

1型糖尿病对儿童认知功能的影响

倪佳 辛颖

(中国医科大学附属盛京医院儿科, 辽宁 沈阳 110004)

【摘要】 目的 研究1型糖尿病患儿认知功能变化,并探讨其可能的影响因素。方法 选择年龄6~16岁且病程 ≥ 1 年的32例1型糖尿病患儿为研究对象,采用中国韦氏儿童智力量表对其认知功能进行研究和分析,并应用多元回归分析法探讨认知功能的影响因素。同性别、同年龄健康儿童32例作为对照组。结果 糖尿病组言语智商显著低于对照组(97 ± 15 vs 118 ± 13 , $P < 0.01$),总智商亦显著低于对照组(99 ± 15 vs 113 ± 12 , $P < 0.01$)。在分测验中,糖尿病组的言语量表中的知识、分类、领悟、算术、词汇量表分低于对照组,差异均有统计学意义($P < 0.01$)。多元回归分析显示糖尿病儿童的糖化血红蛋白与总智商、言语智商及操作智商呈显著负相关(分别 $r = -5.64$ 、 -7.29 、 -3.00 ;均 $P < 0.05$)。结论 1型糖尿病可能对患儿言语智商产生影响,进而影响患儿总智商水平。糖化血红蛋白可能为影响糖尿病患儿认知功能的独立危险因素。

[中国当代儿科杂志,2012,14(8):571-574]

【关键词】 1型糖尿病;认知功能;儿童

[中图分类号] R725 [文献标识码] A [文章编号] 1008-8830(2012)08-0571-04

Cognitive function in children with type 1 diabetes

NI Jia, XIN Ying. Department of Pediatrics, Shengjing Hospital of China Medical University, Shenyang 110004, China (Xin Y, Email: xin.ying168@live.cn)

Abstract: Objective To study the changes in cognitive function of children with type 1 diabetes and explore the possible factors influencing cognitive function. **Methods** Thirty-two children with type 1 diabetes (disease course equal to or more than one year) and aged from 6 to 16 years, were enrolled in this study. Cognitive function was evaluated by the Chinese Wechsler Intelligence Scale. Factors influencing cognitive function were investigated using multiple regression analysis. Thirty-two age- and gender-matched healthy children served as the control group. **Results** Verbal intelligence quotient in the diabetic group was significantly lower than in the control group (97 ± 15 vs 118 ± 13 ; $P < 0.01$). Full intelligence quotient in the diabetic group was also lower than in the control group (99 ± 15 vs 113 ± 12 ; $P < 0.01$). In the verbal scale test, a sub-test of the Wechsler Intelligence Scale, scores in knowledge, category, comprehension, arithmetics and vocabulary scale in the diabetic group were significantly lower than in the control group ($P < 0.01$). Multiple regression analysis showed that glycosylated hemoglobin level was significantly negatively with full, verbal and operation intelligence quotients in diabetic children ($r = -5.64$, -7.29 , -3.00 respectively; $P < 0.05$). **Conclusions** Type 1 diabetes may affect adversely children's verbal intelligence quotient, resulting in a decreased full intelligence quotient. Glycosylated hemoglobin may be an independent risk factor for cognitive function in diabetic children.

[Chin J Contemp Pediatr, 2012, 14(8):571-574]

Key words: Type 1 diabetes; Intelligence structure; Child

1型糖尿病是一种迄今尚无法根治的疾病,严重危害着患儿的身心健康和生活质量。近年来,世界各国、各地区儿童糖尿病发病率均逐渐增高^[1],王克安等^[2]的研究统计显示,目前我国小于15岁儿童1型糖尿病发病率已达到1.2/10万。1型糖尿病儿童正以每年约7000人的惊人速度递增^[3],值得关注。

目前国外已有研究表明慢性高血糖是影响认知

功能的独立危险因素,反复发作的低血糖及严重低血糖可能影响认知功能^[4-6]。美国近年的两项meta分析均发现1型糖尿病儿童在认知功能的某些特定方面受到损害^[7-8]。目前国内在儿童1型糖尿病对认知功能影响方面的研究较少,本研究拟用智力测试的方法对糖尿病患儿的认知功能进行探讨。

