

综述

糖尿病患者血糖波动异常与认知功能障碍关系的研究进展

张 蓉^{1*}, 陆 丽^{1*}, 王亚昕², 董文倩¹, 张 宇¹, 周 健²

1. 上海交通大学医学院, 上海 200025; 2. 上海交通大学附属第六人民医院内分泌代谢科, 上海市糖尿病研究所, 上海市糖尿病重点实验室, 上海市糖尿病临床医学中心, 上海 200233

[摘要] 糖尿病不仅可导致大血管和微血管发生病变, 还会加速认知功能障碍的发生与发展, 增加罹患痴呆的风险。研究表明, 糖尿病所致认知功能障碍与血糖升高及血糖波动异常均相关, 其发病机制可能与胰岛素抵抗、氧化应激、脑血管病变、炎症损伤、脑细胞凋亡以及β淀粉样蛋白聚集等有关。目前, 关于糖尿病患者认知功能障碍的药物疗法仍处于探索阶段, 有研究发现部分降糖药物(如胰高血糖素样肽-1受体激动剂)或可改善该类患者的认知功能障碍, 但仍需大样本随机对照研究进一步明确。该文对认知功能障碍的评估方法, 血糖波动异常对认知功能障碍的影响和相关病理生理机制, 以及不同降糖药物对糖尿病患者认知功能障碍的作用进行综述。

[关键词] 糖尿病; 认知功能障碍; 血糖波动异常; 降糖药物

[中图分类号] R587.1 **[文献标志码]** A

Research progress in the relationship between abnormal blood glucose fluctuation and cognitive dysfunction of patients with diabetes mellitus

ZHANG Rong^{1*}, LU Li^{1*}, WANG Yaxin², DONG Wenqian¹, ZHANG Yu¹, ZHOU Jian²

1. Shanghai Jiao Tong University School of Medicine, Shanghai 200025, China; 2. Department of Endocrinology and Metabolism, Shanghai Sixth People's Hospital, Shanghai Jiao Tong University, Shanghai Diabetes Institute, Shanghai Key Laboratory of Diabetes Mellitus, Shanghai Clinical Center for Diabetes, Shanghai 200233, China

[Abstract] Diabetes can not only cause pathological changes in both large vessels and microvessels, but also accelerate the occurrence and development of cognitive dysfunction, increasing the risk of dementia. Studies have shown that diabetes-induced cognitive dysfunction is associated with elevated blood glucose and abnormal glucose fluctuation, and its pathogenesis is closely related to insulin resistance, oxidative stress, cerebrovascular lesions, inflammatory damage, brain cell apoptosis, as well as amyloid β-protein accumulation. At present, drug therapy for diabetic patients with cognitive dysfunction is still in the exploratory stage. It has been found that some hypoglycemic drugs, such as glucagon like peptide -1 receptor agonist, can improve cognitive dysfunction in these patients. However, it still needs to be further clarified by randomized controlled trails with large sample size. This article reviews the assessment methods of cognitive dysfunction, the effects of abnormal glucose fluctuation on cognitive dysfunction, and the pathophysiological mechanisms involved, as well as the effects of different hypoglycemic agents on cognitive dysfunction in patients with diabetes.

[Key words] diabetes mellitus; cognitive dysfunction; abnormal blood glucose fluctuation; hypoglycemic agent

认知功能障碍是指由一种或多种大脑功能受损(如语言能力降低、注意力和记忆力减退等)导致的患者日常生活能力、学习能力、工作能力和社交能力

力减退的退行性疾病。糖尿病认知功能障碍是指糖尿病(diabetes mellitus, DM)患者伴有一定的认知功能损伤; 根据该疾病的发生、发展进程或严重程度, 可

[基金项目] 上海市教育委员会高峰高原学科建设计划(20161430); 上海市“医苑新星”青年医学人才培养资助计划-杰出青年医学人才类。

[作者简介] 张 蓉(1998—), 女, 本科生; 电子信箱: 517713910016@sjtu.edu.cn。陆 丽(1999—), 女, 本科生; 电子信箱: luli2017@sjtu.edu.cn。*为共同第一作者。

[通信作者] 周 健, 电子信箱: zhoujian@sjtu.edu.cn。

[Funding Information] Shanghai Municipal Education Commission—Gaofeng Clinical Medicine Grant Support (20161430); Shanghai "Rising Stars of Medical Talent" Youth Development Program-Outstanding Youth Medical Talents.

[Corresponding Author] ZHOU Jian, E-mail: zhoujian@sjtu.edu.cn.

