论著

文章编号:1000-5404(2014)10-1078-05

2型糖尿病患者糖化血红蛋白水平控制及胰岛素使用对认知功能的影响

张 晓[1],魏 平[1],谭明红[1],张艳伟[2],张久权[2] (400038 重庆,第三军医大学西南医院:内分泌科[1],放射科[2])

[摘要] **目的** 通过"神经认知功能评估量表"的测评,探讨糖化血红蛋白水平(hemoglobin A1c,HbA1c)和胰岛素治疗对2型糖尿病患者认知功能的影响。**方法** 分析2012年4-11月我科门诊及住院2型糖尿病患者102例,其中男性55例,女性47例,年龄(56.80±10.85)岁。根据糖化血红蛋白分为:糖化血红蛋白≤7%组(52例)及糖化血红蛋白>7%组(50例),行神经心理认知评估量表分析;根据是否采用胰岛素治疗分为使用胰岛素组(63例)与未使用胰岛素组(39例),行神经心理认知评估量表分析。**结果** ①糖化血红蛋白>7%组微血管神经病变发生率高于糖化血红蛋白≤7%组($P<0.05$);②糖化血红蛋白≤7%组在蒙特利尔认知评估量表(Montreal Cognitive Assessment Scale,MoCa)评分结果中视空间(3.83±0.92)分,画钟表(2.62±0.49)分,定向(5.79±0.67)分;糖化血红蛋白>7%组在视空间(3.32±1.25)分,画钟表(2.34±0.82)分,定向(5.40±0.86)分,前者明显高于后者并具有统计学意义($P<0.05$);③在是否使用胰岛素组中,未使用胰岛素组在连线测试B中所花费时间为(250.33±73.16)s,使用胰岛素组在连线测试B中花费时间为(220.75±85.11)s,前者花费时间较后者明显延长并具有统计学意义($P<0.05$);④使用胰岛素组中使用人胰岛素与未使用胰岛素类似物两组认知评分结果不具有统计学意义($P>0.05$)。**结论** 糖化血红蛋白控制在7%以下能延缓2型糖尿病患者认知功能下降;无论是人胰岛素还是胰岛素类似物的使用对2型糖尿病的认知功能具有保护作用。

[关键词] 2型糖尿病;认知功能;糖化血红蛋白A1c;血糖;胰岛素

[中图法分类号] R338.64;R587.1;R977.15 [文献标志码] A

Effect of controlling glycated hemoglobin A1c and applying of insulin on cognitive function in type 2 diabetes patients

Zhang Xiao[1], Wei Ping[1], Tan Minghong[1], Zhang Yanwei[2], Zhang Jiuquan[2] ([1]Department of Endocrinology, [2]Department of Radiology, Southwest Hospital, Third Military Medical University, Chongqing, 400038, China)

[**Abstract**] **Objective** To determine the effect of controlling glycosylated hemoglobin A1c (HbA1c) level and applying insulin on the cognitive function in the patients with type 2 diabetes based on the Montreal Cognitive Assessment Scale. **Methods** A total of 102 type 2 diabetes out- and in-patients in our department from April 2012 to November 2012 were recruited in this study. They were 55 males and 47 females, at a mean age of 56.80±10.85, with an educational level of 10.20±3.71 years and a diabetic duration of 7.88±6.99 years. According to the American Diabetes Association recommended in 2010 that controlling HbA1c under 7% in type 2 diabetes can reduce the capillaries and neurological complications, these patients were divided into HbA1c ≤7% group ($n=52$) and HbA1c >7% group ($n=50$). In order to further study the benefit of insulin on cognitive function in type 2 diabetes, the patients were also divided into insulin treatment group ($n=63$), and the untreatment group ($n=39$). Montreal Cognitive Assessment, Trail making test B, Hamilton Depression Scale, and Hamilton Anxiety Scale were used to evaluate the neuropsychological cognitive function in the patients. **Results** The HbA1c >7% group had a higher incidence of diabetic angiopathy and neuropathy than the HbA1c≤7% group ($P<0.05$). The HbA1c≤7% group had a score of 3.83±0.92 in view space, 2.62±0.49 in clock draw, and 5.79±0.67 in direction in Montreal Cognitive Assessment Scale, and the HbA1c≤7% group had a score of 3.32±1.25, 2.34±0.82, and 5.40±0.86 respectively for above parameters, with those of the former group significantly higher than those of the latter ($P<0.05$). The insulin untreatment group took (250.33±73.16)s in trail making test B, and the insulin treatment group only took

