DOI:10.16016/j.1000-5404.201509122

2 型糖尿病对中年患者认知功能的影响及其特点

段姗姗[1],刘代洪[2],李 婷[1],匡剑韧[1],魏 平[1],王 健[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** 探讨2 型糖尿病(type 2 diabetes mellitus, T2DM)对中年患者认知功能的影响及其特点。**方法** 使用简易智能精神状态检查量表(mini-mental state examination, MMSE)筛选评分 >24 分且日常生活能力量表(activity of daily living scale, ADL)得分 <23 分的受试者作为研究对象,纳入年龄在 45 ~65 岁 T2DM 患者(DM 组)及年龄、性别、受教育程度与之相匹配的非 T2DM 志愿者(HC 组)各 52 例,使用蒙特利尔认知评估量表(Montreal cognitive assessment,MoCA)、连线测试(trail-making test,TMT)、数字广度测试(digit span test,DST)等神经心理学量表进行认知功能评估,通过 3.0T MR 仪进行颅脑扫描采集 T_2WI、FLAIR、三维 T_1WI 结构数据,采用 FreeSurfer 软件测定白质病变体积,利用 VBM8 软件包对所得数据进行分析,分割出灰质、白质体积,行统计学分析。**结果** DM 组在 MoCA 总分、蒙特利尔认知评估总分、顺背、连线测试 B 评分较 HC 组显著降低($P<0.05$),合并糖尿病性视网膜病变患者 MoCA 总分较无视网膜病变者得分显著下降($P<0.05$);HbA1c≤7% 组与 HC 组比较,MoCA 总分、蒙特利尔认知评估总分、连线测试 B 评分差异无统计学意义($P>0.05$);HbA1c >7% 组连线测试 B 评分显著差于 HC 组及 HbA1c≤7% 组($P<0.05$);DM 组相对于 HC 组灰质体积减小的区域位于额内侧回(FDR 校正,$P<0.05$,簇体积 >100 个体素)。**结论** T2DM 可对中年患者造成认知功能损害,其特点为执行能力、注意力、短时记忆力的下降,合并糖尿病性视网膜病变者认知功能损害更重。

[关键词] 2 型糖尿病;中年人;认知功能损害;糖尿病性视网膜病变
[中图法分类号] R587.1; R749.24; R774.13 [文献标志码] A

Effect of type 2 diabetes mellitus on cognitive function in middle-aged adults and its characteristics

Duan Shanshan[1], Liu Daihong[2], Li Ting[1], Kuang Jianren[1], Wei Ping[1], Wang Jian[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 type 2 diabetes mellitus (T2DM) on the cognitive function of middle-aged patients and its characteristics. **Methods** All subjects admitted in the outpatient department from December 2013 to June 2015 were screened by the mini-mental state examination (MMSE) and activity of daily living scale (ADL), and only 52 45- to 65-year-old patients with former score >24 and later score <23 were recruited in this study. These patients were assigned as DM group, and 52 healthy volunteers with matched age, sex and education level were enrolled as HC group. Montreal cognitive assessment (MoCA), auditory verbal learning test, digit span test and verbal fluency test were applied to examine the cognitive function in the 2 groups. T_2WI, fluid attenuated inversion recovery (FLAIR) and 3D-T_1WI MRI data were collected by Siemens 3.0T MR scanner. The white matter lesions were evaluated by FreeSurfer software, and the volumes of white and grey matter were evaluated with VBM8 and statistical analysis. **Results** The DM group had obviously decreases in MoCA, DST (back) and TMT-B rating scores

[基金项目] 国家自然科学基金面上项目(81471647)
[通信作者] 魏 平,E-mail: wp301@sina.com
[优先出版] http://www.cnki.net/kcms/detail/51.1095.R.20151207.1704.027.html(2015-12-07)

than the HC group ($P<0.05$). The MocA score was significantly lower in the DM patients with diabetic retinopathy than those without ($P<0.05$). There were no differences in the MoCA, MMSE and TMT-B rating scores between the HbA1c≤7% DM patients and the HC group ($P>0.05$). But remarkable difference was seen in the TMT-B rating score in the HbA1c>7% patients with the HbA1c≤7% patients and HC group ($P<0.05$). The DM group had reduced gray matter volume in the medial frontal gyrus than the HC group (false discovery rate correction, $P<0.05$, cluster volume >100 voxels). **Conclusion** T2DM induces cognitive impairment in middle-aged T2DM patients, with main manifestations of decreased abilities to execute, attention, and short-term memory. The patients accompanied with diabetic retinopathy have more severe cognitive impairment.