[网络首发]



将其分为无症状临床前期、轻度认知功能障碍和痴呆^[1]。研究^[2]表明, DM患者罹患认知功能障碍以及其由轻度认知功能障碍转变为痴呆的风险均较高。血糖水平升高和波动异常是糖代谢紊乱的2种主要表现形式。既往研究^[3-4]表明, 反映血糖水平的指标如糖化血红蛋白(glycosylated hemoglobin A_{1c}, HbA_{1c})等与认知功能障碍密切相关。近年来的研究^[4-5]亦发现, 血糖波动异常可能增加DM患者罹患认知功能障碍的风险。基于此, 本文就目前常用的认知功能障碍评估方法进行介绍, 对血糖波动异常与糖尿病认知功能障碍之间的关系进行分析, 并对血糖波动异常作为糖尿病认知功能障碍防治靶点的可能性进行探索。

1 认知功能障碍的评估方法

DM对认知功能的不同方面(如执行功能、语言流畅性、记忆力、注意力及整体认知功能等)均会造成不同程度的损害^[6]。神经心理学测试是目前评估认知功能障碍的主要手段之一, 且近年来磁共振成像(magnetic resonance imaging, MRI)等影像学技术也逐渐应用于认知功能的临床评估。

1.1 神经心理学评估

临床上, 常采用简易精神状态检查量表(Minimal State Examination, MMSE)和蒙特利尔认知评估量表(Montreal Cognitive Assessment, MoCA)等筛查量表对患者的认知功能进行总体评估。同时, 评估特定认知领域的量表也逐渐得到了广泛应用, 如连线测试(trail making test, TMT)对认知功能障碍高度敏感, 有A和B共2种形式; TMT-A用于评估患者的注意力和专注力, TMT-B用于评估患者执行功能, 主要对2型糖尿病(type 2 diabetes mellitus, T2DM)患者的认知功能减退敏感^[7]。斯特鲁普色词测验 Stroop color word test)也常用于测试患者的执行功能, 由于其花费时间较短, 尤其适用于老年人和在神经心理学测试中容易感到疲劳的人群。语言流畅性测验(verbal fluency test, VFT)可评估患者的语言能力、语义记忆和执行功能。听觉词语学习测验(auditory verbal learning test, AVLT)可评估患者的记忆力损害程度, 有效鉴别痴呆患者、轻度认知功能障碍患者与认知功能正常者。画钟测试(clock drawing test, CDT)可用来评估患者的执行功能、视

空间和结构能力, 数字广度测验(digital span test, DST)可用来评估患者的注意力和专注力, Rey-Osterrieth 复杂图形测验(Rey-Osterrieth Complex Figure Test, CFT)则可评估患者的执行功能、记忆力及视空间和结构能力。

1.2 影像学评估

作为一种无创性检查手段, 氢质子磁共振波谱(¹H-magnetic resonance spectroscopy, ¹H-MRS)、弥散张量成像(diffusion tensor imaging, DTI)、静息态脑功能磁共振成像(resting-state functional magnetic resonance imaging, rs-fMRI)等新兴MRI技术能够提供大脑的解剖结构、功能连接及代谢物水平等多方面信息, 在许多神经和精神疾病的诊断、预后和研究中发挥着重要作用, 现已被逐渐应用于认知功能障碍领域。

¹H-MRS是一种可以检测脑代谢物水平及分布的无创性前沿技术。研究^[8]发现, 在糖尿病认知功能障碍患者[无论是1型糖尿病(type 1 diabetes mellitus, T1DM)患者还是T2DM患者]的大脑中, 其代谢物浓度均存在异常, 且该异常亦均与低MoCA得分显著相关。¹H-MRS可以识别阿尔茨海默病(Alzheimer's disease, AD)患者脑代谢物水平的变化, 且其异常水平可能是痴呆的生物学标志物之一, 然而很少有研究就异常代谢物水平与认知功能变化的相关性进一步分析^[9]。此外, DM患者脑微结构的变化与认知功能障碍密切相关。研究^[10]表明, DTI技术可量化DM患者脑部的微结构异常, 在鉴别年龄相关的认知功能损伤、轻度认知功能障碍和痴呆方面较为敏感。在认知功能障碍的发生与发展过程中, 脑功能异常往往发生在脑结构出现变化之前, 而rs-fMRI技术可同时捕捉所有大脑区域之间的相互作用, 以识别脑功能的异常。作为一种敏感的成像方式, rs-fMRI技术可在认知功能障碍相关症状出现前识别细微的认知功能异常, 因此其有望在糖尿病认知功能障碍的早期诊断中发挥作用^[11]。

