

## · 前沿进展 ·

## 糖尿病与认知障碍关系的研究进展

刘惠, 马雅军, 胡志灏, 李晓东, 李淑娟

**【摘要】** 近年研究表明, 糖尿病与认知障碍有关, 糖尿病相关认知功能改变主要包括糖尿病相关认知功能减退、轻度认知功能损伤(MCI)及痴呆, 而老年人出现糖尿病相关认知功能减退可能为痴呆的早期阶段。本文主要综述了1型、2型糖尿病患者认知功能改变、脑影像学特征、危险因素及其血管性危险因素的控制、诊断、管理等, 以期能为糖尿病患者认知障碍的科学管理提供参考。

**【关键词】** 糖尿病; 认知障碍; 危险因素; 疾病管理; 综述

**【中图分类号】** R 587.1 R 741 **【文献标识码】** A DOI: 10.3969/j.issn.1008-5971.2019.06.001

刘惠, 马雅军, 胡志灏, 等. 糖尿病与认知障碍关系的研究进展 [J]. 实用心脑血管病杂志, 2019, 27(6): 1-4. [www.syxnf.net]

LIU H, MA Y J, HU Z H, et al. Research progress on relationship between diabetes mellitus and cognition disorders [J]. Practical Journal of Cardiac Cerebral Pneumal and Vascular Disease, 2019, 27(6): 1-4.

**Research Progress on Relationship between Diabetes Mellitus and Cognition Disorders** LIU Hui, MA Yajun, HU Zhihao, LI Xiaodong, LI Shujuan

Department of Neurology, Beijing Chaoyang Hospital Affiliated to Capital Medical University, Beijing 100020, China

Corresponding author: LI Shujuan, E-mail: 2431965@qq.com

**【Abstract】** Recent studies showed that, diabetes mellitus is significantly associated with cognition disorders, diabetes mellitus related changes of cognitive function include diabetes mellitus related cognitive decline, mild cognitive impairment(MCI) and dementia, moreover diabetes mellitus related cognitive decline may be the early stage of dementia in elderly patients. This paper mainly reviewed type 1 and type 2 diabetes mellitus related changes of cognitive function, brain imaging features, risk factors, control of vascular risk factors, diagnosis and management, in order to provide a reference for scientific management of cognition disorders in patients with diabetes mellitus.

**【Key words】** Diabetes mellitus; Cognition disorders; Risk factors; Disease management; Review

糖尿病是一种常见的代谢障碍性疾病, 可导致多种慢性并发症, 如心脑血管疾病、糖尿病肾病、糖尿病视网膜病变及周围神经病变等。据世界卫生组织(WHO)统计, 全世界糖尿病患病率在过去50年内呈现升高趋势, 预计到2030年全球糖尿病患者数量将达到5.92亿且糖尿病及其并发症将成为世界第七大死亡原因<sup>[1]</sup>。近年来, 糖尿病相关认知障碍逐渐受到关注, 并已证实糖尿病与认知障碍有关。本文主要综述了1型、2型糖尿病患者认知功能改变、脑影像学特征、危险因素及其血管性危险因素的控制、诊断、管理等, 以期能为糖尿病患者认知障碍的科学管理提供参考。

### 1 1型糖尿病

1.1 认知功能改变 神经心理学研究表明, 与非糖尿病个体相比, 1型糖尿病患者认知功能存在轻度异常, 尤其是在一般智力、精神运动速度及心理灵活性方面<sup>[2]</sup>。一项Meta分