[**Key words**] type 2 diabetes mellitus; middle-aged; mild cognitive impairment; diabetic retinopathy

Supported by the General Program of National Natural Science Foundation of China (31171388). Corresponding author: Wei Pin, E-mail: wp301@sina.com

2013 年中国的糖尿病患病率已攀升至 11.6%,约 1.1 亿人,其中主要为 2 型糖尿病(type 2 diabetes mellitus,T2DM)[1]。研究表明糖尿病与认知功能损害具有密切联系,是认知功能损害的独立危险因素,可使认知功能损害进展为痴呆的风险提高 1.5~2.5 倍[2]。据统计 2013 年全球糖尿病人群中,40~59 岁年龄组(约 1.84 亿)为数量最多组[3]。但目前国内外研究多关注老年 T2DM 患者认知功能情况,对中年患者认知功能相关研究较少,糖尿病是否已引起中年患者认知功能损害,目前国内外研究尚无定论。1 项荟萃分析[4]纳入了 4 个以中年 T2DM 为基线的队列研究,观察糖尿病对认知功能的影响,有 3 项研究结果表明中年 T2DM 患者发生痴呆的风险随年龄增长而增加[5-7],但另 1 项研究未得出存在相关性的结论[8]。在现有研究中评估认知功能的量表工具多较单一,且评估量表的特异性有限。故本研究采用较全面的特异性高的神经心理学量表结合颅脑磁共振数据,探讨 T2DM 对中年患者认知功能损害的影响及其相关因素,为痴呆的早发现和临床治疗提供新的线索。

1 对象与方法

1.1 研究对象

从 2013 年 12 月至 2015 年 6 月在西南医院内分泌科住院治疗的 T2DM 患者中选择符合下列纳入及排除标准的 T2DM 患者(DM 组)52 例,其中男性 34 例,女性 18 例,年龄(54.35±5.33)岁,受教育年限(10.96±2.90)年;同时招募年龄、性别、受教育水平与 DM 组相匹配的非 T2DM 志愿者为正常对照组(HC 组)52 例,其中男性 26 例,女性 26 例,年龄(53.31±4.30)岁,受教育年限(11.38±2.49)年。本项研究经第三军医大学伦理委员会审查并通过,所有受试者在参与实验前均被告知研究注意事项并签署知情同意书。

1.2 纳入和排除标准

纳入标准:①糖尿病诊断依据世界卫生组织(WHO)1999 年制订的标准;②应用简易智能精神状态检查量表(mini-mental state examination,MMSE)进行筛选,测定分值≤24 分者常被认为是临床期认知功能减退。为确保排除临床期认知功能减退,将 MMSE 分值>24 分、日常生活能力量表(activity of daily living scale,ADL)得分<23 分者作为入选对象;③年龄在 45~65 岁。排除标准:①糖尿病严重并发症病史及其他影响认知功能的疾病(如:严重低血糖发作史、糖尿病酮症酸中毒、糖尿病高渗状态、甲状腺功能减退症等);②严重肝脏、肾脏、心血管疾病及精神病病史;③脑外伤、出血、肿瘤病史、脑白质损害病灶融合;④磁共振检查禁忌证。为使研究结果更具普遍性,本研究在纳入受试者时未对药物使用做具体限制。