[通信作者] 魏 平,电话:(023)68765213,E-mail:wp301@sina.com

[优先出版] http://www.cnki.net/kcms/detail/51.1095.R.20140504.1133.004.html (2014-5-4)

(220.75 ± 85.11) s, with the former spend significantly longer time than the latter ($P < 0.05$). But there was no significant difference in the neural psychological cognitive assessment scales between the 2 groups ($P > 0.05$). **Conclusion** Controlling HbA1c under 7% delays the damage of type 2 diabetes in cognitive function. The application of insulin, no matter of human insulin or insulin analog, has a protective effect in the cognitive function of type 2 diabetes.

[**Key words**] diabetes mellitus type 2; cognitive function; hemoglobin A1c; blood glucose; insulin

Corresponding author: Wei Ping, Tel: 86-23-68765213; E-mail: wp301@sina.com

根据国际糖尿病联盟统计,在2000年全球有糖尿病患者1.51亿,而目前全球有糖尿病患者2.85亿,中国成年人糖尿病总数达9 240万,按目前速度增长的话,估计到2030年全球将有近5亿人患糖尿病。随着糖尿病教育普及以及糖尿病管理规范,越来越多的糖尿病患者可被早期诊断并正规的治疗;糖尿病患者生存率大大提高,寿命的延长也伴随着糖尿病病程的增加,以及糖尿病视网膜病变、周围神经病变、肾病等各种糖尿病慢性并发症的出现,到如今"糖尿病中枢神经病变、糖尿病脑病"的概念也逐步引起医学研究人员以及糖尿病患者的关注。2005年报道全球大约2 430万人患有痴呆,每年新增痴呆患者的病例有460万[1]。2型糖尿病是认知功能障碍的独立危险因素,并且糖尿病患者认知功能损害的概率是非糖尿病者的1.5倍,未来发生痴呆的概率是非糖尿病患者的1.6倍[2]。当糖尿病伴有认知功能障碍,或者痴呆,都会给家庭及社会带来严重的精神及经济负担。本研究通过对比分析102例2型糖尿病患者的认知功能量表评分,探讨糖化血红蛋白水平以及是否使用胰岛素对2型糖尿病患者认知功能的影响。

1 资料与方法

1.1 纳入与排除标准

纳入标准:①根据1999年世界卫生组织的标准明确诊断为2型糖尿病;②年龄40~80岁;③右利手。排除标准:①脑血管病史、局灶性中枢神经障碍的体征、引起认知功能改变的其他中枢神经损伤的疾病及病史如肿瘤、感染、颅脑外伤、先天性痴呆或精神发育迟缓;②严重肝肾功能障碍、血液系统疾病、其他内分泌疾病(如甲减、妊娠糖尿病、严重低血糖等);③一氧化碳中毒、酒精依赖及精神药物滥用、严重精神病;④影响认知功能测试的严重视力、听力障碍及肢体活动障碍;⑤临床痴呆评定量表≥1,日常生活活动量表<100分。

1.2 研究对象

2012年4-12月共计入组在我科住院及门诊2型糖尿病患者102例,其中男性55例,女性47例,年龄(56.80 ± 10.85)岁,受教育年限(10.20 ± 3.71)年,糖尿病病程(7.88 ± 6.99)年。根据2010年美国糖尿病协会中推荐将糖化血红蛋白降至或低于7%可以减少2型糖尿病所致的微血管及神经并发症,将研究对象分为糖化血红蛋白≤7%组(52例)及糖化血红蛋白>7%组(50例)。对于两组一般资料均衡较好,具有可比性(表1,$P > 0.05$)。

