

帕金森病

糖尿病与帕金森病发病风险的 Meta 分析

夏 虹, 叶 民, 毕早安, 饶 峰

(江苏省南京市浦口医院神经内科、江苏省南京明基医院神经内科, 南京 210000)



【摘要】目的:糖尿病(diabetes, DM)与帕金森病(Parkinson's disease, PD)的风险关系目前尚无结论, 本文对两者之间的关系进行系统评价。**方法:**检索 PubMed、中国知网、万方、维普数据库中 2016 年 3 月之前发表的文献。查找 PD 与 DM 相关的病例对照研究, 提取相关数据, 通过 Review Manager 5.3 软件分别进行数据的分析。**结果:**筛选出符合要求的文献共 7 篇, 共纳入 PD 患者 5 143 例, 对照组 5 713 例, 通过数据处理发现尽管结果异质性较高($P=76\%$, $P<0.010$), 结果提示糖尿病的个人发病率与其后期 PD 发生率呈负相关($OR=0.62$, $95\%CI=0.41\sim0.94$)。考虑数据结果异质性较高, 以 PD 诊断的平均年龄及吸烟史进行了亚组分析。结果显示, PD 年龄 ≤ 67.2 岁($OR=0.35$, $95\%CI=0.21\sim0.59$), 年龄 >67.2 岁($OR=0.69$, $95\%CI=0.38\sim1.24$); 有吸烟史组($OR=0.56$, $95\%CI=0.33\sim0.94$), 无吸烟史组($OR=0.74$, $95\%CI=0.27\sim1.99$)。另外, 通过敏感分析再次证实该结果的可靠性。**结论:**尽管数据结果有明显的异质性, 本研究数据结果提示 DM 可能降低 PD 的发病率, 需要进一步研究两者共同发病机制并且相互作用的共同致病因素来证明 DM 与 PD 之间的关系。

【关键词】帕金森病; 糖尿病; Meta 分析**【中图分类号】**R742.5**【文献标志码】**A**【收稿日期】**2019-01-14

A Meta-analysis of association between diabetes mellitus and the risk of Parkinson's disease

Xia Hong, Ye Min, Bi Zaoan, Rao Feng

(Department of Neurology, Nanjing Pukou Hospital,

Nanjing BenQ Hospital Affiliated to Nanjing Medical University)

【Abstract】Objective: To systematically review the association between diabetes mellitus (DM) and the risk of Parkinson's disease (PD). **Methods:** PubMed, CNKI, Wanfang Data, and VIP were searched for related articles published up to March 2016. Case-control studies on PD and DM were retrieved, related data were extracted, and Review Manager 5.3 was used for data analysis. **Results:** Seven articles which met the inclusion criteria were included in the meta-analysis, with a total of 5 143 PD patients and 5 713 controls. Data processing showed that in spite of significant heterogeneity ($P=76\%$, $P<0.010$), the incidence rate of diabetes was negatively correlated

with the incidence rate of PD [odds ratio (OR) = 0.62, 95% confidence interval (CI) = 0.41 to 0.94]. Due to significant heterogeneity in data, subgroup analysis was performed based on the mean age at the time of PD diagnosis and smoking history, and the results showed that for PD in patients aged ≤ 67.2 years ($OR=0.35$, $95\%CI=0.21$ to 0.59), in patients aged >67.2 years ($OR=0.69$, $95\%CI=0.38$ to 1.24), and in patients with a history of smoking ($OR=0.56$, $95\%CI=0.33$ to 0.94) and in patients without a history of smoking ($OR=0.74$, $95\%CI=0.27$ to 1.99). In addition, the sensitivity analysis confirmed the reliability of the above results. **Conclusion:** The results of the case-control studies suggest that DM may reduce the incidence rate of PD despite of significant heterogeneity. Further studies focusing on the common pathogenesis of DM and PD and the pathogenic factors interacting with one another are needed to investigate the association between DM and PD.