1.3 研究方法

1.3.1 生化资料 所有对象均于测定认知功能当天清晨 7:00 测量血压、空腹抽血测定血糖(fasting plasma glucose, FPG)、空腹胰岛素(fasting insulin, FINS)、空腹 C 肽(fasting C-peptide, C-P)、糖化血红蛋白(HbA1c)、甘油三酯(triglyceride, TG)、总胆固醇(total cholesterol, TC)、高密度脂蛋白胆固醇(HDL cholesterol, HDL-c)、低密度脂蛋白胆固醇(LDL cholesterol, LDL-c)、同型半胱氨酸(Hcy)、肌酐(Cr)、胱抑素 C(CysC)、甲状腺功能。运用稳态模式评估法胰岛素抵抗指数(HOMA-IR):空腹血糖(FPG, mmol/L)×空腹胰岛素(FINS, mIU/L)/22.5。所有研究对象均进行详细的神经系统查体以初步筛查并排除颅神经受损患者。所有受试者均采集身高、体质量、烟酒史、高血压病史情况,糖尿病患者进行肌电图检查、眼科医生行眼底检查、颈动脉和下肢动脉超声及采集 24 h 尿蛋白了解并发症情况。

1.3.2 认知功能测定工具 ①MMSE:痴呆筛查量

表;②蒙特利尔认知评估量表(Montreal cognitive assessment,MoCA):从视空间、命名、注意、语言、抽象思维、执行能力、记忆等方面对轻度认知功能损害进行筛查;③日常生活能力量表(ADL):评估日常生活完成情况;④连线测试(trail-making test,TMT):包括TMT-A和TMT-B,主要从注意力、信息处理速度及灵活性评估认知功能情况;TMT-A主要反映信息处理速度,TMT-B主要反映注意力、执行功能灵活性;⑤数字广度测试(digit span test,DST):包括顺背和倒背,顺背评估注意力及短时记忆;倒背测试评估言语记忆;⑥听觉语言学习测验(auditory verbal learning test,AVLT):包括即刻记忆、短时延迟记忆、长时延迟记忆、再认,评估即刻、短时、长时记忆;⑦言语流畅测验(verbal fluency test,VFT):评估语义记忆能力。

1.3.3 磁共振数据采集及处理 数据采集:嘱受试者保持闭眼清醒状态,磁共振扫描过程中尽量克服头动。通过Siemens 3.0T Trio MR扫描仪和头部8通道标准头线圈采集颅脑磁共振数据T_2加权像和FLAIR像以了解脑器质性病变和脑白质变性;三维T_1WI结构数据参见刘代洪等[9]的方法采用三维磁化准备快速梯度回波(magnetization-prepared rapid-acquisition gradient echo,MPRAGE)序列采集。

数据处理:将得到的数据首先采用FreeSurfer软件(version 5.3.0)分割得到白质病变体积,然后利用基于Matlab的SPM8的VBM8软件包得出灰质、白质体积(参见胡晓飞等[10]数据预处理部分)。

1.4 统计学方法

应用SPSS 18.0软件进行统计分析。正态分布计量资料以$\bar{x} \pm s$表示,方差齐组间比较用两样本均数t检验,方差不齐及非正态分布计量资料采用两独立样本秩和检验,以中位数(四分位数间距)表示;计数资料以例数表示,组间比较采用χ^2检验;多组间比较采用单因素方差分析;用Pearson相关分析分析各研究因素相关性;灰质组间区域性皮层体积比较利用SPM8行两样本t检验,以年龄、性别、教育年限为协变量,对灰质组间区域性皮层体积进行比较,FDR校正($P<0.05$,簇体积>100个体素),采用REST slice viewer显示结果。

2 结果

2.1 DM组与HC组一般情况比较

两组在年龄、教育程度、体质量指数、性别、烟酒情况及是否合并血压方面差异无统计学意义($P>0.05$,表1)。

2.2 DM组与HC组血生化资料比较

两组TG、TC、LDL-C、Cr、CysC、Hcy等水平差异无统计学意义($P>0.05$);DM组FBG、HbA1c、HOMA-IR、C-P水平明显高于HC组,差异有统计学意义($P<0.05$,表2)。