2 血糖波动异常对认知功能的影响及其可能的作用机制

2.1 血糖波动异常对糖尿病认知功能障碍的影响

血糖波动指血糖水平在其高峰和低谷之间变化的

不稳定状态,可分为短期血糖波动和长期血糖波动。短期血糖波动包括日内血糖波动、日间血糖波动、餐后血糖波动等,其评估主要基于持续葡萄糖监测(continuous glucose monitoring, CGM)技术;该技术可提供连续、全面、可靠的全天血糖信息,包括平均血糖波动幅度(mean amplitude of glycemic excursions, MAGE)、葡萄糖标准差(standard deviation, SD)、葡萄糖变异系数(coefficient of variation, CV)等参数^[12]。长期血糖波动主要指较长时间内同一患者多次随访测得空腹血糖、HbA_{1c}等的变异度,多以空腹血糖、HbA_{1c}等的SD或CV计算得到。近年来,由于具有定义直观、易于理解等特点,葡萄糖在目标范围内时间(time in range, TIR)已逐渐受到人们的关注,且被认为是反映血糖水平和血糖波动的综合指标^[13-14]。研究发现,TIR与大血管并发症的替代标志物^[15]、糖尿病视网膜病变^[16]、尿微量白蛋白^[17]、周围神经病变^[18]、自主神经病变^[19]等密切相关,但目前鲜少有关于TIR与糖尿病认知功能障碍的相关报道。

已有研究表明,短期血糖波动异常与DM患者的认知功能障碍相关。RIZZO等^[20]采用CGM技术评估121例T2DM患者的血糖波动水平,并利用MMSE评估其认知功能;结果发现,MAGE与MMSE得分显著相关($r=0.83$, $P<0.001$),MAGE也与执行功能和注意力的综合得分显著相关($r=0.68$, $P<0.001$)。ZHONG等^[21]使用CGM技术监测248例老年T2DM患者的血糖水平,结果显示其血糖波动异常与患者的认知功能障碍有关,即血糖波动较大的患者的认知功能较差。2020年,XIA等^[5]采用CGM技术对97例T2DM患者和50例健康受试者的血糖水平进行监测,依据MAGE是否小于3.9 mmol/L将T2DM患者进一步分为血糖波动正常组和血糖波动异常组,并采用MMSE、MoCA、AVLT、CFT、DST、TMT(A和B)及CDT评估3组被试者的认知功能。结果表明,血糖波动异常组患者的MoCA、TMT-B和VFT等测试评分明显低于血糖波动正常组、健康对照组;同时MRI检查发现,血糖波动异常组患者的大脑广泛区域度中心性(degree centrality, DC)值亦显著低于其余2组(尤其是执行功能的关键脑区),即随访1.5年后,相对于健康对照组和血糖波动正常组,血糖波动异常组患者的执行功能和语言能力有明显降低。1,5-脱水葡萄糖醇(1,5-anhydroglucitol, 1,5-AG)是一种

结构与葡萄糖类似的单糖,在高血糖(>10 mmol/L)情况下,其可与葡萄糖竞争重吸收位点,当葡萄糖被重吸收减少时则经尿液排出增多,从而使血中1,5-AG水平降低,因此1,5-AG能够比HbA_{1c}和果糖胺更快速、更敏感地反映血糖波动情况^[22]。RAWLINGS等^[23]在社区动脉粥样硬化风险(atherosclerosis risk in communities, ARIC)研究中纳入12 835例受试者,随访平均21年后发现,血糖控制不佳($HbA_{1c} \geq 7\%$)且血1,5-AG浓度 <10 $\mu\text{g/mL}$ 的DM患者痴呆发生风险比血1,5-AG浓度 ≥ 10 $\mu\text{g/mL}$ 的患者显著增加86%($P=0.011$);且在DM患者中,血1,5-AG水平每减少5 $\mu\text{g/mL}$,痴呆发生风险则增加16%。上述研究提示,短期血糖波动异常可能是引起DM患者认知功能损害的危险因素之一。