随着糖尿病病程的延长,2型糖尿病患者会以胰岛素抵抗为主伴胰岛素分泌不足转变为以胰岛素分泌不足伴胰岛素抵抗,此时通过口服降糖药物控制血糖欠佳,2型糖尿病患者往往会联合胰岛素治疗。目前也有相关研究表明胰岛素治疗对2型糖尿病患者认知功能具有改善作用[3],因此我们又通过是否使用胰岛素分为两组,探讨胰岛素的使用是否对2型糖尿病患者认知功能具有改善作用,其中使用胰岛素组有63例,未使用胰岛素组有39例。对于两组一般资料均衡较好,具有可比性(表2,$P > 0.05$)。由于研究对象使用胰岛素主要有人胰岛素和胰岛素类似物两种类型,我们又将其分为人胰岛素组(11例)和胰岛素类似物组(52例),并对其神经心理认知功能评估量表结果进行统计学分析探讨不同胰岛素类型对2型糖尿病患者认知功能的影响。

此两组不同分组方法中糖化血红蛋白组胰岛素的使用无统计学意义(表1,$P > 0.05$),是否使用胰岛素组中糖化血红白水平也无统计学意义(表2,$P > 0.05$)。

1.3 研究方法

将两组研究对象进行神经心理量表测试,其中包括蒙特利尔认知评估量表、连线测试A-B,这主要用于评估研究对象认知功能的情况;汉密尔顿焦虑量表、汉密尔顿抑郁量表主要评估研究对象焦虑、抑郁状态情况。

1.3.1 蒙特利尔认知评估量表 主要用于对轻度认知功能异常进行快速筛查的评定工具,包括注意与集中、执行功能、记忆、语言、视结构技能、抽象思维、计算和定向,其中≥26分属于正常[4]。

1.3.2 ②连线测试A-B 是一种检测认知功能障碍如痴呆和阿尔茨海默病的工具,它能主要评估的是注意、处理速度以及灵活性。连线测试A以及连线测试B需要在5 min内完成,且完成连线测试A平均在29 s内,>78 s视为认知功能障碍;连线测试B平均在75 s以内,>273 s视为认知功能障碍[5]。

1.3.3 ③汉密尔顿抑郁量表 是临床上评定抑郁状态时应用得最为普遍的量表,量表是24项版本,总分>35分为严重抑郁,>20分为轻或中度抑郁,<8分无抑郁状;

1.3.4 ④汉密尔顿焦虑量表 是精神科临床中常用的量表之一,包括14个项目,总分≥29分可能为严重焦虑;≥21分,肯定有明显焦虑;≥14分,肯定有焦虑;≥7分,可能有焦虑;<7分,便没有焦虑症状。

表1 按照糖化血红蛋白是否>7%分组后2型糖尿病患者一般情况

糖化血红蛋白分组	n	男/女(例)	年龄($\bar{x}\pm s$,岁)	受教育程度($\bar{x}\pm s$,年)	腰臀比($\bar{x}\pm s$)	身高体质量比($\bar{x}\pm s$)	吸烟史(例)	饮酒史(例)	糖尿病家族史(例)	使用胰岛素(例)
≤7%组	52	31/21	57.65±10.77	10.93±3.30	0.96±0.06	24.56±3.77	19	26	30	33
>7%组	50	25/25	55.92±10.97	9.44±3.98	0.97±0.07	24.64±3.54	18	26	23	30

表2 按照是否使用胰岛素分组后2型糖尿病患者一般情况

组别	n	男/女(例)	年龄($\bar{x}\pm s$,岁)	受教育程度($\bar{x}\pm s$,年)	腰臀比($\bar{x}\pm s$)	身高质量比($\bar{x}\pm s$)	吸烟史(例)	饮酒史(例)	糖尿病家族史(例)	糖化血红蛋白($\bar{x}\pm s$,%)
未用胰岛素组	39	20/19	55.00±10.68	9.94±3.85	0.95±0.07	24.64±3.52	12	16	21	7.71±1.96
使用胰岛素组	63	36/27	57.92±10.89	10.37±3.65	0.97±0.06	24.58±3.74	25	36	32	7.83±2.13