2.3 DM组与HC组神经心理学量表比较

DM组在蒙特利尔认知评估总分、数字广度(顺背)、连线测试B完成时间较HC组差,差异有统计学意义($P<0.05$);在MMSE、听觉语言学习测验、言语流畅测验、连线测试A完成时间等方面两组间差异无统计学意义($P>0.05$,表3)。

2.4 DM组量表相关分析

DM组蒙特利尔认知评估总分、数字广度(顺背)、连线测试B完成时间分别与年龄、教育程度、BMI、FBG、HbA1c、TG、TC、HDL-C、LDL-C、Cr、CysC、Hcy等做直线相关分析,发现蒙特利尔认知评估总分、数字广度(顺背)、连线测试B完成时间与上述指标无显著相关性($P>0.05$)。以性别分组后进行量表得分比较,男女两组差异无统计学意义($P>0.05$)。

表1 两组研究对象的一般情况比较

组别	n	性别(男/女)	年龄(岁)	教育年限(年)	病程(年)	体质量指数(kg/m^2)	吸烟(是/否)	饮酒(是/否)	高血压(是/否)
DM	52	34/18	54.35±5.33	10.96±2.90	9.19±5.08	24.32±2.98	24/28	16/36	22/30
HC	52	26/26	53.31±4.30	11.38±2.49	–	25.51±3.70	20/32	18/34	20/32

表2 两组研究对象血生化资料比较

组别	n	FBG(mmol/L)	HOMA-IR	FINS(mIU/L)	C-P(mmol/L)	HbA1c(%)	LDL-C(mmol/L)
DM	52	7.52±2.75[a]	4.15(2.70~6.54)[a]	12.09(8.96~21.23)	2.06(1.50~2.76)[a]	8.42±2.29[a]	3.08±0.93
HC	52	5.35±0.62	2.90(2.00~4.37)	13.05(8.81~17.47)	2.97(1.48~3.64)	5.68±0.41	3.18±0.72
组别	n	HDL-c(mmol/L)	TC(mmol/L)	TG(mmol/L)	Cr(mmol/L)	CysC(mmol/L)	Hcy(mmol/L)
DM	52	1.05±0.21	4.78±1.10	1.80±1.64	74.90±39.98	0.88±0.43	14.79±8.32
HC	52	1.37±0.36	5.05±0.96	1.55±0.62	77.19±16.36	0.75±0.23	12.20±4.23

a:$P<0.05$,与对照组比较

表 3 两组研究对象神经心理学量表比较($n=52$, $\bar{x}\pm s$)

组别	蒙特利尔认知评估总分[a](分)	视空间[a](分)	画钟表[a](分)	命名[a](分)	注意[a](分)	语言[a](分)
DM	22.50±2.94[d]	3.50±1.23	2.27±0.93	2.50±0.75	5.58±0.89	1.73±0.60
HC	24.15±2.65	3.58±1.07	2.00±0.89	2.50±0.64	5.58±0.85	1.96±0.66
组别	抽象[a](分)	MMSE(分)	言语流畅测验(分)	连线测试 A(s)	连线测试 B(s)	数字广度(顺背)[b](分)
DM	0.81±0.84	28.50±1.39	43.12±8.29	69.59±43.34	149.35±57.69[d]	8.96±1.48[d]
HC	1.12±0.83	28.19±1.41	40.12±6.78	52.60±18.97	123.45±34.37	10.08±1.27
组别	数字广度(倒背)[b](分)	即刻记忆[c](分)	短时延长记忆[c](分)	长时延长记忆[c](分)	再认[c](分)	日常生活能力量表得分(分)
DM	3.85±1.06	6.72±1.73	7.35±2.99	5.56±4.07	10.50±3.31	20.10±0.30
HC	3.69±0.78	7.05±1.75	7.88±2.73	6.62±2.57	10.15±2.62	20.02±0.14

a:蒙特利尔认知评估量表子项目测试;b:数字广度测试子项目测试;c:听觉语言学习测验子项目测试;d:$P<0.05$,与 HC 组比较

2.5 DM 组并发症情况分析

合并糖尿病性视网膜病变患者 MoCA 总分较无视网膜病变者得分差,差异有统计学意义($P<0.05$),其余并发症各组差异无统计学意义($P>0.05$,表 4)。