认知能力是神经心理学的重要组成部分,智力

[收稿日期]2012-01-20;[修回日期]2012-03-25

[作者简介]倪佳,女,硕士,医师。

[通信作者]辛颖,教授。

测定不但可以反映糖尿病儿童总体智力水平,通过分测试还能体现智力结构。针对6~16岁儿童,目前国内外公认的诊断性智力测验中韦氏量表临床应用较多,并积累了大量资料,已成为临床测验中的重要工具。中国韦氏儿童智力量表是以国际公认的韦氏智力量表为依据,以我国儿童为样本进行标化的智测方法,分为言语量表、操作量表两大部分,对于学龄期儿童智商的评估具有较高的可靠性。

本研究采用韦氏儿童智力量表对6~16岁病程1年以上的1型糖尿病患者进行智力测试,了解患儿的认知功能,从而帮助他们寻找神经发育的薄弱环节,及时给予干预,对促进1型糖尿病儿童身心健康的全面发展、提高其生活质量具有深远意义。

1 资料与方法

1.1 研究对象

糖尿病组:2009年10月至2011年5月于中国医

科大学附属盛京医院儿内科就诊及住院治疗的1型糖尿病患者32例,男15例,女17例,均符合美国糖尿病联合会(ADA)1型糖尿病诊断标准^[9]。年龄6~16岁(11.5±2.9岁),病程≥1年,均右利手,IQ≥85。

对照组:按照1:1匹配选择同性别、同年龄(±3个月)、同出生方式的体检正常儿童32例,年龄6~16岁(11.4±2.8岁),均右利手,IQ≥85。

两组儿童的性别、出生方式构成比相同。两组儿童在出生体重、胎龄、平均年龄、父亲受教育程度、母亲受教育程度、家庭人均收入方面差异均无统计学意义($P > 0.05$) (表1)。两组均除外癫痫等脑损伤疾病、多动症及神经系统先天发育不良。

1.2 方法

1.2.1 填写一般情况调查表 在专人指导下由家长填写,包括年龄、性别、生产方式、出生体重、家庭类型、家庭收入、父母生育年龄、文化、职业等可能对智力结构及注意力造成影响的主要因素,患儿低血糖包括严重低血糖发生频率、次数等情况。

表1 糖尿病组与对照组儿童基本情况的比较 ($\bar{x} \pm s$)

项目	例数	出生体重(kg)	胎龄(周)	平均年龄(岁)	父亲受教育程度(年)	母亲受教育程度(年)	家庭人均收入(千元)/月
对照组	32	3.3±0.4	39.3±0.8	11.5±2.9	10.8±2.2	11.2±1.8	1.4±1.2
糖尿病组	32	3.3±0.4	39.3±0.7	11.4±2.8	10.6±2.6	11.3±2.9	1.3±1.1
<i>t</i> 值		0.48	-0.16	1.45	0.67	-0.08	0.99
<i>P</i> 值		0.64	0.87	0.16	0.51	0.94	0.33

1.2.2 智力测定 采用第一版中国韦氏儿童智力量表(C-WISC),由经过培训的专业人员按照双盲法对两组受试儿童进行智力测定。该量表共12项分测验(2项为备选),其中言语分测验有5项,即知识、分类、领悟、算术、词汇;操作分测验有5项,即填图、图片排列、木块图、图形拼凑、编码。从分测验中分别获得言语量表分、操作量表分及总量表分。根据手册计算言语智商(VIQ)、操作智商(PIQ)、总智商(FIQ)及PIQ与VIQ的差值。

1.2.3 血糖控制情况评估 糖尿病组糖化血红蛋白是通过计算糖尿病患者最近2次在我院检测的糖化血红蛋白的平均值。血糖值≤3.9 mmol/L(根据中国医科大学附属盛京医院测得血糖值及家属血糖记录本)为低血糖^[10];出现低血糖抽搐和低血糖昏迷等为严重低血糖。

1.3 统计学分析

采用SPSS 17.0统计软件进行统计学分析,对

可能影响智力的变量进行多元回归分析,两组比较采用配对样本*t*检验,计数资料的分析采用卡方检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 糖尿病患者血糖控制情况