表3 按照糖化血红蛋白是否>7%分组后2型糖尿病患者病史情况

糖化血红蛋白分组	n	糖尿病病程($\bar{x}\pm s$年)	高血压病(例)	糖尿病周围神经病变(例)	糖尿病网膜病变(例)	糖尿病肾病(例)	服用降脂药(例)	胆固醇($\bar{x}\pm s$,mmol/L)	甘油三酯($\bar{x}\pm s$,mmol/L)	高密度脂蛋白($\bar{x}\pm s$,mmol/L)	低密度脂蛋白($\bar{x}\pm s$,mmol/L)
≤7%组	52	7.96±6.39	26	8[a]	8	5	21	4.68±0.99	2.24±1.60	1.16±0.27	2.82±0.67
>7%组	50	7.80±7.63	33	16	13	4	22	4.58±1.05	1.96±1.30	1.17±0.30	2.69±0.63

a: $P<0.05$,与糖化血红蛋白>7%组比较

表4 按照糖化血红蛋白是否>7%分组后2型糖尿病患者神经心理认知量表测试结果($\bar{x}\pm s$)

糖化血红蛋白分组	n	蒙特利尔认知评估量表(分)	视空间(分)	画钟表(分)	命名(分)	注意(分)	语言(分)
≤7%组	52	22.37±4.00	3.83±0.92[a]	2.62±0.49[a]	2.40±0.75	5.27±1.03	1.79±0.89
>7%组	50	21.48±4.87	3.32±1.25	2.34±0.82	2.32±0.84	5.10±1.13	1.80±0.95

糖化血红蛋白分组	抽象(分)	延迟记忆(分)	定向(分)	连线测试A(s)	连线测试B(s)	汉密尔顿抑郁量表(分)	汉密尔顿焦虑量表(分)
≤7%组	0.40±0.60	2.17±1.45	5.79±0.67[a]	88.68±44.42	230.54±81.89	10.31±4.76	7.40±4.43
>7%组	0.52±0.71	2.22±1.61	5.40±0.86	86.74±49.86	233.65±82.23	10.30±4.11	7.60±4.69

a: $P<0.05$,与糖化血红蛋白>7%组比较

1.4 统计学方法

采用SPSS 19.0版本(IBM SPSS Statistics 19.0.0)统计处理数据,计量资料以$\bar{x}\pm s$表示,计数资料以例数表示,分别采用独立样本t检验及χ^2检验,非正态分布计量资料采用秩和检验。

2 结果

2.1 不同糖化血红蛋白组微血管神经病变率

糖化血红蛋白>7%组在合并高血压病、合并糖尿病周神经病变以及合并糖尿病视网膜病变中发病率明显高于糖化血红蛋白≤7%组,并且在合并糖尿病周围神经病变中具有统计学意义(表3,$P<0.05$)。两组间血脂如胆固醇、甘油三酯、高密度脂蛋白以及低密度脂蛋白并无统计学意义(表3,$P>0.05$),并且两组服用降脂药物比例也不具有统计学意义(表3,$P>0.05$)。糖化血红蛋白>7%组中服用降脂药物患者中有3例服用贝特类降脂药物,19例服用他汀类降脂药物;糖化血红蛋白≤7%组中服用降脂药物患者中有5例服用贝特类降脂药物,16例服用他汀类降脂药物,通过χ^2检验按连续性校正$\chi^2=0.216$,$P=0.642$,不同降脂方案在两组并无统计学意义。

2.2 不同糖化血红蛋白组认知功能评分结果

糖化血红蛋白≤7%组在蒙特利尔认知评估量表总评分、视空间、画钟表、命名、注意、定向、连线测试B上结果优于糖化血红蛋白>7%组,其中在视空间、画钟表以及定向能力上具有统计学意义(表4,$P<0.05$)。但是在语言、抽象、延迟记忆以及连线测试A中评分稍低于糖化血红蛋白>7%组,但不具有统计学意义(表4,$P>0.05$)。不同糖化血红蛋白组之间汉密尔顿抑郁量表评分以及汉密尔顿焦虑量表评分不具有统计学意义(表4,$P>0.05$)。