【Key words】 Parkinson's disease; diabetes mellitus; Meta-analysis

作者介绍: 夏 虹, Email: 1056609287@qq.com, 研究方向: 帕金森病学。

通信作者: 叶 民, 主任医师、副教授、硕士生导师、澳大利亚墨尔本大学医学院神经病学研究所访问学者。南京医科大学附属明基医院神经内科科主任, 南京医科大学明基神经病学研究所所长。中华医学会神经病学分会帕金森病及运动障碍学组委员, 中国医师协会神经病学分会帕金森病及运动障碍学组委员, 中华医学会老年病学分会帕金森病及运动障碍学组委员, 江苏省医学会帕金森病及运动障碍学组副组长, 南京市医学会神经精神病学学组委员兼秘书; 担任“临床神经病学杂志”“上海交通大学学报 (医学版)”“现代神经病学杂志”, *Neural Regeneration Research* 等多家神经病学杂志编委; 获得高等学校自然科学奖一、二等奖, 上海科技进步一、二等奖, 南京市技术引进奖一等奖, 江苏省卫生系统拔尖人才、江苏省三三工程培养对象、南京市学术带头人。以第一作者或通讯作者发表论文 30 余篇, 其中 SCI 论文 15 篇; 专著 2 部; 参与国家自然科学基金 4 项, 省部级课题 7 项; 获各种奖励 6 项; 专利成果 1 项。Email: yemin1970@163.com, 研究方向: 神经病学。

基金项目: 南京市卫生青年人才资助项目 (编号: QRS11044)。

帕金森病(Parkinson's disease, PD)是继阿尔茨海默病的第 2 位常见于中老年人群的神经变性病,临床主要表现为运动迟缓、静止性震颤、肌强直和姿势步态不稳等,严重影响老年人群健康^[1]。晚近有文献报道,糖尿病与 PD 发病风险有关且两者具有相似的致病通路,基因与环境因素、多巴胺与胰岛素之间的相互作用均可影响两者正常传导通路,导致 PD 和糖尿病的发生^[2-3]。亦有流行病学研究显示,糖尿病与 PD 发病风险无关联性甚至两者呈负相关关系^[4-12]。近年关于两者的相关性研究越来越多,本研究对关于糖尿病与 PD 发病风险进行全面的系统评价和 Meta 分析,旨在明确糖尿病是否为 PD 的致病因素。

1 资料与方法

1.1 文献检索

由 2 位检索员分别按照检索策略独立检索。采用主题词与自由词相结合的原则,分别以 Parkinson's disease、Idiopathic Parkinson's disease、Lewy body Parkinson disease、Lewy body Parkinson's disease、Primary Parkinsonism、Parkinsonism primary、Parkinson disease idiopathic、Parkinson disease、Parkinson's disease Lewy body、idiopathic Parkinson disease、paralysis agitans、Diabetes mellitus、Diabetes、Diabetes mellitus type 1、Diabetes mellitus type 2、glucose intolerance、insulin resistance,以及“帕金森病”、“糖尿病”等中英文词汇为检索词,计算机检索 2016 年 3 月之前美国国立医学图书馆生物医学信息检索系统(PubMed),以及中国知网中国知识基础设施工程(CNKI)、万方数据库、维普数据库(VIP)等国内外知名数据库关于糖尿病与 PD 发病风险的临床研究,同时辅助手工检索相关文献,并查阅纳入临床试验的参考文献以补充可能遗漏的相关研究。语种为中文和英文。

1.2 纳入与排除标准

1.2.1 纳入标准 文献纳入的病例总数明确。结局指标可量化,即提供比值比(odds ratio, OR)或相对危险度(relative risk, RR)及其 95%CI。其中一个暴露因素是糖尿病。以病例对照设计为基础,研究 PD 与 DM 发病相关风险。

1.2.2 排除标准 非病例对照研究。重复文献或疾病诊断不明确的文献。失访率过高或随访时间不符合研究设计。结局指标不明确或非量化指标如图像等。

1.3 文献筛选和数据提取

由 2 位相互独立的评价者根据纳入与排除标准,分别对文献进行筛选。首先,通过阅读文题和摘要,剔除重复和不符合纳入标准者;其次,对可能纳入的文献进一步阅读全文并交叉核对结果;最后,对存在异议的文献,由 2 位评价者共同讨论协商,仍不能取得一致意见时,请上级医师进一步评价。对资料存疑或资料缺失的文献,通过与作者或通讯作者联

系,尽可能获得确认或补充。对符合纳入标准的文献提取以下数据资料:①一般资料,包括文题、作者、来自国家或地区、发表日期等;②研究特征,包括研究对象的一般资料、PD 和糖尿病诊断标准、病例数、调节变量、各组基线可比性、观察时间、随访时间等;③结局指标,包括糖尿病与 PD 发病风险的 OR 及其相应 95%CI。不能直接获取的数据,可以根据文中相应比值间接计算。

