

· 综 述 ·

老年糖尿病患者血糖波动与认知功能障碍关系的研究进展

马艺欣, 杨伟*

(首都医科大学宣武医院综合科, 北京 100053)

【摘 要】 随着人们生活方式的转变及人口老龄化的影响, 老年 2 型糖尿病(T2DM)的发病率不断增加。相较于无糖尿病的老年患者, 合并糖尿病的老年患者认知功能下降的风险增加了 1.5 倍。目前已经有多项研究表明 T2DM 可以影响老年患者认知功能, 关于持续高血糖与 T2DM 发生认知功能障碍的关系也逐渐引起重视。但有关老年 T2DM 患者血糖波动与认知功能障碍的关系及其机制研究尚不多见, 本文就目前老年 T2DM 患者血糖波动与认知功能障碍发生的潜在机制进行全面综述。

【关键词】 老年人; 糖尿病; 认知功能; 血糖波动

【中图分类号】 R592; R587 **【文献标志码】** A **【DOI】** 10.11915/j.issn.1671-5403.2019.12.198

Research progress on relationship between glucose fluctuation and cognitive impairment in elderly diabetic patients

MA Yi-Xin, YANG Wei*

(Department of Geriatrics General, Xuanwu Hospital of Capital Medical University, Beijing 100053, China)

【Abstract】 An obvious increase is witnessed in the incidence of type 2 diabetes mellitus (T2DM) in the elderly with changes in people's lifestyles and the aging of the population. Compared with non-diabetic elderly patients, the risk of cognitive decline increased by 1.5 times in the elderly T2DM patients. Studies have shown that T2DM can affect cognitive function in the elderly, and increasing attention has also been drawn to the relationship between persistent hyperglycemia and cognitive impairment in the elderly with T2DM. However, few studies have focused on the relationship between blood glucose fluctuation and cognitive impairment and its mechanism in those patients. This article reviews the potential mechanism of glucose fluctuation and cognitive impairment in elderly T2DM patients.

【Key words】 aged; diabetes mellitus; cognitive function; blood glucose fluctuation

This work was supported by Beijing Municipal Healthcare Scientific Research Program (Jing 17-13) and Cultivation Fund of President of the Capital Medical University.

Corresponding author: YANG Wei, E-mail: Yangw_79@163.com

糖尿病是一种常见的代谢紊乱疾病。流行病学调查发现, 我国糖尿病的患病率已增加到 11.6%, 其中, 我国老年人的 2 型糖尿病 (type 2 diabetes mellitus, T2DM) 的发病率高达 22.86%, 占总患病人数的 38.1%, 且老年人群中 T2DM 的发病率仍呈增加的趋势^[1,2]。多项流行病学研究显示, 糖尿病是导致老年患者认知能力下降和痴呆发病的主要原因之一^[3]。长期的高血糖水平可以增加认知功能障碍的风险^[4]。有关 14 项纵向人群研究的系统评价提出, 老年糖尿病患者“各项痴呆”的发生率均高于无糖尿病患者^[5]。一些研究报道显示, 高血糖指数、

空腹血糖受损、糖尿病前期、临界糖尿病和葡萄糖耐量受损可能与老年痴呆、认知能力下降或脑容量变化有关^[6-9]。爱丁堡 T2DM 的研究 [ET2DS] 发现, 糖尿病与认知功能损害、老化相关的认知衰退和痴呆的风险增加有关^[10]。研究表明, 合并糖尿病的老年患者, 在患病早期、尚缺乏明显的血管疾病表现时, 可能已出现脑部微结构改变与轻度认知功能障碍 (mild cognitive impairment, MCI), 其主要表现为学习记忆能力损害, 严重时可导致患者出现痴呆。

除了血糖持续升高以外, 很大一部分老年 T2DM 患者的临床表现为血糖波动, 即交替性的低

血糖和高血糖。除了药物因素以外,血糖波动还与胰岛素和皮质醇的分泌、睡眠周期、夜间血压降低、进餐等多种生物节律有关。研究发现老年 T2DM 患者更易于发生血糖波动。越来越多的临床及实验室证据提示血糖波动对老年糖尿病患者认知功能影响极大,但其机制至今不明。一项关于血糖变异性对大脑及认知功能影响的实验表示,特异性血糖波动可能与脑萎缩和更差的认知表现独立相关。高血糖和低血糖水平之间血清葡萄糖的波动可能会加剧痴呆的风险^[4,11,12]。