2.3 胰岛素使用与否组微血管神经病变率

未使用胰岛素组与使用胰岛素组之间在糖尿病病程、以及血脂、降脂治疗方面并无统计学意义(表5,$P>0.05$)。使用胰岛素组合并高血压病,糖尿病周围神经病病变,糖尿病视网膜病变以及糖尿病肾病发病率也要高于未使用胰岛素组,但不具有统计学意义(表5,$P>0.05$)。在这组分组中,使用胰岛素组服用降脂药物中有7例服用贝特类降脂药物,有22例服用他汀类降脂药物;未使用胰岛素组服用降脂药物中有1例服用贝特类降脂药物,有13例服用他汀类降脂药物,通过χ^2检验按连续性校正$\chi^2=0.853$,$P=0.356$,不同降脂方案在两组并无统计学意义。

2.4 胰岛素使用与否组认知功能评分结果

使用胰岛素组与未使用胰岛素组相比,在蒙特利尔认知评估量表总分,视空间、画钟表、命名、注意、定向、连线测试B中,评分结果相对较好,并且在连线测试B中具有统计学意义(表6,$P<0.05$)。在抽象、语言,延迟记忆,连线测试A,汉密尔顿焦虑量表,汉密尔顿抑郁量表评分中两组无统计学意义(表6,$P>0.05$)。

表5 按照是否使用胰岛素分组后2组2型糖尿病患者糖尿病病史情况

组别	n	糖尿病病程（$\bar{x}\pm s$,年）	高血压病(例)	糖尿病周围神经病(例)	糖尿病视网膜病(例)	糖尿病肾病(例)	服用降脂药(例)	胆固醇（$\bar{x}\pm s$, mmol/L）	甘油三酯（$\bar{x}\pm s$, mmol/L）	高密度脂蛋白（$\bar{x}\pm s$, mmol/L）	低密度脂蛋白（$\bar{x}\pm s$, mmol/L）
未用胰岛素组	39	7.46±6.03	21	8	7	4	14	4.64±1.00	2.21±1.39	1.17±0.28	2.75±0.58
使用胰岛素组	63	8.14±7.56	38	16	14	5	29	4.63±1.04	2.05±1.51	1.16±0.29	2.77±0.69

表6 按照是否使用胰岛素分组后2组2型糖尿病患者神经心理认知量表测试情况（$\bar{x}\pm s$）

组别	n	蒙特利尔认知评估量表(分)	视空间(分)	画钟表(分)	命名(分)	注意(分)	语言(分)
未用胰岛素组	39	21.64±4.13	3.26±1.12	2.33±0.87	2.33±0.87	5.08±0.87	2.03±0.87
使用胰岛素组	63	22.11±4.66	3.78±1.08	2.57±0.69	2.38±0.75	5.25±1.19	1.65±0.92

组别	抽象(分)	延迟记忆(分)	定向(分)	连线测试A(s)	连线测试B(s)	汉密尔顿抑郁量表(分)	汉密尔顿焦虑量表(分)
未用胰岛素组	0.46±0.68	2.21±1.40	5.51±0.91	85.73±41.59	250.33±73.16[a]	10.00±4.74	7.33±5.30
使用胰岛素组	0.46±0.64	2.20±1.61	5.65±0.70	88.97±50.25	220.75±85.11	10.51±4.25	7.60±4.04

a:$P<0.05$,与使用胰岛素组比较

表7 按照是否胰岛素种类分组后2组2型糖尿病患者神经心理认知量表测试情况（$\bar{x}\pm s$）

组别	n	蒙特利尔认知评估量表(分)	视空间(分)	画钟表(分)	命名(分)	注意(分)	语言(分)
人胰岛素组	11	20.00±4.80	3.27±1.19	2.27±0.79	2.18±0.75	5.18±1.08	1.64±0.81
胰岛素类似物组	52	22.02±4.39	3.56±1.07	2.52±0.67	2.44±0.80	5.13±0.97	1.81±0.97

组别	抽象(分)	延迟记忆(分)	定向(分)	连线测试A(s)	连线测试B(s)	汉密尔顿抑郁量表(分)	汉密尔顿焦虑量表(分)
人胰岛素组	0.18±0.40	1.45±1.51	5.36±1.21	80.91±38.67	240.26±75.72	11.36±6.62	9.36±7.98
胰岛素类似物组	0.54±0.73	2.25±1.51	5.52±0.78	89.01±45.22	224.32±84.45	10.52±3.49	7.63±3.44