表 4 DM 组按并发症分组后量表比较($\bar{x}\pm s$)

并发症	例数	MoCA 总分	连线测试 B	数字广度(顺背)
糖尿病视网膜病变				
有	11	20.55±3.33[a]	145.60±44.18	8.82±1.72
无	41	23.02±2.63	150.31±61.13	9.00±1.43
糖尿病肾病				
有	10	21.10±3.49	148.33±43.34	9.10±1.66
无	42	22.83±2.74	149.58±60.91	8.93±1.45
糖尿病周围神经病变				
有	32	22.84±2.76	151.10±53.42	9.00±1.59
无	20	21.95±3.20	146.58±65.29	8.90±1.33
外周血管病变				
有	30	23.00±2.76	148.04±60.65	8.77±1.38
无	22	21.95±3.20	159.95±55.20	9.22±1.60

a:$P<0.05$,与无糖尿病视网膜病变比较

2.6 DM 组按 HbA1c 水平分组后量表结果分析

DM 组按 HbA1c 水平分为 4 组(HbA1c≤7% 为第 1 组,7% < HbA1c≤8% 为第 2 组,8% < HbA1c≤9% 为第 3 组,HbA1c > 9% 为第 4 组),第 3、4 组与 HC 组比较 MoCA 总分下降($P<0.05$),第 2、3、4 组在连线 B 完成时间较 HC 组和第 1 组比较差($P<0.05$),第 1、2、3、4 组数字广度(顺背)得分均较 HC 组差($P<0.05$)。其余各组间的差异无统计学意义($P>0.05$,表 5)。

表 5 不同水平 HbA1c 量表得分比较($\bar{x}\pm s$)

组别	例数	HbA1c	MoCA 总分	连线 B	数字广度(顺背)
HC 组	52	5.68±0.41	24.15±2.65	121.08±34.37	10.08±1.26
第 1 组	17	6.32±0.43	22.82±2.94	116.93±59.42	9.40±1.50
第 2 组	9	7.57±0.33	23.78±3.77	164.78±44.51[ab]	8.89±1.45
第 3 组	11	8.43±0.16	22.00±2.45[a]	159.09±50.08[ab]	8.91±1.30
第 4 组	15	11.31±2.00	21.73±2.69[a]	166.50±59.69[ab]	8.53±1.60

a:$P<0.05$,与 HC 组比较;b:$P<0.05$,与第 1 组比较

2.7 DM 组与 HC 组颅脑 MRI 比较

两组在白质体积、灰质体积、白质病变体积比较差异无统计学意义($P>0.05$,表 6),T2DM 组相对于 HC 组灰质组间区域性皮质体积减小,减小区域为额内侧回,FDR 校正[蒙特利尔神经科学研究所坐标(3,36,−15)mm,$P<0.05$,簇体积 > 100 个体素,图 1]。

表 6 两组研究对象颅脑情况比较($n=52$,$\bar{x}\pm s$)

组别	灰质体积(mm^3)	白质体积(mm^3)	白质病变体积(mm^3)
DM	615.00±47.55	535.81±62.62	1.69±0.63
HC	626.18±45.78	527.23±68.20	1.62±0.63