1.4 文献质量评价

纳入文献均使用非随机研究系统评价工具纽卡斯尔-渥太华量表(Newcastle-Ottawa Scale, NOS)进行评价。量表条目包括:病例的定义是否充分;病例的代表性;对照的选择(与病例组是否同一人群);对照的定义;基于设计或分析所得的病例与对照的可比性;暴露的确定(是否固定记录);病例和对照的暴露是否采用相同的确定方法;2 组的无应答率。总分为 9 分。

采用 NOS^[13]分别对研究对象选择、组间可比性、暴露因素和结局进行评价。①研究对象选择,共计 4 分,分为 4 项条目,即病例确定是否恰当、病例代表性、对照者的选择、对照者的确定。②组间可比性,共 2 分,仅 1 项条目,即研究设计和统计分析中病例与对照者的可比性。③暴露因素和结局,共 3 分,分为 3 项条目,即暴露因素的确定、是否采用相同方法确定病例和对照者的暴露因素、有无应答率。总评分为 9 分,评分>6 分者为高质量文献、评分 6 分者为中等质量文献、评分<6 分者为低质量文献。

1.5 统计分析方法

采用 Cochrane 协作网提供的 RevMan 5.3 统计软件进行 meta 分析。计数资料以 OR 表示,区间估计以 95%CI 表示,效应量的检验水准 $\alpha=0.05$ 。各项研究之间采用 Cochran's Q 检验和 I^2 检验进行异质性检验,当 $P>0.100$ 或 $I^2\leq 50.000\%$ 时,无异质性,采用固定效应模型进行合并分析;当 $P\leq 0.100$ 或 $I^2>50.000\%$ 时,存在显著异质性,采用随机效应模型进行合并分析。为明确各项研究之间的异质性,对 PD 平均诊断年龄和吸烟史进行亚组分析。通过敏感性分析对 Meta 分析结果之稳定性进行评价;剔除低质量文献以及对每项研究分别排除明确单个研究对整体研究结果的影响。

2 结果

2.1 文献检索结果

经初步检索共获得相关中英文文献 740 篇,英文 612、中文 128,剔除重复文献 102 篇,阅读文题和摘要剔除 523 篇,剔除病例报告、综述、临床指南等文献 75 篇,进一步阅读全文剔除数据不完整 30 篇、不符合纳入标准 3 篇,最终共纳入 7 项质量较高的英文文献(实验组即 PD 组为 5 143 例,对照组即非 PD 组为 5 713 例)。

2.2 纳入文献的质量评价

纳入文献均使用非随机研究系统评价工具纽卡斯尔-渥太华量表(NOS)进行评价。量表条目包括:病例的定义是否

充分;病例的代表性;对照的选择(与病例组是否同一人群);对照的定义;基于设计或分析所得的病例与对照的可比性;暴露的确定(是否固定记录);病例和对照的暴露是否采用相同的确定方法;2组的无应答率。总分为9分。

文献检索流程参见图1,所纳入病例对照研究的基线资料和质量评价参见表1。

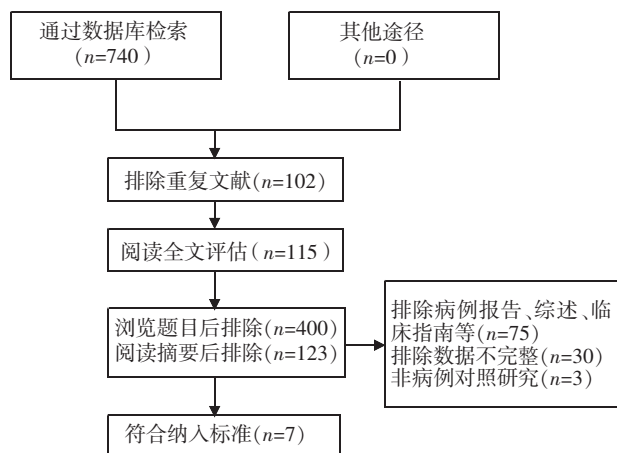


图1 文献筛选流程图

2.3 Meta 分析结果

有7项纳入大规模病例对照研究的文献对PD患者的DM患病率进行分析,各项研究之间存在异质性($P=0.620$, $I^2=76.000\%$),故采用随机效应模型进行合并效应分析。结果显示,糖尿病的个人发病率与其后PD发生率呈负相关($OR=0.620$, $95\%CI=0.410\sim0.940$, $P=0.020$;图2)。

