

· 综述 ·

糖尿病患者认知衰弱的研究进展

梁财¹, 陶娅², 蒲凤¹, 林静¹, 孙唯佳¹, 周云^{3*}(¹ 川北医学院临床医学院, 四川 南充 637000; ² 四川绵阳四〇四医院; ³ 内分泌代谢科, ³ 全科医学科, 四川 绵阳 621000)

【摘要】 胰岛素抵抗是老年2型糖尿病患者认知衰弱的重要病理生理机制,及早识别相关危险因素并进行干预,对改善患者生活质量具有重要意义。甘油三酯葡萄糖指数作为一种新型的胰岛素抵抗指数,也可增加老年2型糖尿病患者认知衰弱的风险。本文旨在综述胰岛素抵抗在老年2型糖尿病患者认知衰弱发病机制中的研究进展,及其与认知衰弱危险因素之间的相关性;同时,本文还探讨甘油三酯葡萄糖指数与认知衰弱相关性的研究进展,以期减缓2型糖尿病患者认知衰弱进展提供有益参考。

【关键词】 胰岛素抵抗; 2型糖尿病; 认知衰弱; 甘油三酯葡萄糖指数

【中图分类号】 R587.1

【文献标志码】 A

【DOI】 10.11915/j.issn.1671-5403.2024.07.122

Research progress of cognitive frailty in elderly patients with diabetes mellitus

Liang Cai¹, Tao Ya², Pu Feng¹, Lin Jing¹, Sun Weijia¹, Zhou Yun^{3*}(¹ School of Clinical Medicine, North Sichuan Medical College, Nanchong 637000, Sichuan Province, China; ² Department of Endocrinology and Metabolism, ³ Department of General Practice, Sichuan Mianyang 404 Hospital, Mianyang 621000, Sichuan Province, China)

【Abstract】 Insulin resistance is an important pathophysiological mechanism of cognitive frailty (CF) in elderly patients with type 2 diabetes mellitus (T2DM), and early identification of its relevant risk factors and implementation of interventions are of great importance for improving their quality of life. Triglyceride-glucose (TyG) index, as a new marker of insulin resistance index, can also increase the risk of CF in elderly T2DM patients. In this article, we reviewed the research progress of insulin resistance in the pathogenesis of CF and its correlation with related risk factors of CF. We also explored the research progress on the correlation between TyG index and CF in order to provide useful references for slowing the progression of CF in patients with T2DM.

【Key words】 insulin resistance; type 2 diabetes mellitus; cognitive frailty; triglyceride-glucose index

This work was supported by the Encouragement Project of Scientific Research of Mianyang Municipal Health Commission in 2022 (202220).

Corresponding author: Zhou Yun, E-mail: zhouyun404@163.com

全球正面临人口日益老龄化的挑战,2019年全球老年人有7.03亿,预计到2050年将增加到15亿^[1]。目前,2型糖尿病(type 2 diabetes mellitus, T2DM)作为老年人常见的慢性疾病,在中国60岁及以上人群中患病率高达20.2%^[2]。认知衰弱(cognitive frailty, CF)作为T2DM的重要并发症,严重影响患者的生活质量,已成为我国不容忽视的重大公共卫生问题^[3]。胰岛素抵抗(insulin resistance, IR)是老年T2DM患者CF的重要病理生理基础^[4],早期识别高风险人群并进行干预可减少对患者的不良影响,从而实现中国健康老龄化的目标。有研究表明,甘油三酯葡萄糖指数(triglyceride-glucose

index, TyG)被认为是评估IR的有效指标,其水平升高也可增加T2DM患者CF风险^[5]。本文旨在阐述IR在老年T2DM患者CF发病机制中的研究进展及其与CF危险因素的相关性,并探讨了TyG指数与CF相关性的研究进展,以期减缓老年T2DM患者CF发生发展提供参考。

1 IR与CF的相关性

CF是指排除阿尔茨海默病或其他类型痴呆情况下,同时存在躯体衰弱和轻度认知障碍^[6]。CF日益成为T2DM的重要并发症,而T2DM可加速CF向痴呆进展^[3]。国内一项关于老年T2DM住院患者的

收稿日期: 2023-10-08; 接受日期: 2023-11-27

基金项目: 绵阳市卫健委2022年科研课题鼓励项目(202220)