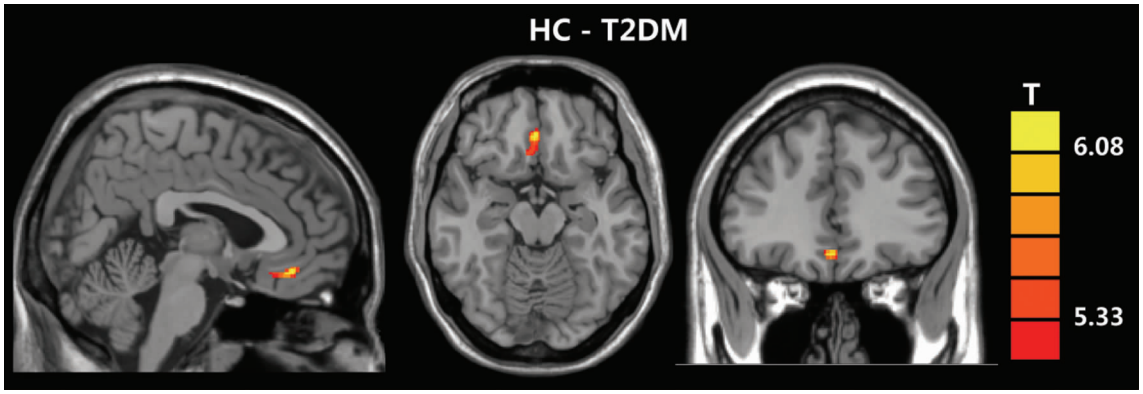


图 1 T2DM 组相对于 HC 组灰质组间区域性皮质体积减小的区域额内侧回

3 讨论

本研究以中年人群为研究对象,以除外年龄对认知功能的影响,在除血糖外的相关血生化数据等一般条件严格匹配的情况下,观察 T2DM 对中年患者认知功能的影响及特点。与既往研究比较,本研究以 MMSE 量表筛选评分 >24 分者作为研究对象,排除临床期认知功能障碍(MMSE≤24 分)对结果的影响,并选取 MoCA、数字广度测试、连线测试等神经心理学量表综合评估。MoCA 在对执行能力、注意力损害方面有较高的特异性和灵敏性[11],强化了执行功能及注意力方面的检测,对识别轻度认知损害及预测发生痴呆的风险准确性更高[12-14];连线测试对评估认知功能损害有一定的辅助识别作用[15]。本研究结果显示糖尿病患者 MoCA 总分、连线测试 B 得分较对照组下降,表明中年患者在执行能力及注意力出现了损害,这与 Reijmer 等[16]研究结果较一致。本研究还发现中年 T2DM 患者数字广度测验(顺背)得分下降,即存在短时记忆力下降。短时记忆反映暂时信息加工能力及存储容量,本研究中 DM 组患者数字平均存储容量为 8.96,HC 组为 10.08,而临床工作中糖尿病患者也多主诉近事记忆力下降(如记忆 11 位数字电话号码等),与本研究结果相符。相对于老年患者,中年患者尚未出现更广泛的认知功能损害(如视空间、抽象推理能力、言语记忆等[17-18]),但随着年龄增长,认知损害可随之加重,故早期识别、干预对延缓认知功能进一步损害显得至关重要。

本研究结果提示合并视网膜病变的糖尿病患者较无视网膜病变者 MoCA 总分下降,T2DM 患者认知功能受损由多种因素综合作用,微血管病变可能在其中起着重要作用[19]。糖尿病微血管损害多表现在视网膜、肾、心肌等组织,临床上常以糖尿病性视网膜病变、糖尿病性肾病等为主要表现[20],其中糖尿病性视网膜病变是最主要的微血管病变之一,伴发糖尿病性视网膜病变者发生认知损害的风险可增加近 3 倍[21]。T2DM 是以胰岛素抵抗的同时伴血糖水平升高为主要特点的疾病,长期高糖状态可引起血管内皮细胞受损、血液黏滞度增加,反复的内皮细胞死亡及再生可引起血管基底膜增厚,进一步致管腔狭窄和微循环血流动力学障碍,使组织处于缺血缺氧状态;而脑组织对缺血、缺氧更为敏感。长此以往相关脑区功能即会出现损害。HbA1c 反映过去 2~3 个月的血糖控制情况,其值增高可降低红细胞对氧的亲和力,使组织与细胞缺氧,组织供氧不足从而造成糖尿病相关的多种慢性并发症的发生。本研究显示 HbA1c 虽与量表测试结果及糖尿病并发症无线性相关,但按 HbA1c 水平进行分层分析后差异即显现出来。研究结果显示,MoCA 总分在 HbA1c≤8% 时与正常对照组差异无统计学意义,而在连线测试 B 完成时间上只有 HbA1c≤7% 组与正常对照组差异无统计学意义,且优于其余各组。目前国内外指南多建议将 HbA1c 控制在 7% 以下作为血糖控制达标的目标值,也可以一定程度上减少糖尿病微血管并发症发生,而本研究结果认为将血糖控制在这一目标或可延缓认知功能下降,从而降低痴呆的发生率。