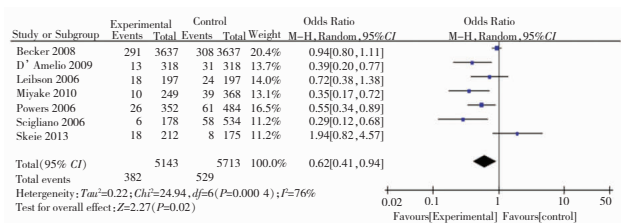


图2 糖尿病与帕金森病发病风险的森林图

2.3.1 附纳入7项研究的摘要 ① Becker等^[9]研究的主要目的是比较PD、非PD患者糖尿病的患病率以及PD与糖尿病发生的风险研究。第一,通过数据库比较PD及非PD患者糖尿病的发病率,结果发现PD及非PD组糖尿病的患病率相似;第二,进行随访巢式病例对照分析,从而量化新发糖尿病与PD的风险。在队列分析及病例对照研究中,PD患者中糖尿病患病率较低,这一结果仅限于口服左旋多巴的PD患

表1 所纳入7项病例对照研究的基线资料和质量评价

研究	来自国家或地区	PD定义	DM定义	PD				对照组				来源	调节变量	NOS (分)
				总数	男/女	年龄(岁)	DM病例数	总数	男/女	年龄(岁)	DM病例数			
Leibson, et al ^[13] (2006)	奥姆斯泰德明尼苏达州	代表诊断指数	ICD-9-CM	197	-	70	18	197	-	-	24	一般人群	年龄、性别	6
Skeie, et al ^[14] (2013)	挪威帕克韦斯特研究	凝胶标准	未注明	212	-	67.3	18	175	-	-	8	一般人群	年龄、性别	5
Powers, et al ^[15] (2006)	华盛顿群体健康数据库	神经内科医生根据4个基本体征中有2个	结构化调查问卷	352	217/135	69	26	484	298/186	-	61	医院	年龄、民族、教育情况、吸烟史	6
Becker, et al ^[9] (2008)	英国医生研究数据库	OXMIS	医疗记录中的抗糖尿病药物使用或饮食建议	3637	2167/1470	90% > 60	291	3637	2167/1470	-	308	医院	年龄、性别、吸烟史、利尿剂、体质指数、 β -阻滞剂、脂类代谢异常并发症	7
Miyake, et al ^[16] (2010)	日本11所医院	英国PD学会大脑库临床诊断标准	自我管理问卷	249	93/156	68.5	10	368	141/227	-	39	医院	年龄、性别、吸烟、居住区、体质指数、教育、运动、膳食能量、胆固醇、维生素E、酒精	6
D'Amelio, et al ^[17] (2009)	神经病学系,巴勒莫	4个基本体征中的2个,进行性病程,对抗帕金森药物有良好的反应	自我管理问卷	318	153/165	60.8	13	318	153/165	-	31	一般人群	年龄、性别、教育程度、体质指数、职业地位、饮酒和咖啡消费以及吸烟习惯	7
Scigliano, et al ^[18] (2006)	米兰C.Besta神经研究所	4个基本体征中有2个,对左旋多巴反应良好	出院诊断	178	92/86	58.1	6	534	276/258	-	58	医院	年龄、性别	6