2.5 不同胰岛素使用组认知功能评分结果

根据统计分析,我们发现在使用胰岛素中有11例2型糖尿病患者使用人胰岛素调控血糖,有52例2型糖尿病患者使用胰岛素类似物调控血糖,我们将两组认知功能评分结果采用秩和检验统计分析发现两组在神经心理认知评估量表评分中不具有统计学意义(表7,$P>0.05$)。

3 讨论

本次研究中研究对象属于中老年2型糖尿病患者,他们的蒙特利尔认知评估量表评分平均低于26分,说明本次研究的2型糖尿病患者普遍存在轻度认知功能障碍。轻度认知功能障碍是介于正常衰老和痴呆的中间状态,可增加中老年人几年后发生痴呆的风险。不同糖化血红蛋白组在一般情况匹配下,进行神经心理认知评估量表测试发现研究对象中糖化血红蛋白≤7%组,在视空间、画钟表、命名、注意、定向得分上高于糖化血红蛋白>7%组,其中视空间、画钟表以及定向具有统计学意义(表4,$P<0.05$)。画钟表是蒙特利尔认知评估量表视空间中的一项,我们将它单独列出分析是因为它常常作为认知功能筛查的工具,且受文化程度、环境要求等因素的影响小[6]。定向能力是指一个人对时间、地点、人物以及自身状态的认识能力,对于早期出现认知功能损伤也是一项比较敏感的指标。因此,我们认为将2型糖尿病患者糖化血红蛋白控制在7%以下,对于其认知功能可能具有延缓下降作用。有研究[7]显示是慢性代谢性改变、血管的变化在糖尿病认知功能损伤中扮演重要角色,它们均是通过多种协同作用促进微血管病变,导致大脑皮质灌注降低而使认知功能减退。Yaffe等[8]也发现在慢性肾脏疾病患者中合并视网膜病变者认知功能明显下降,这与2型糖尿病微血管病变所致认知功能下降机制可能相同。本研究也发现糖化血红蛋白>7%组微血管神经病变发病率高于糖化血红蛋白≤7%组。糖尿病患者往往伴有脂代谢紊乱,也可造成血液黏度增加,血流缓慢,可导致脑血流量减少,从而使大脑对信息的认识、加工、整合等过程发生障碍,但是本研究中糖化血红蛋白不同组的血脂均无统计学意义,并且进一步分析两组无论是否口服降脂药物以及不同类型的降脂药物也无统计学意义。因此,我们认为2型糖尿病患者糖化血红蛋白>7%认知功能下降程度更为严

重,可能与糖代谢异常导致血管病变从而引起认知功能障碍。

2型糖尿病患者在血管病变之前出现认知功能下降,有可能是因为在慢性高血糖作用下大脑神经元数量减少、形态异常或功能失调,从而导致相关的学习和记忆等、认知功能障碍,不能对外界形成正确的认识或形成正确认识的时间延长,从而对外界事物形成正确反应的能力出现障碍[9-10]。2型糖尿病患者也较健康人群容易出现大脑白质减少[11]、脑萎缩[12]等大脑结构改变。2型糖尿病主要是以胰岛素抵抗为主伴胰岛素分泌不足。胰岛素抵抗和胰岛素分泌不足均使大脑对葡萄糖代谢障碍以及影响神经营养作用而改变大脑的结构及其神经传导功能,导致认知功能障碍。阿尔茨海默氏病是最常见的痴呆,是具有进行性记忆减退和认知功能损伤特点的神经退行性病变。它与糖尿病认知功能下降一个早期的、共同的发病机制就是大脑胰岛素抵抗[13],并且对轻度到中度阿尔茨海默病患者采取胰岛素治疗能够减缓阿尔茨海默氏病患者认知功能下降[14]。本研究发现使用胰岛素组在连线测试B上所花费时间相对未使用胰岛素组明显缩短(表3,$P<0.05$),并且在视空间、画钟表、命名、注意、定向上得分高于未使用胰岛素组。Cooray等[3]也在2型糖尿病患者中分别采取胰岛素常规治疗、强化治疗2个月后发现胰岛素能够明显改善认知功能,并且强化治疗能够明显改善常规治疗不能改善的认知功能。因此,我们考虑使用胰岛素治疗对2型糖尿病患者认知功能可能具有保护作用,并且人胰岛素与胰岛素类似物对其认知功能的影响并无差异。