析结果显示, 与无糖尿病者相比, 成人1型糖尿病患者整体认知功能、视觉感知功能评分略有差异, 其认知功能评分较无糖尿病者降低0.3~0.7个标准差(SD), 平均降低0.5个SD, 但学习、记忆功能评分未受明显影响<sup>[2]</sup>。由于1型糖尿病多见于儿童期或成年早期, 因此成人1型糖尿病患者认知功能减退可能从儿童期就已存在。一项Meta分析结果显示, 与无糖尿病者相比, ≤19岁的1型糖尿病患者认知功能评分降低0.2个SD<sup>[3]</sup>。研究表明, 1型糖尿病早期认知功能减退最快, 之后进展较缓慢<sup>[4]</sup>; DCCT试验发现, 1型糖尿病患者随访18年期间未出现明显认知功能减退<sup>[5]</sup>, 但部分小型队列研究发现部分1型糖尿病患者出现认知功能减退加速现象, 尤其是1型糖尿病晚期伴微血管病变患者<sup>[6]</sup>。目前, 70岁及以上1型糖尿病患者认知功能改变及其与痴呆之间的关系尚不明确, 仍有待进一步研究。

1.2 脑影像学特征 1型糖尿病并认知障碍患者颅脑磁共振成像(MRI)检查结果主要表现为脑结构异常。研究表明, 与无糖尿病者相比, 中年1型糖尿病患者额叶、边缘叶及中央后回灰质体积均缩小, 其中额叶灰质体积缩小6%~19%, 中

基金项目: 国家自然科学基金资助项目(81771414、81571372、81670465); 北京市自然科学基金资助项目(7141001)  
100020北京市, 首都医科大学附属北京朝阳医院神经内科  
通信作者: 李淑娟, E-mail: 2431965@qq.com

央后回灰质体积缩小8~13%<sup>[7]</sup>，且额叶、边缘叶及中央后回灰质体积缩小多始于儿童期，儿童1型糖尿病患者脑灰质体积缩小约4%<sup>[8]</sup>。此外，有研究通过扩散张量成像（DTI）及功能性磁共振成像（fMRI）发现，1型糖尿病患者大脑网络受到干扰且与认知功能减退有关<sup>[9]</sup>。总之，关于1型糖尿病与脑小血管病的关系研究报道较少，二者之间的关系尚不明确。

**1.3 危险因素** 目前，早发糖尿病是目前公认的成年1型糖尿病患者认知功能减退的危险因素，其机制主要与早发糖尿病导致发育中的大脑代谢紊乱有关<sup>[4]</sup>。研究表明，伴有周围微血管并发症及大血管病变的1型糖尿病患者表现出精神运动效率加速下降<sup>[10]</sup>；有小样本量病例系列研究发现，严重低糖血症与1型糖尿病患者认知功能减退有关<sup>[4]</sup>，但基于横断面研究的Meta分析及DCCT试验均未发现严重低糖血症与1型糖尿病患者认知功能减退有关<sup>[2, 5]</sup>。此外，还有研究表明吸烟、高血压及体质指数升高等血管性危险因素与中年1型糖尿病患者认知功能减退有关<sup>[10]</sup>。

## 2 2型糖尿病

**2.1 认知功能改变** 2型糖尿病患者认知功能改变可能始于糖尿病前期并随着时间推移而微妙地进展。一项前瞻性研究证实，糖尿病与遗忘性及非遗忘性轻度认知功能损伤（MCI）发生风险升高有关<sup>[11]</sup>，但校正其他血管性危险因素后糖尿病与非遗忘性MCI的相关性减弱<sup>[12]</sup>，而在遗忘性或非遗忘性MCI患者中，伴有糖尿病者进展为痴呆的风险是不伴糖尿病者的1.5~3.0倍<sup>[13]</sup>。一项包含30 000例患者（其中约16%存在2型糖尿病）、11项研究的Meta分析结果显示，与无糖尿病者相比，有糖尿病者发生痴呆的RR为1.51[95%CI(1.31, 1.74)]<sup>[14]</sup>，即每15例痴呆患者中有1例可归因于糖尿病。