此外,ZHENG等^[4]对1987—2018年英国临床实践研究数据库中50岁以上的DM患者的资料进行分析,结果发现在6年中位随访期间,有6.3%(28 627例)的患者发生痴呆。Cox回归分析显示,与HbA_{1c}-CV最低四分位数(0~25%)组相比,HbA_{1c}-CV(25%~50%)、HbA_{1c}-CV(50%~75%)及HbA_{1c}-CV(75%~100%)组患者的痴呆发生风险分别增加6%、12%和13%(均 $P<0.05$)。该研究表明,基线HbA_{1c}-CV升高与DM患者痴呆发生风险增加显著相关。因此,长期血糖波动异常亦是T2DM患者认知功能障碍的危险因素之一。

2.2 血糖波动异常对糖尿病认知功能障碍的可能作用机制

血糖波动异常可通过氧化应激和脑血管病变、炎症损伤和细胞凋亡、胰岛素抵抗和 β 淀粉样蛋白(amyloid β -protein, A β)的聚集等方面对认知功能产生影响^[1],可能的具体机制如下。

2.2.1 氧化应激和脑血管病变 血糖波动异常可加剧细胞的氧化应激,导致糖尿病中枢神经病变。QUINCOZES-SANTOS等^[24]通过更换星形胶质细胞的培养基,即将6 mmol/L葡萄糖的对照组更换为12 mmol/L葡萄糖的高糖组、将12 mmol/L葡萄糖的高糖组更换为0 mmol/L葡萄糖的无糖组,构建葡萄糖水平波动实验模型,并对该波动如何诱发星形胶质细胞的细胞毒性进行评价。结果发现:当培养基中葡萄糖水平从6 mmol/L增加到12 mmol/L时,活性氧(reactive oxygen species, ROS)的产生增加了25%;

当葡萄糖水平从 12 mmol/L 降到 0 mmol/L 时, ROS 产生增加了约 60%。而 ROS 的过量产生对星形胶质细胞的脂质、蛋白质和 DNA 等生物分子造成了一定的氧化损伤。因此, 培养基葡萄糖浓度的突然变化可能比持续的高水平葡萄糖对细胞的危害更大。

另外, 认知功能障碍的发生、发展与脑血管病变也存在一定的关联。MAIORINO 等^[25]对 106 例 T1DM 患者进行研究, 其中 41 例患者行持续皮下胰岛素注射、65 例患者每日行多次胰岛素注射 (对照组)。结果发现, 持续皮下胰岛素注射组患者的血糖波动更小, 循环内皮祖细胞 (circulating endothelial progenitor cells, EPCs) 水平更高, 且 MAGE 的降低是 EPCs 数量增加的唯一预测因素。EPCs 是骨髓来源的干细胞, 能够在成熟的内皮细胞中分化, 参与血管损伤的修复, 这表明改善血糖波动可能对 T1DM 患者内皮稳态产生积极影响。

2.2.2 炎症损伤和细胞凋亡 血糖波动异常也可以通过炎症损伤和细胞凋亡, 增加糖尿病认知功能障碍的发生风险。急性血糖波动使大鼠海马中肿瘤坏死因子 (tumor necrosis factor- α , TNF- α) 和白细胞介素-1 β (interleukin 1 β , IL-1 β) 表达增多, 而大量分泌的 IL-1 β 可通过诱导黏附分子表达、白细胞浸润及启动多种细胞因子级联反应等导致脑损伤; 且 TNF- α 表达增加可破坏血脑屏障的完整性, 导致炎症和脑损伤的发生^[26]。急性血糖波动和长期高血糖都会诱导海马神经元凋亡, 但与长期高血糖相比, 急性血糖波动对神经元的损害更为严重^[26]。此外, HSIEH 等^[27]研究发现, 急性血糖波动诱发小胶质细胞凋亡可能是慢性 DM 患者神经退行性疾病的病因之一。

2.2.3 胰岛素抵抗和 A β 聚集 胰岛素是机体调节糖代谢的重要激素, 也是葡萄糖透过血脑屏障进入神经元所必需的介质, 具有神经保护作用^[28]。进行性加重的胰岛素抵抗可减少神经元对葡萄糖的摄取和利用, 导致葡萄糖代谢紊乱及能量失衡, 从而引起认知能力下降^[29]。

此外, A β 聚集也是糖尿病认知功能障碍的重要发病机制之一。胰岛素降解酶是降解胰岛素的蛋白酶, 也是降解 A β 的关键酶。发生胰岛素抵抗时常伴随高胰岛素血症, 代偿性增多的胰岛素可与 A β 竞争性地结合胰岛素降解酶, 使得部分 A β 不能被降解、清除, 从而导致 A β 发生异常聚集^[29]。而 A β 聚集可对神经细胞产生毒性作用, 导致海马和皮质神经元发生变性、