32例患儿中,糖化血红蛋白>9%者18人,占56%;低血糖发生频率>10次/月者16人,占50%;9人发生严重低血糖,占28%。

2.2 糖尿病组与对照组儿童智力测定结果的比较

2.2.1 两组C-WISC测试结果的比较 糖尿病组儿童FIQ、VIQ显著低于对照组($P < 0.01$);在分测验中,糖尿病组患儿的言语量表中的知识、分类、领悟、算术、词汇量表分低于对照组,差异有统计学意义($P < 0.01$),其余各项两组间差异无统计学意义($P > 0.05$)。见表2。

表2 糖尿病组与对照组 C-WISC 结果比较 ($\bar{x} \pm s$)

项目	对照组 (n=32)	糖尿病组 (n=32)	t 值	P 值
知识	11.3 ± 2.8	8.0 ± 2.7	-5.48	<0.001
分类	13.0 ± 2.7	9.3 ± 2.3	-6.66	<0.001
算术	14.4 ± 2.7	12.1 ± 2.7	-4.42	<0.001
词汇	12.7 ± 2.8	8.3 ± 3.2	-5.82	<0.001
领悟	11.9 ± 2.5	7.3 ± 3.1	-6.32	<0.001
填图	8.5 ± 2.2	9.6 ± 2.3	1.95	0.06
图片排列	10.0 ± 2.6	9.4 ± 3.1	-0.85	0.40
积木	11.3 ± 2.6	11.1 ± 3.0	-0.23	0.82
图形拼凑	11.3 ± 3.2	10.6 ± 3.1	-0.94	0.35
编码	11.7 ± 2.9	10.7 ± 3.0	-1.51	0.14
言语智商(VIQ)	118 ± 13	97 ± 15	-6.57	<0.001
操作智商(PIQ)	104 ± 11	103 ± 16	-0.76	0.40
总智商(FIQ)	113 ± 12	99 ± 15	-5.20	<0.001

2.2.2 两组儿童 VIQ 与 PIQ 平衡性测试结果比较 糖尿病组中 VIQ > PIQ 者 10 例, PIQ > VIQ 者 22 例, VIQ 与 PIQ 差值 ≥ 15 者 14 例, 占 44%; 对照组中 VIQ > PIQ 者 17 例, PIQ > VIQ 者 15 例, VIQ 与 PIQ 差值 ≥ 15 者 15 例, 占 47%, 两组 VIQ 与 FIQ 差值 ≥ 15 的比例差异无统计学意义($\chi^2 = 0.63, P > 0.05$)。

2.3 糖尿病患儿智力结果的多元回归分析

将可能影响 FIQ、VIQ 及 PIQ 的患儿年龄、发病年龄、病程、平均糖化血红蛋白水平及低血糖发生频率纳入多元回归模型进行分析, 发现 FIQ、VIQ、PIQ 与糖化血红蛋白存在线性回归关系, 并呈显著负相关(r 值分别为 -5.64、-7.29、-3.00, $P < 0.05$)。FIQ、VIQ、PIQ 与发病年龄、年龄、病程及低血糖发生频率无线性回归关系。见表 3~5。

表3 影响 FIQ 的多元回归分析结果

项目	B 值	标准误	标准化β 值	r 值	P 值
年龄	-12.46	9.12	-2.21	-1.10	0.28
发病年龄	-12.25	11.29	-2.57	-1.10	0.28
病程	13.95	11.11	2.65	1.22	0.23
糖化血红蛋白	-3.69	11.41	-0.79	-5.64	<0.001
低血糖发生频率	0.03	0.65	0.02	0.14	0.89

表4 影响 VIQ 的多元回归分析结果

项目	B 值	标准误	标准化β 值	r 值	P 值
年龄	-6.80	9.16	-1.24	-0.74	0.46
发病年龄	-6.41	9.02	-1.39	-0.71	0.48
病程	8.47	9.26	1.65	0.91	0.37
糖化血红蛋白	-3.87	0.53	-0.85	-7.29	<0.001
低血糖发生频率	0.07	0.17	0.05	0.38	0.71

表5 影响 PIQ 的多元回归分析结果

项目	B 值	标准误	标准化β 值	r 值	P 值
年龄	-17.09	16.03	-2.80	-1.07	0.30
发病年龄	-17.15	15.78	-3.33	-1.09	0.29
病程	18.16	16.21	3.19	1.12	0.27
糖化血红蛋白	-2.79	0.93	-0.55	-3.00	0.01
低血糖发生频率	-0.04	0.30	-0.02	-0.12	0.91