者。②D'Amelio 等^[17]将同一地区的人群随机分为 PD 组及对对照组,通过结构化的问卷调查对病例组和对照组发生糖尿病前 PD 的发病率进行评估,并且考虑到教育、吸烟习惯、酒精和咖啡等变量,PD 及对对照组各纳入 318 例,对群体性别、PD 的发病年龄、吸烟、饮酒、咖啡进行分层分析,发现 PD 与 PD 前 DM 发病率呈负相关,DM 可能降低 PD 的发病风险。③ Powers 等^[15]的 1 项病例对照研究,纳入 352 个新诊断 PD 和 484 个对照组,在男性患者中,糖尿病患者与非糖尿病患者相比,PD 患病风险明显降低,但是这种关系在女性患者中不是很明显;有或无糖尿病病史的男性和女性吸烟者,均有 PD 发病风险的降低,并且在糖尿病患者中,无吸烟史的男性患者 PD 的患病率更低。④ Miyake 等^[16]在日本开展的关于高血压、高胆固醇血症、糖尿病病史等因素与 PD 风险的病例对照研究,包括 249 例 PD 患者病例组(病史 6 年以内),及 368 例无神经退行性疾病的对照组,从调查问卷获得的血管危险因素和混杂因素的数据,同时考虑性别、年龄、居住地、吸烟、教育、锻炼时间、体质指数、能量摄入、胆固醇、维生素 E、酒精、咖啡和食物的血糖指数这些变量。结果发现高血压、高胆固醇血症、糖尿病显著降低 PD 的风险,在男性和女性患者之间观察血管危险因素对 PD 的影响,结果无统计学差异。⑤ Scigliano 等^[18]对 178 例新诊断的特发性 PD 患者以及 533 例对照组进行回顾性病例对照研究,排除性别、年龄及其他神经系统疾病的影响因素。病例组及对照组入院均登记了有无吸烟史、糖尿病、高血压、体质指数、血清葡萄糖、血浆胆固醇、甘油三酯和血压等指标。结果发现糖尿病、吸烟史、高血压与特发性 PD 的发病风险降低明显相关,DM 可能降低 PD 的风险。⑥ Skeie 等^[14]在挪威进行了一项研究,纳入 212 例 PD 患者和 175 名年龄和性别匹配的对照组。PD 患者和对照组被要求提供早期病史和家族病史的信息。PD 患者的自我报告有较高频率的抑郁症状和焦虑障碍。结果为 PD 患者往往有更高的糖尿病发病率和中风或短暂性脑缺血发展的发病率,DM 可能增加 PD 的发病风险。⑦ Leibson 等^[13]进行了 1 项随访调查研究,目的是明确 PD 合并症的影响,纳入 PD 患者 197 例,对照组 197 例,结果发现 DM 可降低 PD 的发病风险。

2.3.2 亚组分析及敏感性分析

亚组分析即是将所纳入的各项研究按照上述某一因素分为两组或多组,以观察各亚组合并效应后其效应量之间差异是否具有统计学意义,即亚组合并效应量与分组因素是否存在交互作用,由此判断分组因素是否为各项研究结果之间存在异质性的贡献因素。亚组分析掌握以下几个原则:①预先设置原则,以保证有足够数量的临床研究被纳入其中。②设置的分组因素在理论上和逻辑上应该是合理的。③分组因素不宜太多,避免为获得“阳性结果”而过度“挖掘”式数据分析。对于亚组分析结果的判断,采用定性判断,即观察各亚组效应量 95%CI 之间是否存在重叠,若无重叠,则存在交互作用;若有重叠,则很可能不存在交互作用。本研究对 PD 诊断平均年龄以及有无吸烟史进行亚组分析。

根据 PD 平均诊断年龄进行亚组分析:有 6 篇文献对不

同诊断年龄的 PD 患者糖尿病发病率进行分析,我们总的合并效应量 $P=0.090$, $I^2=64.9\%$,提示各项研究之间是存在异质性的,故采用随机效应模型进行合并效应分析,结果显示 ($OR=0.35$, $95\%CI=0.21\sim0.59$),年龄 >67.2 岁 ($OR=0.69$, $95\%CI=0.38\sim1.24$),故年龄因素不是结果异质性的贡献因素。如图 3 所示。

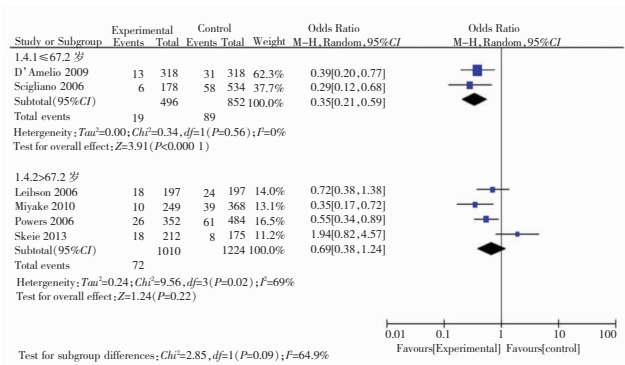


图 3 以平均年龄为亚组的森林图

根据吸烟史进行亚组分析:有 6 项研究对既往有吸烟史和无吸烟史的 PD 患者糖尿病发病率进行分析 ($P=0.090$, $I^2=64.9\%$),故采用随机效应模型进行合并效应分析,结果显示,吸烟组 ($OR=0.56$, $95\%CI=0.33\sim0.94$),无吸烟史组 ($OR=0.74$, $95\%CI=0.27\sim1.99$),2 组 95%CI 重叠,即不存在交互作用,因此吸烟不可作为解释结果异质性的贡献因素。如图 4 所示。