目前老年糖尿病患者发生认知功能障碍的具体机制尚未明确,现阶段,临床上关于血糖控制水平、糖化血红蛋白(glycosylated hemoglobin A1c, HbA1c)等与认知功能障碍的相关性研究较多,但关于血糖波动与认知功能关系的研究尚不多见,随着老年人群糖尿病患病率的不断增长,越来越多的老年患者将面临糖尿病的脑部并发症的风险。因此,明确血糖波动对认知功能影响的相关机制,是我们当前迫切的需求。

1 高血糖与老年认知功能障碍

高血糖是认知功能障碍的公认危险因素之一,有研究表明糖尿病及高血糖水平可以影响无痴呆老年人的认知能力^[13],慢性高血糖水平的老年人在即时记忆和执行功能方面的认知能力较差。目前对于高血糖与认知功能障碍的机制的有关研究仍在探索。

1.1 氧化应激

高葡萄糖浓度可导致异常代谢物的积累,促进重要代谢因子的消耗和氧化应激,从而引起神经元功能障碍和细胞凋亡,甚至导致脑毛细血管异常和脑血流改变^[6,14]。高血糖引起的损伤来自于活性氧引起多元醇、己糖胺、蛋白激酶 C 和晚期糖基化终产物途径,当氧化应激诱导内皮功能障碍时,高血糖毒性可能会导致动脉粥样硬化的发生,从而促进了认知功能障碍^[15]。

1.2 胰岛素代谢异常

葡萄糖代谢异常所致的高血糖可以诱导胰岛素抵抗,从而引发胰岛素相关信号通路的调节异常。脑胰岛素的作用相关机制是复杂的,它可以通过调节突触可塑性,调节多种神经递质的表达,增加脑内葡萄糖的利用来改善认知能力^[11]。胰岛素也可能干扰 β -淀粉样蛋白(β -protein, A β)和 tau 蛋白的代谢,通过神经炎症、糖化或胰岛素信号传导等机制,促成神经元丢失,从而参与阿尔茨海默病

(Alzheimer disease, AD) 的发生发展。目前有病理研究证实 AD 患者存在脑胰岛素抵抗及胰岛素信号转导障碍,因此也正有 de la Monte 提出的“3 型糖尿病”的假说^[16]。

1.3 血脑屏障功能障碍

血脑屏障(blood brain barrier, BBB)的功能在于维持脑微血管和微循环的完整性^[17],而糖尿病可能会导致血脑屏障功能障碍。目前有关研究提供新的证据显示,高葡萄糖水平增强了甲基乙二醛(methylglyoxal, MG)诱导的脑微血管内皮细胞屏障功能障碍。MG 是晚期糖基化终产物(advanced glycosylation end products, AGEs)的活性羰基物质(reactive carbonyl species, RCS)的代谢物前体, MG 诱导的 occludin 糖化破坏了人微血管内皮细胞系(human brain microvascular endothelial cells, HBMECs)的屏障功能^[18]。Occludin 是紧密连接跨膜蛋白的成员,调节屏障电阻和细胞旁通透性。最近的研究证明 Occludin 是 MG 糖化的靶标,并且 MG 介导的 Occludin 修饰与 HBMECs 中内皮细胞通透性增加有关。慢性高血糖本身可能通过晚期 AGEs 介导的直接神经元损伤,或由于微血管和大血管动脉粥样硬化引起的间接神经元损伤,从而导致认知障碍。脑实质同样易受 MG 诱导的羰基应激的影响^[19]。但是相关研究并没有发现氧化应激参与 MG 诱导的内皮屏障功能障碍的证据。