**2.2 脑影像学特征** 2型糖尿病相关脑萎缩性改变主要表现为全脑或局部脑组织容积减少。与单纯阿尔茨海默病患者相比，阿尔茨海默病伴2型糖尿病患者脑皮质萎缩表现更明显<sup>[15]</sup>。2型糖尿病并认知障碍患者颅脑MRI检查结果主要表现为内侧颞叶、前扣带回、内侧额叶灰质损失及额叶、颞叶白质损失<sup>[16]</sup>。研究表明，不对称性海马萎缩（右侧大于左侧）可能与2型糖尿病患者认知障碍有关<sup>[17]</sup>；与非糖尿病患者相比，2型糖尿病患者腔隙性脑梗死发生率升高1倍，脑白质高信号数量增加约20%<sup>[18]</sup>，而脑结构与功能连接改变虽与特定临床症状或体征无明显关系，但其与2型糖尿病患者认知功能改变有关<sup>[19]</sup>，因此今后的研究应进一步深入观察脑连接标志物对2型糖尿病患者认知功能减退的预测价值。

**2.3 危险因素** 一项样本量适中的横断面研究表明，2型糖尿病患者存在轻微认知功能改变，但其危险因素与MCI及痴呆的危险因素并不一定相同<sup>[20]</sup>，而2型糖尿病患者MCI及痴呆的危险因素鉴别较复杂，需大样本量队列研究及随访研究进一步证实。目前，以糖化血红蛋白（HbA<sub>1c</sub>）为标准的2型糖尿病患者血糖控制情况与认知障碍之间的关系研究尚存在争议<sup>[20]</sup>；迄今为止样本量最大的一项研究证实，HbA<sub>1c</sub>与2型糖尿病患者认知功能改变的关系要么很弱、要么缺失<sup>[21]</sup>，但有研究证实HbA<sub>1c</sub>>10%或>86 mmol/L时会明显增加2型糖尿病患者痴呆发生风险<sup>[22]</sup>。研究表明，糖尿病周围微血管

并发症如糖尿病肾病与2型糖尿病患者认知功能减退<sup>[23]</sup>及痴呆发生风险升高有关<sup>[24]</sup>，而由于认知障碍可增加低糖血症发生风险且其可能是糖尿病自我管理障碍引起的用药错误所致，因此严重低糖血症对65岁以上2型糖尿病患者认知功能减退及痴呆的影响似乎是双向的<sup>[25]</sup>。有研究表明，抑郁症与2型糖尿病之间存在一定的双向联系<sup>[26]</sup>，一项大型队列研究结果显示，抑郁症可使2型糖尿病患者痴呆发生风险升高1倍<sup>[27]</sup>，但也有研究认为认知障碍、抑郁症会在2型糖尿病患者中独立发生，轻度抑郁患者认知功能并无明显改变<sup>[28]</sup>。近年研究发现，与体质量正常者相比，超重、肥胖的2型糖尿病患者大脑皮质厚度及白质损伤较重，精神运动效率出现改变，提示肥胖可能会对2型糖尿病患者认知功能产生一定影响<sup>[29]</sup>。

## 3 血管性危险因素的控制

DCCT试验通过对比强化胰岛素治疗（每日注射3次或以上胰岛素或持续皮下注射胰岛素）与常规胰岛素治疗（每日注射1~2次胰岛素）对1型糖尿病患者认知功能的影响发现，采用强化胰岛素治疗者HbA<sub>1c</sub>降低2%，但认知功能并无明显改善<sup>[30]</sup>。一项为期6.3年的前瞻性研究结果显示，HbA<sub>1c</sub>介于8.0%~8.9%或≥9.0%时1型糖尿病患者痴呆发生风险分别升高65%、79%，但HbA<sub>1c</sub>介于6.0%~7.9%时痴呆发生风险反而减低45%，提示血糖控制情况会对1型糖尿病患者痴呆发生风险产生影响<sup>[31]</sup>。有研究表明，强化血糖控制可改善2型糖尿病患者记忆力及注意力<sup>[32]</sup>；一项为期5年的随访研究证实，口服降糖药物可有效降低糖尿病患者MCI转化为痴呆的风险<sup>[33]</sup>，但部分大型随机试验并未发现强化血糖控制对2型糖尿病患者认知功能的长期益处<sup>[25]</sup>。ACCORD-MIND研究<sup>[34]</sup>是目前为止唯一一项专门评估降压或降脂治疗对2型糖尿病患者认知功能减退潜在影响的研究，该研究结果显示，为期40个月的强化降压及降脂治疗并未改善2型糖尿病患者认知功能，但却发现强化降压治疗与脑萎缩加速、进展有关<sup>[34]</sup>。研究证实，控制心血管性危险因素有可能会降低一般人群认知障碍发生风险<sup>[35]</sup>，但目前关于控制心血管性危险因素对糖尿病患者认知障碍的随机试验结果喜忧参半。