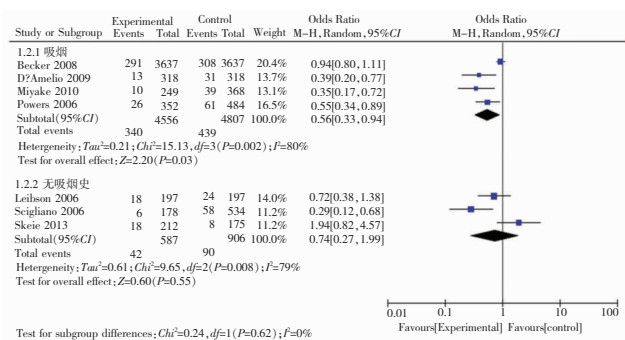


图 4 以有无吸烟史为亚组的森林图

本研究通过剔除低质量研究及逐个剔除文献来进行敏感性分析。

剔除低质量文献:有 1 项研究^[14] NOS 评分 5 分,予以剔除后,研究结论一致 ($OR=0.540$, $95\%CI=0.350\sim0.820$, $P=0.0009$;图 5),表明 Meta 分析结果稳定。

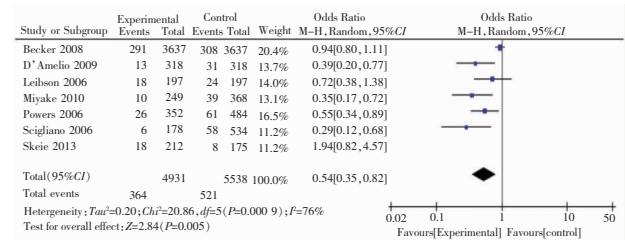


图 5 敏感性分析图(剔除低质量研究后森林图)

逐一排除单项研究对整体研究结果的影响:逐一剔除其他各项单项研究后,研究结论一致(剔除 Scigliano 等^[18]的研究: $OR=0.680, 95\%CI=0.450\sim1.030, P=0.002$;剔除 Miyake 等^[16]的研究: $OR=0.670, 95\%CI=0.440\sim1.030, P=0.002$;剔除 D'Amelio 等^[17]的研究: $OR=0.660, 95\%CI=0.430\sim1.030, P=0.010$;剔除 Leibson 等^[13]的研究: $OR=0.600, 95\%CI=0.370\sim0.970, P=0.0002$;剔除 Powers 等^[15]的研究: $OR=0.630, 95\%CI=0.380\sim1.030, P=0.0005$;剔除 Becker 等^[9]的研究: $OR=0.550, 95\%CI=0.350\sim0.880, P=0.020$),表明 Meta 分析结果稳定。具体详见表 2。

表 2 逐一排除单项研究对整体研究结果影响后的敏感性分析

项目	OR 值	OR 95%CI	P 值
剔除 Scigliano 等 ^[18] 的研究	0.68	0.45~1.03	0.002
剔除 Miyake 等 ^[16] 的研究	0.67	0.44~1.03	0.002
剔除 D'Amelio 等 ^[17] 的研究	0.66	0.43~1.03	0.001
剔除 Leibson 等 ^[13] 的研究	0.60	0.37~0.97	0.0002
剔除 Powers 等 ^[15] 的研究	0.63	0.38~1.03	0.0005
剔除 Becker 等 ^[9] 的研究	0.55	0.35~0.88	0.020

3 讨论

3.1 结果总结

本研究结果提示 DM 可能降低 PD 的发病风险,亚组分析中,年龄因素不是结果异质性的贡献因素,吸烟也不可解释结果的异质性;敏感性分析中,剔除低质量研究以及逐个排除其他纳入研究后,未发现数据结果异质性明显改变,故研究结果尚稳定可靠,整体结果采用随机效应模型进行合并。

3.2 研究意义

3.2.1 PD 和 DM 共同病理生理学基础 PD 及 DM 之间可能相互作用的病理生理学机制,首先遗传易感性强、生活方式的选择、暴露在有毒的环境等因素可能会导致线粒体功能障碍,内质网应激、炎症、糖耐量受损、胰岛素抵抗和代谢紊乱等,这些途径的失调可能最终导致神经退行性疾病和或糖尿病^[2-3];其次胰岛素缺乏、胰岛素抵抗以及高胰岛素血症也可能在 PD 和 DM 的发病机制中发挥作用^[19-21],胰岛素抵抗已被证实减少胰岛素颅内转运,胰岛素受体在黑质致密部,胰岛素可增加多巴胺转运体基因的表达,可以调节大脑中多巴胺的浓度,黑质多巴胺能神经元和胰岛素受体的共存表明两者可能相关^[3,22]。