1.4 其他

在动物实验中还发现,高血糖导致大鼠脑新皮质中的谷氨酸水平显著增加,并且谷氨酸与新皮质神经元损伤与高糖毒性相关;此外,持续高血糖能加重损伤糖尿病大鼠的学习记忆功能,并能促进海马组织凋亡相关蛋白 Bax/Bcl-2 的表达,诱导海马神经元的凋亡;携带 APOE ϵ 3/ ϵ 3 基因的老年人更易表现出高血糖水平及较差的认知功能^[20,21]。

2 急性血糖波动与老年认知功能

血糖变异性可以促进老年的认知功能障碍^[22],目前许多研究已经验证,急性血糖波动可能是老年 T2DM 疾病过程的另一个关键组成部分。也有人提出急性血糖波动可能是老年 T2DM 并发症的独立危险因素。与长期血糖变异相比,短期血糖波动对认知功能的损害可能更为显著^[23]。Zhong 等^[24]通过对 248 例老年 T2DM 患者进行持续 3 d 的动态血糖监测,根据监测结果计算日内平均血糖波动幅度(mean amplitude of glycemic excursions, MAGE),日间血糖波动幅度(mean of daily difference, MODD),

监测期间所有患者接受认知功能评估,结果发现血糖波动较大的患者认知功能较差。急性血糖变化可以增强脑慢性炎症期间的神经损伤,从而扩大和加速糖尿病患者认知表现的恶化。

2.1 空腹血糖变异

目前已经有研究发现异常的空腹血糖(fasting blood glucose,FBG)水平和老年T2DM患者的认知功能下降存在相关性,一项调查中国的AD人群研究发现,较高的空腹血糖水平与痴呆有关;在无痴呆的老年人中发现,平均血糖波动幅度较大的人的整体认知能力也较差^[25]。Gluck等^[26]的研究发现空腹糖耐量受损与注意执行能力下降明显相关。有研究提出,血管危险因素可能作为空腹血糖水平与痴呆或认知能力下降之间关联的混杂因素或介质^[27]。但有关空腹血糖变异性与认知功能的相关研究目前较少。

2.2 餐后血糖变异

血糖峰值及低点之间波动对神经细胞影响的报道不多,但是有研究发现餐后血糖(postprandial plasma glucose,PPG)急剧变化可以增强脑慢性炎症期间的神经损伤,从而加速老年糖尿病患者认知功能的恶化^[28]。相关机制可能与老年糖尿病患者脑内血管内皮活化或炎症过程的发病机制有关。有研究提出,小胶质细胞在糖尿病神经病变中起到了重要作用^[29]。在动物实验中观察到糖尿病小鼠模型中脑内小胶质细胞增殖和活化。活化的小胶质细胞主要通过MAPK,PI3K/Akt和NF- κ B途径介导促成了神经炎症过程和氧化应激。相关原因可能与血糖波动导致的神经毒性及渗透压变化引起血脑屏障的损害而诱发的胶质激活相关^[30]。但是小胶质细胞对急性葡萄糖波动的具体反应机制仍不清楚。PPG的偏移可能对T2DM老年患者的认知衰退产生重大影响,严格的整体血糖控制可能会延缓认知功能的减退。

2.3 多重机制

此外,还有多种机制可能参与急性血糖波动与老年认知能力下降之间的关联。短期葡萄糖变异性可能通过脑胰岛素信号传导损伤、神经元和血管损伤、细胞水平的认知缺陷等导致认知功能下降。高胰岛素血症也可能产生独立的血管损伤,其中包括脂质损伤的形成,动脉组织中的脂质合成以及动脉平滑肌细胞的增殖和迁移^[31,32]。而且急性高血糖会增加A β 的产生,改变胰岛素信号会导致大脑中A β 水平的变化。另外在体外研究中发现,血糖的短期波动水平与更高的神经元线粒体功能障碍和应

激相关,导致内皮细胞中DNA损伤。之前有研究表明,餐后期间的葡萄糖波动与糖尿病AD患者的额叶白质高信号(white matter hyperintensity,WMH)独立相关,而与正常认知的患者无关。而额叶WMH在AD/aMCI患者的运动功能障碍中起主要作用。一项关于血糖波动对T2DM大鼠内皮细胞功能影响的实验研究证实,T2DM大鼠血糖波动可以促进内皮素(endothelin-1,ET-1)含量、肿瘤坏死因子(tumor necrosis factor- α ,TNF- α)和可溶性细胞间黏附分子(soluble intracellular adhesion molecule-1,sICAM-1)水平明显增加,从而加速细胞凋亡引起内皮功能障碍,进而加重认知功能障碍^[33]。