通信作者: 周云, E-mail: zhouyun404@163.com

研究发现,CF 的患病率高达 21.5%^[2]。CF 可能导致 T2DM 患者自我管理不良,进而导致急性严重低血糖或高血糖发作和脑血管事件增多^[7]。此外,CF 还与 T2DM 患者残疾、生活质量低下、跌倒和死亡风险增加有关^[1]。由于 CF 是一种可逆的身体和认知损伤状态,因此尽早识别和管理其危险因素,对减缓老年 T2DM 患者 CF 进展和改善患者预后至关重要。

1.1 IR 在 CF 发病机制中的作用

IR 是 T2DM 的病理生理基础,是指外源性或内源性胰岛素无法在葡萄糖摄取和利用过程中发挥作用^[8]。脑 IR 是指脑内细胞对胰岛素敏感性下降,导致大脑发生炎症反应、氧化应激、血管内皮和突触功能障碍,最终导致 CF^[9]。

1.1.1 炎症反应 IR 介导的全身低度炎症状态与老年人认知功能下降有关。慢性炎症会干扰胰岛素信号传导和谷氨酸代谢,损伤星型胶质细胞、神经元和内皮细胞正常功能^[10]。高胰岛素水平可促进肿瘤坏死因子- α 、白细胞介素-6 和白细胞介素-1 β 水平升高^[11];也可增加血浆中 β -淀粉样蛋白(amyloid β -protein, A β)和 tau 蛋白水平,使其以可溶性低聚物和老年斑的形式积聚在海马区和皮质联想区等部位,激活干扰正常细胞过程的毒性反应,进而引发大脑炎症反应,导致 CF^[9]。

1.1.2 氧化应激 胰岛素具有抗氧化能力。IR 可下调脑胰岛素敏感组织中葡萄糖转运蛋白 4 的表达,正反馈促进胰岛素分泌的同时激活还原型烟酰胺腺嘌呤二核苷酸磷酸氧化酶 4,导致活性氧产生增加,进而激活蛋白激酶 C 信号通路,引起糖基化终产物累积,最终损伤认知功能^[11,12]。活性氧增加还可促进 tau 蛋白磷酸化和 A β 沉积,引起蛋白质及脂质过氧化,加剧额叶和海马区等部位氧化应激,诱发神经元凋亡,从而导致 CF^[13]。

1.1.3 血管损伤 IR 引起高胰岛素血症,通过促进丝裂原活化蛋白激酶途径刺激内皮素-1 产生增加而收缩血管,导致血压升高、脑灌注减少和血管内皮功能障碍^[9,14]。同时,IR 会激活炎症相关基因,损害血管内膜的胰岛素信号,干扰血管重塑和生长^[10]。由于血管内皮功能障碍和长期脑组织低灌注状态,T2DM 患者大脑神经细胞发生不可逆的损害,导致 CF 风险增加。

1.1.4 突触损伤 胰岛素对突触的形成和维持具有重要意义。星型胶质细胞分泌的脑源性神经营养因子(brain-derived neurotrophic factor, BDNF)在促进神经元生长分化和修复损伤突触中起关键

作用^[15]。IR 会损伤星形胶质细胞功能,导致 BDNF 产生和释放减少,破坏突触完整性和可塑性^[16]。BDNF 减少还影响磷脂酰肌醇-3-激酶/蛋白激酶 B 通路,导致脑血流异常,减弱脑保护作用^[17]。此外,IR 导致 A β 和 tau 蛋白沉积增加,干扰胰岛素在突触中的作用,加剧破坏突触完整性^[9],最终导致 CF。

1.2 IR 与 CF 危险因素的相关性

1.2.1 年龄和病程 高龄是 T2DM 患者 CF 发展的重要因素。Hwang 等^[18]研究发现,年龄越大,CF 的患病风险越高($OR=1.05$, $95\%CI$ 1.01~1.09)。随着年龄和病程增长,机体 IR 程度也越重,机体储备能力整体逐步下降的同时,血管和神经也受到影响,导致海马和大脑皮层加速萎缩,从而增加 CF 的风险^[19]。因此,医务人员需要关注高龄和 T2DM 病程长的患者,以便及早制定应对策略。

1.2.2 营养不良 T2DM 需要通过饮食疗法来限制能量摄入,长久以来可导致慢性营养不良。慢性营养不良会加剧 IR 抑制脑细胞摄入能量,进而影响脑细胞的合成、代谢和抗氧化能力^[20]。营养不良和 IR 诱导神经炎症,增加 A β 水平,进一步损害认知功能^[21]。研究发现,反应机体炎症和营养状况的白蛋白是老年 T2DM 发生 CF 的独立危险因素^[20]。此外,由于营养不良导致患者肌肉量减少和萎缩,故低小腿围(用于营养状况和肌肉减少症的综合评估)也与 CF 显著相关^[22]。因此,制定个性化干预措施,改善老年 T2DM 患者低白蛋白、低小腿围和肌肉质量,可降低 CF 的风险。