死亡, 从而诱发认知功能障碍^[29]。目前, 关于血糖波动与 A β 聚集间的关系和机制研究尚缺乏相关报道。

糖尿病认知功能障碍严重影响患者的生存质量, 而具体作用机制尚未被完全阐明。除上述可能的机制外, Tau 蛋白的过度磷酸化、大脑微环境、中枢神经系统类淋巴系统功能障碍等也可能与 DM 患者的认知功能障碍的发生和发展有关^[30]。未来仍需更多的研究就糖尿病认知功能障碍的病理机制进一步探讨, 以期为其预防及治疗提供新的靶点。

3 降糖药物与认知功能障碍治疗

随着对 DM 与认知功能障碍间相关性认识的不断加深, 多项研究已就不同降糖药物是否可改善 DM 患者的认知功能障碍进行了深入探索, 并为该类患者的临床治疗提供了循证医学证据。大量临床研究表明, 胰高血糖素样肽-1 (glucagon-like peptide 1, GLP-1) 受体激动剂具有改善糖尿病认知功能障碍的作用, 其他降糖药物如二肽基肽酶-4 (dipeptidyl peptidase-4, DPP-4) 抑制剂、钠-葡萄糖共转运蛋白-2 (sodium-glucose cotransporter protein-2, SGLT-2) 抑制剂及二甲双胍等是否可有效改善糖尿病认知功能障碍仍存在争议。

3.1 GLP-1 受体激动剂

最近的基础研究^[31]发现, 除降糖作用外, GLP-1 受体激动剂——Exendin-4 能够抑制氧化应激和神经元凋亡、促进轴突生长及修复并改善胰岛素抵抗。已有临床研究^[32]表明, GLP-1 受体激动剂——利拉鲁肽可改善 50 岁以上 T2DM 患者的认知功能障碍。另一项针对 20 名使用二甲双胍单药治疗但血糖控制不佳 (HbA_{1c} 7%~9%) 的肥胖 T2DM 患者的研究^[33]发现, 在给予 GLP-1 受体激动剂 (利拉鲁肽或艾塞那肽) 治疗 3 个月后, 受试者的 MoCA 评分均有所提高、体质量明显下降、血糖水平得到了明显改善, 且分别接受利拉鲁肽和艾塞那肽治疗的患者的 MoCA 评分无显著差异; 继而提示, GLP-1 受体激动剂可能通过控制血糖、减轻体质量来改善肥胖 T2DM 患者的认知功能障碍。

3.2 DPP-4 抑制剂

目前, DPP-4 抑制剂与糖尿病认知功能障碍的关系尚缺少相关临床研究。动物实验发现, 西他列汀能改善高脂饮食小鼠的记忆障碍和胰岛素敏感性, 减轻

认知功能障碍。而 BIESSELS 等^[34]发现,利格列汀在 2.5 年内并不能改善 T2DM 患者的认知功能障碍。ATES BULUT 等^[35]发现,维格列汀可在治疗 T2DM 患者 6 个月后改善其血糖水平和认知功能。因此,有关 DPP-4 抑制剂是否能改善认知功能障碍尚需开展更深入的研究。

3.3 SGLT-2 抑制剂

有研究^[36]发现,采用 SGLT-2 抑制剂——恩格列净治疗 T2DM 模型小鼠 22 周后,小鼠的脑萎缩、大脑皮质淀粉样蛋白沉积均有所减少,同时伴随着学习和记忆能力的改善,显著预防了认知功能障碍的发生。但在 PERNA 等^[37]进行的一项临床试验中发现,SGLT-2 抑制剂治疗组和对照组在治疗的 12 个月中,受试者的认知功能均未发生明显变化。

3.4 其他降糖药物

目前,尚无大型临床试验报道其他类型降糖药物治疗 DM 合并认知功能障碍有效。CUKIERMAN-YAFFE 等^[38]在甘精胰岛素初始干预改善临床结局试验(outcome reduction with an initial glargine intervention, ORIGIN)的一项子研究中发现,甘精胰岛素和 ω -3 脂肪酸不能降低 DM 患者认知障碍的发生率。目前,磺脲类药物治疗 DM 患者认知障碍的效果尚无明确的结论,二甲双胍对 DM 患者认知功能障碍的影响亦存在争议。WEINSTEIN 等^[39]对 5 项队列研究的分析表明,二甲双胍或磺脲类药物的使用均与脑功能、脑结构变化无显著关联。而 SAMARAS 等^[40]的前瞻性研究发现,相较于对照组,接受二甲双胍治疗 6 年的 DM 患者的认知功能障碍发生率及罹患痴呆的风险均有所下降;继而表明,二甲双胍对认知功能的保护作用可能与抑制 Tau 蛋白过度磷酸化、抑制炎症反应及改善胰岛素抵抗有关。