本研究结果提示,中年 T2DM 患者的大脑结构体积未发生明显改变,但 T2DM 组灰质平均体积较 HC 组有所减少,进行组间区域性皮层分析后发现减少的区域性部位为额内侧回。目前国内外研究认为认知功能损害与默认网络系统关系密切,内侧额叶是脑默认网络的重要组成部分,其与认知功能中的语言、记忆可能相关[22-23]。一项关于中年糖尿病患者扩散张量成像研究[24]表明 T2DM 患者后扣带回和额内侧回之间结构连接发生异常,其各向异性分数减低,并与功能连接存在显著相关性。而与相关脑区功能连接异常可引起脑萎缩及认知损害[24-25]。中年糖尿病患者较正常人群已存在额内侧回体积减小,可能与其认知功能下降有关,在这一时期应引起足够重视,早期行认知评估及磁共振检查可提高检出率以提前预防。

综上所述,T2DM 对中年患者的认知功能已存在着损害,虽然目前仍然缺乏针对 T2DM 患者认知功能损害的系统性评价方案,但本研究表明运用 MoCA、数字广度测试、连线测试等多种量表、定期进行眼底检查、结合磁共振分析颅脑结构变化可提高认知功能损害检出率,将 HbA1c 控制在 7% 以下可对认知功能起保护作用。

本研究样本量偏小且为横断面研究,对 T2DM 与认知功能损害之间因果关系的解释存在一定困难,需进一步扩大样本量并行随访观察以探究中年 T2DM 认知功能损害进一步发生、发展的特点;其他相关因素可能对实验结果产生一定影响,如教育程度、社会环境因素、肥胖、药物使用情况等,故需待进一步完善相关资料的收集及分类分析;本研究中关于微血管损害缺乏血管内皮损害的直接指标,有待后续完善相关资料的采集及分析。

参考文献:

[1] Xu Y, Wang L, He J, *et al*. Prevalence and control of diabetes

in Chinese adults[J]. JAMA, 2013, 310(9): 948 – 959. DOI: 10.1001/jama.2013.168118

[2] Kahn S E, Cooper M E, Del-Prato S. Pathophysiology and treatment of type 2 diabetes: perspectives on the past, present, and future[J]. Lancet, 2014, 383(9922): 1068 – 1083. DOI:10.1016/S0140-6736(13)62154-6

[3] 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

[4] Biessels G J, Staekenborg S, Brunner E, *et al*. Risk of dementia in diabetes mellitus: a systematic review[J]. Lancet Neurol, 2006, 5(1): 64 – 74. DOI:10.1016/S1474-4422 (05)70284-2

[5] Yamada M, Kasagi F, Sasaki H, *et al*. Association between dementia and midlife risk factors: the Radiation Effects Research Foundation Adult Health Study[J]. J Am Geriatr Soc, 2003, 51(3): 410 – 414.

[6] Schnaider-Beeri M, Goldbourt U, Silverman J M, *et al*. Diabetes mellitus in midlife and the risk of dementia three decades later[J]. Neurology, 2004, 63(10): 1902 – 1907.

[7] Whitmer R A, Sidney S, Selby J, *et al*. Midlife cardiovascular risk factors and risk of dementia in late life[J]. Neurology, 2005, 64(2): 277 – 281. DOI:10.1212/01.WNL.0000149519.47454.F2

[8] Curb J D, Rodriguez B L, Abbott R D, *et al*. Longitudinal association of vascular and Alzheimer's dementias, diabetes, and glucose tolerance[J]. Neurology, 1999, 52(5): 971 – 975.

[9] 刘代洪, 段姗姗, 张久权, 等. 2型糖尿病伴轻度认知功能障碍患者脑静息态功能 MRI 研究[J]. 磁共振成像, 2015, 6(3): 161 – 167.