## 4 糖尿病患者认知障碍的诊断

不同严重程度、不同阶段的认知障碍患者预后及管理方式不同，因此准确地诊断及鉴别诊断糖尿病患者认知障碍及其严重程度、阶段等具有重要临床意义<sup>[20]</sup>。糖尿病与MCI、痴呆等认知功能改变有关，但部分糖尿病患者仅存在部分轻微认知功能改变且不太会对日常生活及工作产生影响，因此可定义为糖尿病相关认知功能减退。多数糖尿病相关认知功能减退患者认知功能筛查如蒙特利尔认知功能量表（MMSE）结果一般是正常的，神经心理学测试敏感性一般，因此糖尿病患者有认知功能减退相关主诉但大部分生活和工作职能保留时可考虑糖尿病相关认知功能减退的诊断。需要指出的是，抑郁症也可以表现为认知障碍，因此需注意进行鉴别诊断。此外，甲状腺功能减退症、维生素缺乏症、贫血、肾脏或肝脏功能不全等也可能导致认知障碍，需对症治疗并在症状好转后再次评估其认知功能。由于在群体水平上与糖尿病相关认知功能减退有关的颅脑MRI改变并不能在个体中被有效检

出和分类,因此脑影像学检查尚不能为糖尿病相关认知功能减退的诊断和评估提供有效信息,部分研究偶然发现的轻微脑白质高信号等似乎对个体没有临床意义。

## 5 糖尿病患者认知障碍的管理

目前,对于糖尿病并认知障碍患者,临床尚无特效的治疗方法,部分患者可考虑心理治疗及认知康复治疗,而由于糖尿病患者认知障碍进展较缓慢,因此多数糖尿病并认知障碍患者预后较好,尤其是年龄<60岁以下者<sup>[20]</sup>。对于糖尿病伴MCI或痴呆患者,目前尚无特定治疗方案,其治疗方法与单纯MCI或痴呆患者一致。需要注意的是,糖尿病患者认知障碍与血糖控制不良有关,血糖控制不良可导致糖尿病并认知障碍患者住院频率增加及严重低血糖发生风险升高,尤其是伴有执行功能损伤者<sup>[36-37]</sup>,因此临床应注意评估其自我管理能力及治疗依从性,并考虑适当放宽血糖控制目标或动态监测高危人群胰岛素水平等<sup>[38]</sup>,而养成良好的生活方式(包括控制饮食和运动)可能会改善糖尿病并认知障碍患者与认知功能有关的大脑区域神经元可塑性<sup>[39]</sup>。

## 6 小结与展望

糖尿病与认知障碍相关,糖尿病相关认知功能改变主要包括糖尿病相关认知功能减退、MCI及痴呆,但上述3种认知功能改变并不一定是一个连续过程且治疗方法、预后不同,但目前临床尚无防治糖尿病相关认知障碍的特定方法,因此进一步深入研究并提高对糖尿病患者认知障碍的认知及诊断水平有助于减少用药错误及低糖血症的发生,从而及早制定有针对性的治疗方案、改善患者预后。