吡格列酮为过氧化物酶体增殖物激活受体 γ (peroxisome proliferator-activated receptor γ , PPAR γ) 的激动剂,具有抗氧化和抗炎的特性,可改善胰岛素抵抗、减少 A β 聚集、抑制神经炎症、提高大脑能量利用率并改善脂质代谢^[41]。XUE 等^[42]对 144 项 DM 与认知功能障碍发生风险的前瞻性研究进行 meta 分析,结果发现吡格列酮可使 DM 人群的痴呆发生风险降低 47%。但 BURNS 等^[43]最新的临床 3 期双盲对照试验表明,吡格列酮不能降低轻度认知功能障碍的发生风险。

4 总结与展望

目前,尚无有效缓解糖尿病认知功能障碍进展的治疗方法,因此早期明确该疾病发病的危险因素并进行干预是治疗糖尿病认知功能障碍的主要手段^[1]。研究表明,除血糖水平升高外,血糖波动异常亦与 DM 患者认知功能障碍的发生风险相关,即血糖波动异常幅度越大,发生认知功能障碍的风险则越高。然而,在该领域内鲜少有关于血糖波动异常与 DM 患者认知功能障碍关系的前瞻性研究证据,且由 DM 所致认知功能障碍的病理机制尚未被完全阐明,因此仍需进一步的探索。此外,TIR 是评估血糖控制的新型指标,但现阶段还没有 TIR 与糖尿病认知功能障碍的相关报道。

总之,在实现 HbA_{1c} 达标的同时,控制血糖波动、实现血糖精细化管理将有助于降低糖尿病认知功能障碍的发生风险。此外,由于认知功能障碍发病隐匿,临床医师可借助量表和 MRI 技术对患者进行早期筛查、明确诊断及有效干预,从而改善患者预后。期望在不久的将来,有关血糖波动异常导致糖尿病认知功能障碍的病理生理机制能够得到进一步阐明,这对控制血糖波动靶点的寻找、糖尿病认知功能障碍的预防及其新型降糖药物的研发都具有十分重要的意义。

参·考·文·献

- [1] 中华医学会内分泌学分会,余学锋,赵家军,等. 糖尿病患者认知功能障碍专家共识[J]. 中华糖尿病杂志, 2021, 13(7): 678-694.
- [2] XU W, CARACCILO B, WANG H X, et al. Accelerated progression from mild cognitive impairment to dementia in people with diabetes[J]. Diabetes, 2010, 59(11): 2928-2935.
- [3] ZHENG F F, YAN L, YANG Z C, et al. HbA_{1c}, diabetes and cognitive decline: The English Longitudinal Study of Ageing[J]. Diabetologia, 2018, 61(4): 839-848.
- [4] ZHENG B, SU B W, PRICE G, et al. Glycemic control, diabetic complications, and risk of dementia in patients with diabetes: results from a large U. K. Cohort study[J]. Diabetes Care, 2021, 44(7): 1556-1563.
- [5] XIA W Q, LUO Y, CHEN Y C, et al. Glucose fluctuations are linked to disrupted brain functional architecture and cognitive impairment[J]. J Alzheimers Dis, 2020, 74(2): 603-613.
- [6] PALTA P, CARLSON M C, CRUM R M, et al. Diabetes and cognitive decline in older adults: the Ginkgo Evaluation of Memory Study[J]. J Gerontol A Biol Sci Med Sci, 2017, 73(1): 123-130.



