本组前期研究发现 BACE1 蛋白浓度以及对胰岛素受体切割的活性在 T2DM 人群中异常升高, 提示 BACE1 可能是连接 T2DM 及认知障碍的重要风险因子^[25]。

IR 在城市社区老年人群中与 MC 的发生具有相关性, 并且 HOMA-IR 对 MC 有一定的诊断价值, 是城市社区老年人 MC 发生的危险因素, 这提示早期识别与改善 IR 对延缓 MC 的发生发展及改善老

年人的生活质量具有重要意义。

参 考 文 献

- [1] 郭立新. 糖尿病的流行态势和应对策略[J]. 中国临床保健杂志, 2020, 23(4): 433-436.
- [2] 张静雅, 郑一苇, 王青, 等. 肌少症与认知障碍的相关性研究进展[J]. 中国临床保健杂志, 2022, 25(5): 600-604.
- [3] LYU F, WU D, WEI C, et al. Vascular cognitive impairment and dementia in type 2 diabetes mellitus: an overview[J]. Life Sci, 2020, 254: 117771.
- [4] MATTHEWS D R, HOSKER J P, RUDENSKI A S, et al. Homeostasis model assessment: insulin resistance and beta-cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man[J]. Diabetologia, 1985, 28(7): 412-419.
- [5] NASREDDINE Z S, PHILLIPS N A, BEDIRIAN V, et al. The Montreal Cognitive Assessment, MoCA: a brief screening tool for mild cognitive impairment[J]. J Am Geriatr Soc, 2005, 53(4): 695-699.
- [6] 李阳, 李小凤, 金茜, 等. 蒙特利尔认知评估量表在重庆社区中老年人群中的应用研究[J]. 中国实用内科杂志, 2015, 35(6): 515-518.
- [7] SCHELTENS P, DE STROOPER B, KIVIPELTO M, et al. Alzheimer's disease[J]. Lancet, 2021, 397(10284): 1577-1590.
- [8] LIVINGSTON G, HUNTLEY J, SOMMERLAD A, et al. Dementia prevention, intervention, and care: 2020 report of the Lancet Commission[J]. Lancet, 2020, 396(10248): 413-446.
- [9] JIA L, DU Y, CHU L, et al. Prevalence, risk factors, and management of dementia and mild cognitive impairment in adults aged 60 years or older in China: a cross-sectional study[J/OL]. Lancet Public Health, 2020, 5(12): e661-e671. DOI: 10. 1016/S2468-2667(20)30185-7.
- [10] WALKER K A, SHARRETT A R, WU A, et al. Association of midlife to late-life blood pressure patterns with incident dementia[J]. JAMA, 2019, 322(6): 535-545.
- [11] HU H, MENG L, BI Y L, et al. Tau pathologies mediate the association of blood pressure with cognitive impairment in adults without dementia: the CABLE study[J]. Alzheimers Dement, 2022, 18(1): 53-64.
- [12] 白玲, 甄凤亚, 王岚, 等. 老年人婚姻状况与轻度认知障碍的相关性研究[J]. 中华老年医学杂志, 2023, 42(4): 453-457.
- [13] YANG Y, LEE L C. Dynamics and heterogeneity in the process of human frailty and aging: evidence from the U. S. older adult population[J]. J Gerontol B Psychol Sci Soc Sci, 2010, 65B(2): 246-255.
- [14] OLSSON E, BYBERG L, KARLSTROM B, et al. Vitamin D is not associated with incident dementia or cognitive impairment: an 18-y follow-up study in community-living old men[J]. Am J Clin Nutr, 2017, 105(4): 936-943.
- [15] ANNWEILER C, FANTINO B, GAUTIER J, et al. Cognitive effects of vitamin D supplementation in older outpatients visiting a memory clinic: a pre-post study[J]. J Am Geriatr Soc, 2012, 60(4): 793-795.
- [16] LASOŃ W, JANTAS D, LEŚKIEWICZ M, et al. The vitamin D receptor as a potential target for the treatment of age-related neurodegenerative diseases such as Alzheimer's and Parkinson's diseases: a narrative review[J]. Cells, 2023, 12(4): 660.
- [17] ROY S, KIM N, DESAI A, et al. Cognitive function and control of type 2 diabetes mellitus in young adults[J]. N Am J Med Sci, 2015, 7(5): 220-226.
- [18] AN X L, LI C L. Analysis of risk factors for vascular cognitive impairment in patients with cerebral infarction[J]. Cell Biochem Biophys, 2015, 71(2): 673-677.
- [19] 王伟伟, 宋晓燕. 糖化血红蛋白水平与老年 2 型糖尿病患者早期认知功能减退的关系[J]. 中华保健医学杂志, 2020, 22(3): 176-179.
- [20] ABBASI F, ROBAKIS T K, MYORAKU A, et al. Insulin resistance and accelerated cognitive aging[J]. Psychoneuroendocrinology, 2023, 147: 105944.
- [21] MILSTEIN J L, FERRIS H A. The brain as an insulin-sensitive metabolic organ[J]. Mol Metab, 2021, 52: 101234.
- [22] KULLMANN S, KLEINRIDDER A, SMALL D M, et al. Central nervous pathways of insulin action in the control of metabolism and food intake[J]. Lancet Diabetes Endocrinol, 2020, 8(6): 524-534.
- [23] ZHANG Y, CHEN D, ZHANG M, et al. Treadmill training attenuate STZ-induced cognitive dysfunction in type 2 diabetic rats via modulating Grb10/IGF-R signaling[J]. Brain Res Bull, 2022, 181: 12-20.
- [24] ZHANG Y M, ZHENG T, HUANG T T, et al. Sarsapogenin attenuates Alzheimer-like encephalopathy in diabetes[J]. Phytomedicine, 2021, 91: 153686.
- [25] BAO H, LIU Y, ZHANG M, et al. Increased β -site APP cleaving enzyme 1-mediated insulin receptor cleavage in type 2 diabetes mellitus with cognitive impairment[J]. Alzheimers Dement, 2021, 17(7): 1097-1108.

(收稿日期: 2023-11-20)