作者贡献:李淑娟负责选题设计、论文修改、审校,并对文章负责;刘惠、李晓东、马雅军、胡志灏负责资料收集和整理,刘惠撰写论文。

本文无利益冲突。

## 参考文献

- [1] GUARIGUATA L, WHITING D R, HAMBLETON I, et al. Global estimates of diabetes prevalence for 2013 and projections for 2035 [J]. *Diabetes Res Clin Pract*, 2014, 103 (2): 137-149. DOI: 10.1016/j.diabres.2013.11.002.
- [2] BRANDS A M, BIESELS G J, DE HAAN E H, et al. The effects of type 1 diabetes on cognitive performance: a meta-analysis [J]. *Diabetes Care*, 2005, 28 (3): 726-735. DOI: 10.2337/diacare.28.3.726.
- [3] GAUDIERI P A, CHEN R, GREER T F, et al. Cognitive function in children with type 1 diabetes: a meta-analysis [J]. *Diabetes Care*, 2008, 31 (9): 1892-1897. DOI: 10.2337/dc07-2132.
- [4] BIESELS G J, DEARY I J, RYAN C M. Cognition and diabetes: a lifespan perspective [J]. *Lancet Neurol*, 2008, 7 (2): 184-190. DOI: 10.1016/S1474-4422 (08) 70021-8.
- [5] Diabetes Control and Complications Trial/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications Study Research Group, JACOBSON A M, MUSEN G, et al. Long-term effect of diabetes and its treatment on cognitive function [J]. *N Engl J Med*, 2007, 356 (18): 1842-1852. DOI: 10.1056/NEJMoa066397.
- [6] RYAN C M, GECKLE M O, ORCHARD T J. Cognitive efficiency declines over time in adults with type 1 diabetes: effects of micro- and macrovascular complications [J]. *Diabetologia*, 2003, 46 (7): 940-948. DOI: 10.1007/S00125-003-1128-2.
- [7] HUGHES T M, RYAN C M, AIZENSTEIN H J, et al. Frontal gray matter atrophy in middle aged adults with type 1 diabetes is independent of cardiovascular risk factors and diabetes complications [J]. *J Diabetes Complications*, 2013, 27 (6): 558-64. DOI: 10.1016/j.jdiacomp.2013.07.001.
- [8] MARZELLI M J, MAZAIKA P K, Barnea-Goraly N, et al. Neuroanatomical correlates of dysglycemia in young children with type 1 diabetes [J]. *Diabetes*, 2013, 63 (1): 343-353. DOI: 10.2337/Db13-0179.
- [9] VAN DUINKERKEN E, SCHOONHEIM M M, SANZ-ARIGITA E J, et al. Resting-state brain networks in type 1 diabetic patients with and without microangiopathy and their relation to cognitive functions and disease variables [J]. *Diabetes*, 2012, 61 (7): 1814-1821. DOI: 10.2337/Db11-1358.
- [10] JACOBSON A M, RYAN C M, CLEARY P A, et al. Biomedical risk factors for decreased cognitive functioning in type 1 diabetes: an 18 year follow-up of the Diabetes Control and Complications Trial (Dect) Cohort [J]. *Diabetologia*, 2011, 54 (2): 245-255. DOI: 10.1007/S00125-010-1883-9.
- [11] BRANDS A M, KESSELS R P, HOOGMA R P, et al. Cognitive performance, psychological well-being, and brain magnetic resonance imaging in older patients with type 1 diabetes [J]. *Diabetes*, 2006, 55 (6): 1800-1806. DOI: 10.2337/Db05-1226.
- [12] LUCHSINGER J A, REITZ C, PATEL B, et al. Relation of diabetes to mild cognitive impairment [J]. *Arch Neurol*, 2007, 64 (4): 570-575. DOI: 10.1001/Archneur.64.4.570.
- [13] LI J, WANG Y J, ZHANG M, et al. Vascular risk factors promote conversion from mild cognitive impairment to Alzheimer disease [J]. *Neurology*, 2011, 76 (17): 1485-1491. DOI: 10.1212/Wnl.0b013e318217e7a4.
- [14] CHENG G, HUANG C, DENG H, et al. Diabetes as a risk factor for dementia and mild cognitive impairment: a meta-analysis of longitudinal studies [J]. *Intern Med J*, 2012, 42 (5): 484-91. DOI: 10.1111/J.1445-5994.2012.02758.x.
- [15] BIESELS G J, DE LEEUW F E, LINDEBOOM J, et al. Increased cortical atrophy in patients with Alzheimer's disease and type 2 diabetes mellitus [J]. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2006, 77 (3): 304-307. DOI: 10.1136/Jnmp.2005.069583.
- [16] MORAN C, PHAN T G, CHEN J, et al. Brain atrophy in type 2 diabetes: regional distribution and influence on cognition [J]. *Diabetes Care*, 2013, 36 (12): 4036-4042. DOI: 10.2337/dc13-0143.
- [17] MILNE N T, BUCKS R S, DAVIS W A, et al. Hippocampal atrophy, asymmetry, and cognition in type 2 diabetes mellitus [J]. *Brain Behav*, 2018, 8 (1). DOI: 10.1002/brb3.741.