总的来说,我们认为2型糖尿病患者将糖化血红蛋白控制在7%以下,对于他们的认知功能下降具有延缓作用;并且使用胰岛素控制血糖对于2型糖尿病患者的认知功能也可能具有保护作用。另外,我们还发现这组研究对象汉密尔顿焦虑量表、汉密尔顿抑郁量表评分均高于正常范围,处于轻度焦虑、轻度抑郁状态。目前研究发现大部分糖尿病患者较一般人员更容易合并焦虑、抑郁情绪,这些情绪又将进一步导致其血糖控制不佳,增加心血管事件风险以及死亡率。

参考文献:

[1] Ferri C P, Prince M, Brayne C, *et al*. Global prevalence of dementia: a Delphi consensus study [J]. Lancet, 2005, 366(9503): 2112-2217.

[2] Cukierman T, Gerstein H C, Williamson J D. Cognitive decline and dementia in diabetes--systematic overview of prospective observational studies [J]. Diabetologia, 2005, 48(12): 2460-2469.

[3] Cooray G, Nilsson E, Wahlin A, *et al*. Effects of intensified metabolic control on CNS function in type 2 diabetes[J]. Psychoneuroendocrinology, 2011, 36(1): 77-86.

[4] Lifshitz M, Dwolatzky T, Press Y. Validation of the Hebrew version of the MoCA test as a screening instrument for the early detection of mild cognitive impairment in elderly individuals[J]. J Geriatr Psychiatry Neurol, 2012, 25(3): 155-161.

[5] Shindo A, Terada S, Sato S, *et al*. Trail making test part a and brain perfusion imaging in mild Alzheimer's disease[J]. Dement Geriatr Cogn Dis Extra, 2013, 3(1): 202-211.

[6] Aprahamian I, Martinelli J E, Neri A L, *et al*. The accuracy of the Clock Drawing Test compared to that of standard screening tests for Alzheimer's disease: results from a study of Brazilian elderly with heterogeneous educational backgrounds[J]. Int Psychogeriatr, 2010, 22(1): 64-71.

[7] Cai X J, Xu H Q, Lu Y. C-peptide and diabetic encephalopathy[J]. Chin Med Sci J, 2011, 26(2): 119-125.

[8] Yaffe K, Ackerson L, Hoang T D, *et al*. Retinopathy and cognitive impairment in adults with CKD[J]. Am J Kidney Dis, 2013, 61(2): 219-227.

[9] Bruehl H, Wolf O T, Sweat V, *et al*. Modifiers of cognitive function and brain structure in middle-aged and elderly individuals with type 2 diabetes mellitus[J]. Brain Res, 2009, 1280: 186-194.

[10] Steiner J, Rafols D, Park H K, *et al*. Attenuation of iNOS mRNA exacerbates hypoperfusion and upregulates endothelin-1 expression in hippocampus and cortex after brain trauma[J]. Nitric Oxide, 2004, 10(3): 162-169.

[11] Hsu J L, Chen Y L, Leu J G, *et al*. Microstructural white matter abnormalities in type 2 diabetes mellitus: a diffusion tensor imaging study [J]. Neuroimage, 2012, 59(2): 1098-1105.

[12] van-Harten B, Oosterman J M, Potter-van-Loon B J, *et al*. Brain lesions on MRI in elderly patients with type 2 diabetes mellitus[J]. Eur Neurol, 2007, 57(2): 70-74.

[13] Talbot K, Wang H Y, Kazi H, *et al*. Demonstrated brain insulin resistance in Alzheimer's disease patients is associated with IGF-1 resistance, IRS-1 dysregulation, and cognitive decline[J]. J Clin Invest, 2012, 122(4): 1316-1338.

[14] Plastino M, Fava A, Pirritano D, *et al*. Effects of insulinic therapy on cognitive impairment in patients with Alzheimer disease and diabetes mellitus type-2[J]. J Neurol Sci, 2010, 288(1/2): 112-116.

(**收稿**:2014-02-06;**修回**:2014-04-14)

(编辑 栾 嘉)