3 讨论

1 型糖尿病是由遗传基因、自身免疫和环境因素共同作用所致的慢性疾病。所以 1 型糖尿病是否对儿童智力产生影响成为许多家长及医务工作者关注的问题。

本研究结果显示虽然两组儿童的 FIQ、VIQ、PIQ 尚在正常范围内, 但糖尿病组儿童 FIQ、VIQ 显著低于对照组儿童。在对分测验的分析中发现, 糖尿病组语言量表中的知识、分类、算术、词汇和领悟均低于对照组, 提示糖尿病患儿语言理解能力差可能是造成糖尿病儿童 FIQ 低于正常儿童的主要原因。这与许多研究中发现的糖尿病儿童社会适应能力差、性格内向、社交能力差等结果一致^[5-6]。但患儿 VIQ 低具体的病理生理机制还有待于神经心理学和神经影像学等方面的进一步研究。

由于 VIQ 代表人类左脑功能, 与语言、思维能力有关, 而 PIQ 代表右脑功能, 与方位定向、形象感知、音乐能力有关。神经生理方面的研究表明正常人大脑半球功能有不对称性, 若 VIQ 与 PIQ 差值 ≥ 15, 提示受试者存在左右大脑半球功能发展不平衡, 可作为判断一侧脑功能障碍的证据之一^[11]。本组糖尿病患

儿VIQ与PIQ差值与对照组相比差异没有显著性,提示糖尿病患儿两侧脑功能发育无明显平衡障碍。

糖化血红蛋白是反映糖尿病患者血糖控制的金标准,它可以反映既往8~12周患者血糖总体控制情况。本研究发现糖尿病患儿的糖化血红蛋白水平是影响FIQ、VIQ及PIQ的独立危险因素,提示糖尿病患儿糖化血红蛋白越高,智商越低^[12]。这可能一方面由于慢性高血糖可损伤血管内皮,导致微血管病变和大血管病变,其中最主要的机制就是脑微血管结构的改变,毛细血管数目减少,基底膜增厚,血脑屏障结构和功能改变,影响必需营养物质的运转,在灌注压降低或血流不畅时发生缺血缺氧性脑损害,从而损害认知功能;另一方面,高血糖可引起线粒体功能障碍,使线粒体释放细胞色素C进入细胞质增加,并进一步激活凋亡相关蛋白caspase-23,引起神经细胞凋亡^[13-14];也有研究发现,高血糖会导致过多的山梨醇在体内积累,可引起细胞高渗和水肿,从而造成神经细胞损伤^[15]。Greenwood等^[16]研究发现,糖化血红蛋白与糖尿病认知功能呈负相关,进一步支持慢性高血糖对认知功能的损害。近期Patino-Fernandez等^[17]的研究也得出同样结论,他们发现糖尿病患儿测试过程中的血糖与测试出的语言接受能力评分呈负相关,急性高血糖可能也会造成认知功能的损害。

同时也有研究显示,当血糖低于3 mmol/L时,会出现认知功能的损伤^[4]。但美国糖尿病控制和并发症研究组开展的迄今最大型的综合性评估并没有发现低血糖所导致糖尿病患者重要的认知功能改变^[18]。

本研究亦未发现低血糖与认知功能之间的相关性,考虑可能与以下因素有关:(1)本组糖尿病患儿病程相对较短,低血糖对认知功能隐匿的长期损害尚未体现出来;(2)患儿发生低血糖时,常能以较快纠正,从而减轻或避免了低血糖对神经系统的损害;(3)本研究病例数较少,且对低血糖的判断部分是通过问卷调查的形式,容易受患儿及家长主观因素的影响。

国外研究发现糖尿病的起病时间与认知功能有相关性,即糖尿病起病年龄较早,患儿的认知能力较差,具体体现在智力、记忆、执行功能障碍等方面^[5]。本研究未发现起病年龄与患儿认知功能有相关性。关于糖尿病起病时间与患儿认知功能的关系有待进一步研究。