1.2.3 情绪和睡眠障碍 研究发现,老年 T2DM 患者患抑郁症的可能性是健康人群的 2 倍以上,而负面情绪可能会增加 CF 患病风险^[23]。抑郁情绪不仅会导致下丘脑-垂体轴应激反应功能障碍和加剧 IR 程度,还会诱发慢性低度炎症,损伤脑细胞正常功能,进而增加 CF 的风险^[24]。此外,长期睡眠障碍会加剧损害老年 T2DM 患者胰岛素信号通路,影响胰岛素样生长因子-1、睾酮和生长激素的分泌,导致肌肉蛋白减少,同时引起 A β 生成增加和清除减少,进而增加 CF 发生的可能性^[25,26]。因此,在日常随访工作中应重视老年 T2DM 患者心理健康和睡眠情况,及时进行心理疏导和睡眠干预,以提高其生活质量。

2 IR 与 TyG 指数

TyG 指数于 2008 年首次被提出并应用于社区表面健康居民对 IR 的筛查^[8]。TyG 被认为是评估

IR 的有效替代指标,其计算公式 $TyG \text{ 指数} = \ln(\text{空腹甘油三酯} \times \text{空腹葡萄糖} / 2)$ 。研究发现, TyG 指数与胰岛素敏感性呈负相关,且相比于 IR 稳态评估模型, TyG 指数在诊断墨西哥人群 IR 中具有更高的灵敏度(84.0%)和特异度(45.0%)^[27]。此后, Zhao 等^[28]评估包括 TyG 指数、内脏肥胖指数、中国内脏肥胖指数、脂质累积指数和甘油三酯/高密度脂蛋白胆固醇比值在内的不同 IR 替代物诊断效能时发现, TyG 指数灵敏度(81.28%)和特异度(53.13%)最高。因此, TyG 指数是一种简单、强大且有效的 IR 替代指标。

3 TyG 指数与 CF 的相关性

高血脂与 CF 之间存在紧密联系,尤其是血甘油三酯(triglyceride, TG)水平升高是 T2DM 患者认知下降的风险因素。TG 参与能量的运输和储存,其升高会破坏血脑屏障和影响 $A\beta$ 代谢^[29]。Feinkohl 等^[4]研究认为, TG 水平与致动脉粥样硬化和促炎性富含 TG 的脂蛋白相关,这可能会直接导致认知功能下降。此外,高血糖也对认知功能有负面影响。葡萄糖对大脑的毒性作用和高血糖诱发的血管损伤会造成大脑神经变性^[3],因此,由空腹 TG 和空腹葡萄糖组成的 TyG 指数水平升高可能会增加 CF 的患病风险。

近年已有相关研究报道了 TyG 指数与 CF 的相关性。Hong 等^[16]认为, TyG 指数的增加与 T2DM 或血脂异常人群认知能力下降风险增加有关,应考虑针对高血糖或高血脂进行治疗,以减少 IR,从而可能降低 CF 风险。Teng 等^[5]研究结果显示,高 TyG 指数可增加 T2DM 患者脑微血管负荷,影响脑微血管血流调节功能,从而增加 CF 的风险($OR = 3.30, 95\%CI 1.69 \sim 6.45$)。一项病例对照研究发现,在控制了潜在混杂因素后,高 TyG 指数可增加老年人轻度认知障碍的发病风险($OR = 2.97, 95\%CI 1.12 \sim 14.71$)^[30]。另一项关于 TyG 指数变化与认知能力下降之间的研究发现,在老年人和 T2DM 中, TyG 指数在为期 5 年的随访中变化量级较低,提示 TyG 指数具有稳健性^[29]。综上所述, TyG 指数升高会增加老年 T2DM 患者 CF 的风险。关注 TyG 指数可能减缓老年 T2DM 患者 CF 的发生和进展,并增加患者生活质量,减少跌倒、残疾和死亡风险。

4 小结

T2DM 相关的 CF 是老年 T2DM 患者的重要并

发症,近年来已受到越来越多的关注。然而,其潜在机制尚不清楚,但越来越多研究表明,脑 IR 是其中的一个重要机制。脑 IR 会严重影响突触可塑性、脑部炎症改变和氧化应激增加、 $A\beta$ 和 tau 蛋白代谢变化以及血管内皮受损和脑血流动力学改变,从而加速认知功能下降。在临床实践中,医务工作者需分析 T2DM 患者 CF 的高危因素,包括年龄、T2DM 病程、营养状态、白蛋白水平、小腿围、心理健康和睡眠情况等。此外, TyG 指数作为一个简单、方便、经济的 IR 替代指标,可联合认知功能评估量表,全面评估老年 T2DM 患者的认知状况,以便基层医务工作者早期识别 CF 高危人群,对延缓疾病进展和提高生活质量具有重要价值。