- [7] BIESSELS G J, JANSSEN J, VAN DEN BERG E, et al. Rationale and design of the CAROLINA® -cognition substudy: a randomised controlled trial on cognitive outcomes of linagliptin *versus* glimepiride in patients with type 2 diabetes mellitus[J]. BMC Neurol, 2018, 18(1): 7.
- [8] YANG X, CHEN Y Q, ZHANG W S, et al. Association between inflammatory biomarkers and cognitive dysfunction analyzed by MRI in diabetes patients[J]. Diabetes Metab Syndr Obes, 2020, 13: 4059-4065.
- [9] WANG H, TAN L, WANG H F, et al. Magnetic resonance spectroscopy in Alzheimer's disease: systematic review and meta-analysis[J]. J Alzheimers Dis, 2015, 46(4): 1049-1070.
- [10] ALOTAIBI A, TENCH C, STEVENSON R, et al. Investigating brain microstructural alterations in type 1 and type 2 diabetes using diffusion tensor imaging: a systematic review[J]. Brain Sci, 2021, 11(2): 140.
- [11] HU B, YAN L F, SUN Q, et al. Disturbed neurovascular coupling in type 2 diabetes mellitus patients: evidence from a comprehensive fMRI analysis[J]. Neuroimage Clin, 2019, 22: 101802.
- [12] DANNE T, NIMRI R, BATTELINO T, et al. International consensus on use of continuous glucose monitoring[J]. Diabetes Care, 2017, 40(12): 1631-1640.
- [13] BATTELINO T, DANNE T, BERGENSTAL R M, et al. Clinical targets for continuous glucose monitoring data interpretation: recommendations from the international consensus on time in range[J]. Diabetes Care, 2019, 42(8): 1593-1603.
- [14] LU J Y, MA X J, ZHANG L, et al. Glycemic variability modifies the relationship between time in range and hemoglobin A1c estimated from continuous glucose monitoring: a preliminary study[J]. Diabetes Res Clin Pract, 2020, 161: 108032.
- [15] LU J Y, MA X J, SHEN Y, et al. Time in range is associated with carotid intima-media thickness in type 2 diabetes[J]. Diabetes Technol Ther, 2020, 22(2): 72-78.
- [16] LU J Y, MA X J, ZHOU J, et al. Association of time in range, as assessed by continuous glucose monitoring, with diabetic retinopathy in type 2 diabetes[J]. Diabetes Care, 2018, 41(11): 2370-2376.
- [17] BECK R W, BERGENSTAL R M, RIDDLESWORTH T D, et al. Validation of time in range as an outcome measure for diabetes clinical trials[J]. Diabetes Care, 2019, 42(3): 400-405.
- [18] MAYEDA L, KATZ R, AHMAD I, et al. Glucose time in range and peripheral neuropathy in type 2 diabetes mellitus and chronic kidney disease[J]. BMJ Open Diabetes Res Care, 2020, 8(1): e000991.
- [19] GUO Q Y, ZANG P, XU S Y, et al. Time in range, as a novel metric of glycemic control, is reversely associated with presence of diabetic cardiovascular autonomic neuropathy independent of HbA_{1c} in Chinese type 2 diabetes[J]. J Diabetes Res, 2020, 2020: 5817074.
- [20] RIZZO M R, MARFELLA R, BARBIERI M, et al. Relationships between daily acute glucose fluctuations and cognitive performance among aged type 2 diabetic patients[J]. Diabetes Care, 2010, 33(10): 2169-2174.
- [21] ZHONG Y, ZHANG X Y, MIAO Y, et al. The relationship between glucose excursion and cognitive function in aged type 2 diabetes patients[J]. Biomed Environ Sci, 2012, 25(1): 1-7.
- [22] DUNGAN K M, BUSE J B, LARGAY J, et al. 1, 5-anhydroglucitol and postprandial hyperglycemia as measured by continuous glucose monitoring system in moderately controlled patients with diabetes[J]. Diabetes Care, 2006, 29(6): 1214-1219.
- [23] RAWLINGS A M, SHARRETT A R, MOSLEY T H, et al. Glucose peaks and the risk of dementia and 20-year cognitive decline[J]. Diabetes Care, 2017, 40(7): 879-886.
- [24] QUINCOZES-SANTOS A, BOBERMIN L D, DE ASSIS A M, et al. Fluctuations in glucose levels induce glial toxicity with glutamatergic, oxidative and inflammatory implications[J]. Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis, 2017, 1863(1): 1-14.
- [25] MAJORINO M I, CASCIANO O, VOLPE E D, et al. Reducing glucose variability with continuous subcutaneous insulin infusion increases endothelial progenitor cells in type 1 diabetes: an observational study[J]. Endocrine, 2016, 52(2): 244-252.