总之,本研究显示1型糖尿病可能对患儿VIQ产生影响,进而影响患儿总智商水平;糖化血红蛋白升

高可能为影响糖尿病患儿认知功能的独立危险因素。

[参 考 文 献]

- [1] 金艳艳,梁黎,傅君芬,王秀敏. 儿童2型糖尿病及糖尿病前期患病率研究[J]. 中国当代儿科杂志,2011,13(2):138-140.
- [2] 王克安,李天麟,李新华,杨泽,魏一大,颜纯,等. 中国儿童1型糖尿病发病率的研究[J]. 中国内分泌代谢杂志,1999,15(1):3-7.
- [3] 刘佳悦,黄乐,孙桂香,吕玲. 儿童1型糖尿病22例误诊分析[J]. 中国当代儿科杂志,2009,11(9):765-766.
- [4] Frier BM. Hypoglycaemia and cognitive function in diabetes[J]. Int J Clin Pract Suppl, 2001, (123): 30-37.
- [5] Northam EA, Anderson PJ, Jacobs R, Hughes M, Warne GL, Werther GA. Neuropsychological profiles of children with type 1 diabetes six years after disease onset [J]. Diabetes Care, 2001, 24(9): 1541-1546.
- [6] Perantie DC, Lim A, Wu J, Weaver P, Warren SL, Sadler M, et al. Effects of prior hypoglycemia and hyperglycemia on cognition in children with type 1 diabetes mellitus[J]. Pediatr Diab, 2008, 9(2): 87-95.
- [7] Naguib JM, Kulinskaya E, Lomax CL, Garralda ME. Neuro-cognitive performance in children with type 1 diabetes—a meta-analysis [J]. J Pediatr Psychol, 2009, 34(3): 271-282.
- [8] Gaudieri PA, Chen R, Greer TF, Holmes CS. Cognitive function in children with type 1 diabetes a meta-analysis [J]. Diabetes Care, 2008, 31(9): 1892-1897.
- [9] American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes-2011[J]. Diabetes Care, 2011, 34(Suppl 1): S11-S61.
- [10] 中华医学会糖尿病学分会. 中国2型糖尿病防治指南(九)——低血糖的诊治及预防[J]. 中国社区医师,2012,(3):7.
- [11] 范存莲,陈小义,冯星. 儿童学习困难非智力因素研究[J]. 临床儿科杂志,2003,21(11):303-305.
- [12] Tandy A, Allan L, Shelli K, Sherry H, Jessica R, Yaena P, et al. The Feasibility of detecting neuropsychologic and neuroanatomic effects of type 1 diabetes in young children [J]. Diabetes Care, 2011, 34(7): 1458-1462.
- [13] Muranyi M, Fujioka M, He Q, Han A, Yong G, Csiszar K, et al. Diabetes activates cell death pathway after transient focal cerebral ischemia[J]. Diabetes, 2003, 52(2): 481-486.
- [14] Li P, He QP, Ouyang YB, Liu CL, Hu BR, Siesjö BK. Early release of cytochrome C and activation of caspase-23 in hyperglycemic rats subjected to transient forebrain ischemia[J]. Brain Res, 2001, 896(1-2): 69-76.
- [15] Schmidt RE, Dorsey DA, Beaudet LN, Plurad SB, Parvin CA, Yarasheski KE, et al. Inhibition of sorbitol dehydrogenase exacerbates autonomic neuropathy in rats with streptozotocin-induced diabetes[J]. J Neuropathol Exp Neurol, 2001, 60(12): 1153-1169.
- [16] Greenwood CE, Kaplan RJ, Hebblethwaite S, Jenkins DJ. Carbohydrate-induced memory impairment in adults with type 2 diabetes [J]. Diabetes Care, 2003, 26(7): 1961-1966.
- [17] Patino-Fernandez AM, Delamater AM, Applegate EB, Brady E, Eidson M, Nemery R, et al. Neurocognitive functioning in pre-school-age children with type 1 diabetes mellitus[J]. Pediatr Diab, 2010, 11(6): 424-430.
- [18] Diabetes Control and Complications Trial Research Group. Effects of intensive diabetes therapy on neuropsychological function in adults in the Diabetes Control and Complications Trial [J]. Ann Intern Med, 1996, 124(4): 379-388.

(本文编辑:邓芳明)