【参考文献】

- [1] Seesen M, Sirikul W, Ruangsuriya J, *et al.* Cognitive frailty in Thai community-dwelling elderly: prevalence and its association with malnutrition[J]. *Nutrients*, 2021, 13(12): 4239. DOI: 10.3390/nu13124239.
- [2] 张丽, 喻喆, 贾庆梅, 等. 老年 2 型糖尿病住院患者认知衰弱的影响因素分析[J]. *浙江中西医结合杂志*, 2023, 33(3): 267-270. DOI: 10.3969/j.issn.1005-4561.2023.03.020.
- [3] Srikanth V, Sinclair AJ, Hill-Briggs F, *et al.* Type 2 diabetes and cognitive dysfunction — towards effective management of both comorbidities[J]. *Lancet Diabetes Endocrinol*, 2020, 8(6): 535-545. DOI: 10.1016/S2213-8587(20)30118-2.
- [4] Feinkohl I, Janke J, Hadziadiakos D, *et al.* Associations of the metabolic syndrome and its components with cognitive impairment in older adults[J]. *BMC Geriatr*, 2019, 19(1): 77. DOI: 10.1186/s12877-019-1073-7.
- [5] Teng Z, Feng J, Dong Y, *et al.* Triglyceride glucose index is associated with cerebral small vessel disease burden and cognitive impairment in elderly patients with type 2 diabetes mellitus[J]. *Front Endocrinol (Lausanne)*, 2022, 13: 970122. DOI: 10.3389/fendo.2022.970122.
- [6] Kelaiditi E, Cesari M, Canevelli M, *et al.* Cognitive frailty: rational and definition from an (I. A. N. A. /I. A. G. G.) international consensus group[J]. *J Nutr Health Aging*, 2013, 17(9): 726-734. DOI: 10.1007/s12603-013-0367-2.
- [7] Biessels GJ, Whitmer RA. Cognitive dysfunction in diabetes: how to implement emerging guidelines[J]. *Diabetologia*, 2020, 63(1): 3-9. DOI: 10.1007/s00125-019-04977-9.
- [8] Tahapary DL, Pratihitha LB, Fitri NA, *et al.* Challenges in the diagnosis of insulin resistance: focusing on the role of HOMA-IR and triglyceride/glucose index[J]. *Diabetes Metab Syndr*, 2022, 16(8): 102581. DOI: 10.1016/j.dsx.2022.102581.
- [9] Kellar D, Craft S. Brain insulin resistance in Alzheimer's disease