3.2.2 PD 和 DM 相关性的临床意义 PD 与 DM 均是与年龄相关的慢性疾病,通过调节糖代谢及胰岛

素传导通路可能成为将来治疗 PD 的重要手段之一,国内有学者^[23]提出过氧化物酶体增殖物激活受体 γ (PPAR- γ) 激动剂可能成为未来治疗 PD 的一个理想药物,PPAR- γ 激动剂属胰岛素增敏剂,通过促进细胞对葡萄糖的利用调节血糖,血糖的平稳可减轻代谢应激,从而减少多巴胺能神经退变,因此研究两者之间相互作用关系,或可为临床治疗提供新思路。

3.3 结果分析

虽然有学者提出 DM 及 PD 存在共同的失调途径及共同的病理生理学机制,并推测 DM 或提高 PD 的发病率,自 20 世纪 60 年代初首先提出糖耐量及 PD 关系开始,近年来这一话题在流行病学中一直存在争议,对于两者的关系,国内外学者使用不同的方法、不同的设计的开展了很多研究,研究结果尚未统一,包括无关联、正相关及负相关。在医学科研中,针对同一问题常常同时或者先后有许多类似的研究,许多研究结果可能不一致甚至相反。解决这个问题的方法有两种:一是通过严格设计的大规模随机试验进行验证;二是通过对这些研究及其结果的综合分析和再评价,即越来越受到重视的 Meta 分析。本研究是病例对照研究,即回顾性研究,最终通过数据分析得出两者负相关这个结论,一定程度上较病理生理学机制及临床观察等推测更为科学合理有依据,但由于 Meta 分析属于描述性二次分析,存在混杂偏倚以及分析方法本身的一些缺点,在医学实践和科研中也应该正确认识和合理应用 Meta 分析方法。所以两者之间的关系值得进一步分析及临床实验研究。

3.4 局限性

糖尿病是一组代谢性疾病,可导致大小血管病变,在 Leibson 等^[13]人的研究中,其他神经系统疾病如中风、痴呆的存在没有作为排除标准,在 PD 组中中风和痴呆呈现一个较高的趋势,因此,不能排除血管性 PD;在 Scigliano 等^[18]的研究中,对照组为在医院募招,其特别高的血管危险因素被认为是来源偏倚。因此,不能确定所纳入文献 PD 人群均为特发性 PD,即使 PD 是由神经科医生诊断,正确率最多也就是 80% 左右,另外 PD 没有确诊的金标准。对血管并发的相关 PD 的排除须基于功能影像技术,这样才可一定程度上保证纳入文献的准确性。本研究结果总体估计有显著的异质性,尽管使用适当的分析技术,仍未找到异质性的贡献因素。本研究结果

是基于观察研究的结果,大部分信息的收集是患者自我叙述,随着年龄的增长回忆偏倚不能排除,特别是存在认知功能恶化的情况;另外糖尿病的高死亡率所导致的生存偏倚也可能导致其与 PD 的负相关结果。纳入研究随访时间较长,PD 的初步诊断也可能发生改变。我们不能排除潜在的混杂变量,如应该考虑其他潜在的心血管危险等混杂因素的影响,虽然其直接影响作用尚待阐明,一些研究者认为,高血压和高血脂与 PD 的风险增加相关。相反,血清高尿酸以及使用他汀类药物已经被报道是保护因素。在随访期间没有考虑血糖控制和管理的相关信息,从文献中的数据表明,胰岛素和胰岛素增敏剂,如噻唑烷二酮类药物,可以作为一种可行的治疗神经退行性疾病的治疗方法,因为他们也会改善全身低度炎症。

4 结 论

综上所述,本研究提示糖尿病或可降低帕金森病的发病率,尽管结果具较高的异质性。另外,明确两者之间的危险关系,需要考虑更多潜在混杂因素,更严密的研究设计,更大的样本研究等,同时也需要进一步研究两者病理生理学等发病机制之间的联系,从而更准确阐明两者之间的联系。