[10] 胡晓飞, 张久权, 张艳玲, 等. 帕金森病轻度认知功能障碍: 基于体素的全脑灰质形态学研究[J]. 中国医学影像技术, 2013, 29(1): 24 – 29.

[11] Nasreddine Z S, Phillips N A, Bedirian V, *et al*. The Montreal Cognitive Assessment, MoCA: a brief screening tool for mild cognitive impairment[J]. J Am Geriatr Soc, 2005, 53(4): 695 – 699. DOI:10.1111/j.1532-5415.2005.53221.x

[12] Rahman T T, El-Gaafary M M. Montreal Cognitive Assessment Arabic version: reliability and validity prevalence of mild cognitive impairment among elderly attending geriatric clubs in Cairo[J]. Geriatr Gerontol Int, 2009, 9(1): 54 – 61. DOI:10.1111/j.1447-0594.2008.00509.x

[13] Karunaratne S, Hanwella R, de-Silva V. Validation of the Sinhala version of the Montreal Cognitive Assessment in screening for dementia[J]. Ceylon Med J, 2011, 56(4): 147 – 153. DOI:10.4038/cmj.v56i4.3892

[14] Smith T, Gildeh N, Holmes C. The Montreal Cognitive Assessment: validity and utility in a memory clinic setting[J]. Can J Psychiatry, 2007, 52(5): 329 – 332.

[15] 陆骏超, 郭起浩, 洪震, 等. 连线测验(中文修订版)在早期识别阿尔茨海默病中的作用[J]. 中国临床心理学杂志, 2006, 14(2): 118 – 120. DOI:10.3969/j.issn.1005-3611.2006.02.003

[16] Reijmer Y D, van-den-Berg E, Ruis C, *et al*. Cognitive dysfunction in patients with type 2 diabetes[J]. Diabetes Metab Res Rev, 2010, 26(7): 507 – 519. DOI:10.1002/dmrr.1112

[17] van-den-Berg E, Reijmer Y D, de-Bresser J, *et al*. A 4 year follow-up study of cognitive functioning in patients with type 2 diabetes mellitus[J]. Diabetologia, 2010, 53(1): 58 – 65. DOI:10.1007/s00125-009-1571-9

[18] Mogi M, Horiuchi M. Neurovascular coupling in cognitive impairment associated with diabetes mellitus[J]. Circ J, 2011, 75(5): 1042 – 1048.

[19] 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

[20] 李强, 于萍. 老年糖尿病微血管并发症[J]. 中华内分泌代谢杂志, 2014, 30(11): 1027 – 1030.

[21] Crosby-Nwaobi R, Sivaprasad S, Forbes A. A systematic review of the association of diabetic retinopathy and cognitive impairment in people with Type 2 diabetes[J]. Diabetes Res Clin Pract, 2012, 96(2): 101 – 110. DOI:10.1016/j.diabres.2011.11.010

[22] Greicius M D, Supekar K, Menon V, *et al*. Resting-state functional connectivity reflects structural connectivity in the default mode network[J]. Cereb Cortex, 2009, 19(1): 72 – 78. DOI:10.1093/cercor/bhn059

[23] Anticevic A, Cole M W, Murray J D, *et al*. The role of default network deactivation in cognition and disease[J]. Trends Cogn Sci, 2012, 16(12): 584 – 592. DOI:10.1016/j.tics.2012.10.008

[24] Hoogenboom W S, Marder T J, Flores V L, *et al*. Cerebral white matter integrity and resting-state functional connectivity in middle-aged patients with type 2 diabetes[J]. Diabetes, 2014, 63(2): 728 – 738. DOI:10.2337/db13-1219

[25] Musen G, Jacobson A M, Bolo N R, *et al*. Resting-state brain functional connectivity is altered in type 2 diabetes[J]. Diabetes, 2012, 61(9): 2375 – 2379. DOI:10.2337/db11-1669

(**收稿**:2015-09-21;**修回**:2015-11-08)

(编辑 王 红)