- [ 18 ] QIU C, SIGURDSSON S, ZHANG Q, et al. Diabetes, markers of brain pathology and cognitive function: the Age, Gene/Environment Susceptibility-Reykjavik Study [ J ]. *Ann Neurol*, 2014, 75 ( 1 ) : 138–146. DOI: 10.1002/Ana.24063.
- [ 19 ] REIJMER Y D, BRUNDEL M, DE BRESSER J, et al. Microstructural white matter abnormalities and cognitive functioning in type 2 diabetes: a diffusion tensor imaging study [ J ]. *Diabetes Care*, 2013, 36 ( 1 ) : 137–144. DOI: 10.2337/Dc12-0493.
- [ 20 ] BIESELS G J, STRACHAN M W, VISSEREN F L, et al. Dementia and cognitive decline in type 2 diabetes and prediabetic stages: towards targeted interventions [ J ]. *Lancet Diabetes Endocrinol*, 2014, 2( 3 ): 246–255. DOI: 10.1016/S2213-8587( 13 ) 70088-3.
- [ 21 ] REYNOLDS R M, STRACHAN M W, LABAD J, et al. Morning cortisol levels and cognitive abilities in people with type 2 diabetes: the Edinburgh type 2 diabetes study [ J ]. *Diabetes Care*, 2010, 33( 4 ) : 714–720. DOI: 10.2337/Dc09-1796.
- [ 22 ] EXALTO L G, BIESELS G J, Karter A J, et al. Risk score for prediction of 10 year dementia risk in individuals with type 2 diabetes: a cohort study [ J ]. *Lancet Diabetes Endocrinol*, 2013, 1 ( 3 ) : 183–190. DOI: 10.1016/S2213-8587 ( 13 ) 70048-2.
- [ 23 ] DING J, STRACHAN M W, REYNOLDS R M, et al. Diabetic retinopathy and cognitive decline in older people with type 2 diabetes: the Edinburgh Type 2 Diabetes Study [ J ]. *Diabetes*, 2010, 59 ( 11 ) : 2883–2889. DOI: 10.2337/Db10-0752.
- [ 24 ] EXALTO L G, BIESELS G J, Karter A J, et al. Severe diabetic retinal disease and dementia risk in type 2 diabetes [ J ]. *J Alzheimers Dis*, 2014, 42 ( Suppl 3 ) : S109–117. DOI: 10.3233/Jad-132570.
- [ 25 ] YAFFE K, FALVEY C M, HAMILTON N, et al. Association between hypoglycemia and dementia in a biracial cohort of older adults with diabetes mellitus [ J ]. *JAMA Intern Med*, 2013, 173 ( 14 ) : 1300–1306. DOI: 10.1001/jamainternmed.2013.6176.
- [ 26 ] TABÁK A G, AKBARALY T N, BATTY G D, et al. Depression and type 2 diabetes: a causal association ? [ J ]. *Lancet Diabetes Endocrinol*, 2014, 2( 3 ): 236–245. DOI: 10.1016/S2213-8587( 13 ) 70139-6.
- [ 27 ] KATON W, LYLES C R, PARKER M M, et al. Association of depression with increased risk of dementia in patients with type 2 diabetes: the diabetes and aging study [ J ]. *Arch Gen Psychiatry*, 2012, 69 ( 4 ) : 410–417. DOI: 10.1001/archgenpsychiatry.
- [ 28 ] KOEKOEK P S, RUTTEN G E, RUIS C, et al. Mild depressive symptoms do not influence cognitive functioning in patients with type 2 diabetes [ J ]. *Psychoneuroendocrinology*, 2013, 38 ( 3 ) : 376–386. DOI: 10.1016/J.Psyneuen.2012.06.014.