参 考 文 献

- [1] De Rijk MC, Launer LJ, Berger K, et al. Prevalence of Parkinson's disease in Europe: a collaborative study of population-based cohorts. Neurologic Diseases in the Elderly Research Group[J]. Neurology, 2000, 54(11S5): 21-23.
- [2] Santiago JA, Potashkin JA. Shared dysregulated pathways lead to Parkinson's disease and diabetes[J]. Trends Mol Med, 2013, 19(3): 176-186.
- [3] Craft S, Watson GS. Insulin and neurodegenerative disease: shared and specific mechanisms[J]. Lancet Neurol, 2004, 3(3): 169-178.
- [4] Simon KC, Chen H, Schwarzschild M, et al. Hypertension, hypercholesterolemia, diabetes, and risk of Parkinson disease[J]. Neurology, 2007, 69(17): 1688-1695.
- [5] Driver JA, Smith A, Buring JE, et al. Prospective cohort study of type 2 diabetes and the risk of Parkinson's disease[J]. Diabetes Care, 2008, 31(10): 2003-2005.
- [6] Hu G, Jousilahti P, Bidel S, et al. Type 2 diabetes and the risk of Parkinson's disease[J]. Diabetes Care, 2007, 30(4): 842-847.
- [7] Xu Q, Park Y, Huang X, et al. Diabetes and risk of Parkinson's disease[J]. Diabetes Care, 2011, 34(4): 910-915.
- [8] Herishanu YO, Medvedovski M, Goldsmith JR, et al. A case-control study of Parkinson's disease in urban population of southern Israel[J]. Can J Neurol Sci, 2001, 28(2): 144-147.
- [9] Becker C, Brobert GP, Johansson S, et al. Diabetes in patients with idiopathic Parkinson's disease[J]. Diabetes Care, 2008, 31(9): 1808-1812.
- [10] Rugbjerg K, Friis S, Ritz B, et al. Autoimmune disease and risk for Parkinson disease: a population-based case-control study[J]. Neurology, 2009, 73(18): 1462-1468.
- [11] Cereda E, Barichella M, Pedrolli C, et al. Diabetes and risk of Parkinson's disease: a systematic review and meta-analysis[J]. Diabetes Care, 2011, 34(12): 2614-2623.
- [12] Cereda E, Barichella M, Pedrolli C, et al. Diabetes and risk of Parkinson's disease[J]. Mov Disord, 2013, 28(2): 257.
- [13] Leibson CL, Maraganore DM, Bower JH, et al. Comorbid conditions associated with Parkinson's disease: a population-based study[J]. Mov Disord, 2006, 21(4): 446-455.
- [14] Skeie GO, Muller B, Haugarvoll K, et al. Parkinson disease: associated disorders in the Norwegian population based incident ParkWest study[J]. Parkinsonism Relat Disord, 2013, 19(1): 53-55.
- [15] Powers KM, Smith-Weller T, Franklin GM, et al. Diabetes, smoking, and other medical conditions in relation to Parkinson's disease risk[J]. Parkinsonism Relat Disord, 2006, 12(3): 185-189.
- [16] Miyake Y, Tanaka K, Fukushima W, et al. Fukuoka Kinki Parkinson's Disease Study Group. Case-control study of risk of Parkinson's disease in relation to hypertension, hypercholesterolemia, and diabetes in Japan[J]. J Neurol Sci, 2010, 293(1-2): 82-86.
- [17] D'Amelio M, Ragonese P, Callari G, et al. Diabetes preceding Parkinson's disease onset. A case-control study[J]. Parkinsonism Relat Disord, 2009, 15(9): 660-664.
- [18] Scigliano G, Musicco M, Soliveri P, et al. Reduced risk factors for vascular disorders in Parkinson disease patients: a case-control study[J]. Stroke, 2006, 37(5): 1184-1188.
- [19] Peila R, Rodriguez BL, White LR, et al. Fasting insulin and incident dementia in an elderly population of Japanese-American men[J]. Neurology, 2004, 63(2): 228-233.
- [20] Rönnekaa E, Zethelius B, Sundelöf J, et al. Impaired insulin secretion increases the risk of Alzheimer disease[J]. Neurology, 2008, 71(14): 1065-1071.
- [21] Rönnekaa E, Zethelius B, Sundelöf J, et al. Glucose metabolism and the risk of Alzheimer's disease and dementia: a population-based 12 year follow-up study in 71-year-old men[J]. Diabetologia, 2009, 52(8): 1504-1510.
- [22] Cardoso S, Correia S, Santos RX, et al. Insulin is a two-edged knife on the brain[J]. J Alzheimers Dis, 2009, 18(3): 483-507.
- [23] 王 敏. 糖尿病与帕金森病相关性的研究进展[J]. 实用糖尿病杂志, 2012, 8(1): 10-11.

(责任编辑:冉明会)