- [26] WANG H, DENG J L, CHEN L, et al. Acute glucose fluctuation induces inflammation and neurons apoptosis in hippocampal tissues of diabetic rats[J]. J Cell Biochem, 2019. doi: 10.1002/jcb.29523.
- [27] HSIEH C F, LIU C K, LEE C T, et al. Acute glucose fluctuation impacts microglial activity, leading to inflammatory activation or self-degradation[J]. Sci Rep, 2019, 9(1): 840.
- [28] KSHIRSAGAR V, THINGORE C, JUVEKAR A. Insulin resistance: a connecting link between Alzheimer's disease and metabolic disorder[J]. Metab Brain Dis, 2021, 36(1): 67-83.
- [29] NGUYEN T T, TA Q T H, NGUYEN T K O, et al. Type 3 diabetes and its role implications in Alzheimer's disease[J]. Int J Mol Sci, 2020, 21(9): 3165.
- [30] 刘涵, 侯新国, 陈丽. 关于2型糖尿病患者认知功能障碍机制的研究进展[J]. 中华糖尿病杂志, 2021, 13(7): 737-739.
- [31] JO D, YOON G, SONG J. Role of exendin-4 in brain insulin resistance, mitochondrial function, and neurite outgrowth in neurons under palmitic acid-induced oxidative stress[J]. Antioxidants (Basel), 2021, 10(1): 78.
- [32] CUKIERMAN-YAFFE T, GERSTEIN H C, COLHOUN H M, et al. Effect of dulaglutide on cognitive impairment in type 2 diabetes: an exploratory analysis of the REWIND trial[J]. Lancet Neurol, 2020, 19(7): 582-590.
- [33] ZHANG Z, ZHANG B, WANG X, et al. Olfactory dysfunction mediates adiposity in cognitive impairment of type 2 diabetes: insights from clinical and functional neuroimaging studies[J]. Diabetes Care, 2019, 42(7): 1274-1283.
- [34] BIESSELS G J, VERHAGEN C, JANSSEN J, et al. Effect of linagliptin on cognitive performance in patients with type 2 diabetes and cardiorenal comorbidities: the CARMELINA Randomized Trial[J]. Diabetes Care, 2019, 42(10): 1930-1938.
- [35] ATEŞ BULUT E, SAHİN ALAK Z Y, DOKUZLAR O, et al. Cognitive and metabolic outcomes of vildagliptin addition to the therapy in patients with type 2 diabetes mellitus: 26 week follow-up study[J]. Arch Gerontol Geriatr, 2020, 88: 104013.
- [36] HIERRO-BUJALANCE C, INFANTE-GARCIA C, MARCO ADEL, et al. Empagliflozin reduces vascular damage and cognitive impairment in a mixed murine model of Alzheimer's disease and type 2 diabetes[J]. Alzheimers Res Ther, 2020, 12(1): 40.
- [37] PERNA S, MAINARDI M, ASTRONE P, et al. 12-month effects of incretins *versus* SGLT2-Inhibitors on cognitive performance and metabolic profile. A randomized clinical trial in the elderly with type-2 diabetes mellitus[J]. Clin Pharmacol, 2018, 10: 141-151.
- [38] CUKIERMAN-YAFFE T, BOSCH J, DIAZ R, et al. Effects of basal insulin glargine and omega-3 fatty acid on cognitive decline and probable cognitive impairment in people with dysglycaemia: a substudy of the ORIGIN trial[J]. Lancet Diabetes Endocrinol, 2014, 2(7): 562-572.
- [39] WEINSTEIN G, DAVIS-PLOURDE K L, CONNER S, et al. Association of metformin, sulfonylurea and insulin use with brain structure and function and risk of dementia and Alzheimer's disease: pooled analysis from 5 cohorts[J]. PLoS One, 2019, 14(2): e0212293.
- [40] SAMARAS K, MAKAR S, CRAWFORD J D, et al. Metformin use is associated with slowed cognitive decline and reduced incident dementia in older adults with type 2 diabetes: the Sydney Memory and Ageing Study[J]. Diabetes Care, 2020, 43(11): 2691-2701.
- [41] DE LA MONTE S M, TONG M, WANDS J R. The 20-year voyage aboard the journal of Alzheimer's disease: docking at 'type 3 diabetes', environmental/exposure factors, pathogenic mechanisms, and potential treatments[J]. J Alzheimers Dis, 2018, 62(3): 1381-1390.
- [42] XUE M, XU W, OU Y N, et al. Diabetes mellitus and risks of cognitive impairment and dementia: a systematic review and meta-analysis of 144 prospective studies[J]. Ageing Res Rev, 2019, 55: 100944.
- [43] BURNS D K, ALEXANDER R C, WELSH-BOHMER K A, et al. Safety and efficacy of pioglitazone for the delay of cognitive impairment in people at risk of Alzheimer's disease (TOMMORROW): a prognostic biomarker study and a phase 3, randomised, double-blind, placebo-controlled trial[J]. Lancet Neurol, 2021, 20(7): 537-547.