- and related disorders: mechanisms and therapeutic approaches[J]. *Lancet Neurol*, 2020, 19(9): 758–766. DOI: 10.1016/S1474-4422(20)30231-3.
- [10] Di Pino PA, Defronzo RA. Insulin resistance and atherosclerosis: implications for insulin-sensitizing agents[J]. *Endocr Rev*, 2019, 40(6): 1447–1467. DOI: 10.1210/er.2018-00141.
- [11] Gabbouj S, Ryhänen S, Marttinen M, *et al.* Altered insulin signaling in Alzheimer's disease brain — special emphasis on PI3K-Akt pathway[J]. *Front Neurosci*, 2019, 13: 629. DOI: 10.3389/fnins.2019.00629.
- [12] Ziolkowska S, Binienda A, Jabłkowski M, *et al.* The interplay between insulin resistance, inflammation, oxidative stress, base excision repair and metabolic syndrome in nonalcoholic fatty liver disease[J]. *Int J Mol Sci*, 2021, 22(20): 11128. DOI: 10.3390/ijms222011128.
- [13] Maciejczyk M, Żebrowska E, Chabowski A. Insulin resistance and oxidative stress in the brain: what's new? [J]. *Int J Mol Sci*, 2019, 20(4): 874. DOI: 10.3390/ijms20040874.
- [14] Perumalsamy S, Huri HZ, Abdullah BM, *et al.* Genetic markers of insulin resistance and atherosclerosis in type 2 diabetes mellitus patients with coronary artery disease[J]. *Metabolites*, 2023, 13(3): 427. DOI: 10.3390/metabo13030427.
- [15] Zelada MI, Garrido V, Liberona A, *et al.* Brain-derived neurotrophic factor (BDNF) as a predictor of treatment response in major depressive disorder (MDD): a systematic review[J]. *Int J Mol Sci*, 2023, 24(19): 14810. DOI: 10.3390/ijms241914810.
- [16] Hong S, Han K, Park CY. The insulin resistance by triglyceride glucose index and risk for dementia: population-based study[J]. *Alzheimers Res Ther*, 2021, 13(1): 9. DOI: 10.1186/s13195-020-00758-4.
- [17] 孙娟, 赵秀丽, 曾国熙, 等. Salvinorin A 通过磷脂酰肌醇-3 激酶/蛋白激酶 B/内皮型一氧化氮合酶通路减轻蛛网膜下腔出血后脑血管痉挛[J]. *解剖学报*, 2021, 52(6): 855–862. DOI: 10.16098/j.issn.0529-1356.2021.06.003.
- [18] Hwang HF, Suprawesta L, Chen SJ, *et al.* Predictors of incident reversible and potentially reversible cognitive frailty among Taiwanese older adults[J]. *BMC Geriatr*, 2023, 23(1): 24. DOI: 10.1186/s12877-023-03741-4.
- [19] Sambuco N. Sex differences in the aging brain? A voxel-based morphometry analysis of the hippocampus and the amygdala[J]. *Neuroreport*, 2021, 32(16): 1320–1324. DOI: 10.1097/WNR.0000000000001728.
- [20] Deng Y, Li N, Wang Y, *et al.* Risk factors and prediction nomogram of cognitive frailty with diabetes in the elderly[J]. *Diabetes Metab Syndr Obes*, 2023, 16: 3175–3185. DOI: 10.2147/DM-SO.S426315.
- [21] Gómez-Gómez ME, Zapico SC. Frailty, cognitive decline, neurodegenerative diseases and nutrition interventions[J]. *Int J Mol Sci*, 2019, 20(11): 2842. DOI: 10.3390/ijms20112842.
- [22] Kim M, Jeong MJ, Yoo J, *et al.* Calf circumference as a screening tool for cognitive frailty in community-dwelling older adults; the Korean frailty and aging cohort study (KFACS)[J]. *J Clin Med*, 2018, 7(10): 332. DOI: 10.3390/jcm7100332.
- [23] Ehtewish H, Arredouani A, El-Agnaf O. Diagnostic, prognostic, and mechanistic biomarkers of diabetes mellitus-associated cognitive decline[J]. *Int J Mol Sci*, 2022, 23(11): 6144. DOI: 10.3390/ijms23116144.
- [24] Zou C, Yu Q, Wang C, *et al.* Association of depression with cognitive frailty: a systematic review and meta-analysis[J]. *J Affect Disord*, 2023, 320: 133–139. DOI: 10.1016/j.jad.2022.09.118.
- [25] 李钟梅, 冉丽, 蒋依, 等. 老年轻度认知障碍患者睡眠障碍与认知功能的关系[J]. *临床荟萃*, 2022, 37(7): 607–611. DOI: 10.3969/j.issn.1004-583X.2022.07.004.
- [26] Wang C, Holtzman DM. Bidirectional relationship between sleep and Alzheimer's disease: role of amyloid, tau, and other factors[J]. *Neuropsychopharmacology*, 2020, 45(1): 104–120. DOI: 10.1038/s41386-019-0478-5.
- [27] Simental-Mendía LE, Rodríguez-Morón M, Guerrero-Romero F. The product of fasting glucose and triglycerides as surrogate for identifying insulin resistance in apparently healthy subjects[J]. *Metab Syndr Relat Disord*, 2008, 6(4): 299–304. DOI: 10.1089/met.2008.0034.
- [28] Zhao Q, Cheng YJ, Xu YK, *et al.* Comparison of various insulin resistance surrogates on prognostic prediction and stratification following percutaneous coronary intervention in patients with and without type 2 diabetes mellitus[J]. *Cardiovasc Diabetol*, 2021, 20(1): 190. DOI: 10.1186/s12933-021-01383-7.
- [29] Li S, Deng X, Zhang Y. The triglyceride-glucose index is associated with longitudinal cognitive decline in a middle-aged to elderly population: a cohort study[J]. *J Clin Med*, 2022, 11(23): 7153. DOI: 10.3390/jcm11237153.
- [30] Weyman-Vela Y, Simental-Mendía LE, Camacho-Luis A, *et al.* The triglycerides and glucose index is associated with mild cognitive impairment in older adults[J]. *Endocr Res*, 2022, 47(2): 89–93. DOI: 10.1080/07435800.2022.2061508.