- [ 29 ] YOON S, CHO H, KIM J, et al. Brain changes in overweight/obese and normal-weight adults with type 2 diabetes mellitus [ J ]. *Diabetologia*, 2017, 60 ( 7 ) : 1207–1217. DOI: 10.1007/S00125-017-4266-7.
- [ 30 ] Effects of intensive diabetes therapy on neuropsychological function in adults in the Diabetes Control and Complications Trial [ J ]. *Ann Intern Med*, 1996, 124 ( 4 ) : 379–88. DOI: 10.7326/0003-4819-124-4-199602150-00001.
- [ 31 ] LACY M E, GILSANZ P, Karter A J, et al. Long-term Glycemic Control and Dementia Risk in Type 1 Diabetes [ J ]. *Diabetes Care*, 2018, 41 ( 11 ) : 2339–2345. DOI: 10.2337/Dc18-0073.
- [ 32 ] RYAN C M, FREED M I, ROOD J A, et al. Improving metabolic control leads to better working memory in adults with type 2 diabetes [ J ]. *Diabetes Care*, 2006, 29 ( 2 ) : 345–351. DOI: 10.2337/diacare.29.02.06.dc05-1626.
- [ 33 ] MA F, WU T, MIAO R, et al. Conversion of mild cognitive impairment to dementia among subjects with diabetes: a population-based study of incidence and risk factors with five years of follow-up [ J ]. *J Alzheimers Dis*, 2015, 43 ( 4 ) : 1441–1449. DOI: 10.3233/Jad-141566.
- [ 34 ] WILLIAMSON J D, LAUNER L J, BRYAN R N, et al. Cognitive function and brain structure in persons with type 2 diabetes mellitus after intensive lowering of blood pressure and lipid levels: a randomized clinical trial [ J ]. *JAMA Intern Med*, 2014, 174 ( 3 ) : 324–333. DOI: 10.1001/Jamainternmed.2013.13656.
- [ 35 ] PLASSMAN B L, WILLIAMS J W Jr, BURKE J R, et al. Systematic review: factors associated with risk for and possible prevention of cognitive decline in later life [ J ]. *Ann Intern Med*, 2010, 153( 3 ) : 182–193. DOI: 10.7326/0003-4819-153-3-201008030-00258.
- [ 36 ] THABIT H, KYAW TUN T, MCDERMOTT J, et al. Executive function and diabetes mellitus—a stone left unturned ? [ J ]. *Curr Diabetes Rev*, 2012, 8 ( 2 ) : 109–115. DOI: 10.2174/157339912799424555.
- [ 37 ] LIN C H, SHEU W H. Hypoglycaemic episodes and risk of dementia in diabetes mellitus: 7-year follow-up study [ J ]. *J Intern Med*, 2013, 273 ( 1 ) : 102–110. DOI: 10.1111/Joim.12000.
- [ 38 ] HEINEMANN L, FRECKMANN G, EHRMANN D, et al. Real-time continuous glucose monitoring in adults with type 1 diabetes and impaired hypoglycaemia awareness or severe hypoglycaemia treated with multiple daily insulin injections ( hypode ) : a multicentre, randomised controlled trial [ J ]. *Lancet*, 2018, 391 ( 10128 ) : 1367–1377. DOI: 10.1016/S0140-6736 ( 18 ) 30297-6.
- [ 39 ] STOMBY A, OTTEN J, RYBERG M, et al. A Paleolithic Diet With And Without Combined Aerobic And Resistance Exercise Increases Functional Brain Responses and Hippocampal Volume In Subjects with Type 2 Diabetes [ J ]. *Front Aging Neurosci*, 2017, 9: 391. DOI: 10.3389/fnagi.2017.00391.

(收稿日期: 2019-02-17; 修回日期: 2019-06-19)

( 本文编辑: 鹿飞飞 )