尽管许多研究已经解释了T2DM患者急性血糖波动在认知功能中的作用,但他们的确切机制仍有争议,现阶段缺乏前瞻性研究,如减少血糖波动的治疗能否降低糖尿病认知相关并发症的风险仍尚未有定论。

3 低血糖与老年认知功能

Yaffe等^[34]的研究发现,对于>60岁的T2DM患者,低血糖不仅直接影响认知功能,还可能增加患者死亡率。有认知功能测试结果显示,血糖<3mmol/L的老年患者更容易出现认知功能障碍。但是这种证据是存在多变数影响的,且存在矛盾。有证据支持低血糖事件与痴呆风险增加之间相关^[8,16,35]。一项对医院T2DM患者记录的回顾性分析表明,暴露于一次或多次严重低血糖发作与随后的痴呆风险增加有关。而横断面的观察发现,低血糖病史与认知功能下降而非痴呆有关^[36]。目前对于低血糖症发生时对大脑影响的病理生理学机制,尤其是无症状时低血糖症对脑影响机制仍不明确。

低血糖与认知功能的关系非常复杂。相较于无低血糖症的T2DM患者,伴有严重低血糖症的患者其初始认知能力较差,并且认知衰退的速度加剧。虽然低血糖的风险受多种因素的影响,但不稳定的血糖控制可以促进低血糖事件的发生^[37]。一项使用连续血糖监测的前瞻性观察研究报告显示,高血糖变异性的T2DM患者更容易出现严重的低血糖症。急性低血糖发作会导致神经糖原减少,随后出现认知障碍。认知功能不断恶化的潜在机制是多因素的,在低血糖症期间,虽然替代底物可以用作能量来源,但它们不能逆转神经糖原减少所带来的不良影响。认知的几个领域包括记忆和空间意识,在急性低血糖症期间认知功能受损。严重低血糖会损害大脑皮层的神经元,包括海马、基底神经节等。反复

严重低血糖可造成海马萎缩等病理改变,主要影响人们执行复杂的认知任务,导致功能损害。而对于简单的任务,如轻敲手指或反应时间等,受影响较小。目前的研究进一步证明了低血糖症期间大多数高级认知功能的整体损害。信息处理的速度和给出的答案的质量都受到低血糖的不利影响。其中执行功能在任何日常活动(如驾驶、分析数据、计划活动)的基本功能,在低血糖期间的执行功能会遭到严重的破坏,对糖尿病患者的认知功能产生深远影响。但是目前关于低血糖可以直接或间接影响大脑从而导致认知功能下降的流行病学证据仍较少。

4 其他

对于血糖波动及认知的关系也有人提出还应考虑其他假设:T2DM与血管危险因素和血管疾病之间存在明确的联系。在一般人群中,血管危险因素(高血压、高胆固醇血症和肥胖)可以导致年龄相关的认知功能下降,与血糖波动无关。此外,有研究表明视网膜中的微血管变化也与糖尿病患者的认知障碍有关,其他的危险因素还可能涉及炎症和下丘脑-垂体-肾上腺轴的异常。

5 总结

认知功能受损是多种因素共同作用的结果,老年T2DM患者的血糖波动和认知功能障碍与神经变性之间的研究目前知之甚少,且相关研究结果尚存在争议,因此导致老年T2DM患者认知功能恶化的病因学及相关机制仍需要进一步研究。但结合目前的证据,对于老年T2DM患者,除了需要控制平均血糖水平,还要降低急性血糖波动幅度,减少慢性高血糖及急性低血糖的发生。

另外值得关注的是,目前临床上常以HbA1c水平作为反映患者长期血糖控制情况的标准。HbA1c是大血管和微血管并发症的可靠预测因子^[22],其与认知功能也具有相关性^[23]。英国前瞻性糖尿病研究(UK Prospective Diabetes Study, UKPDS)通过测量HbA1c,发现持续性高血糖是T2DM相关并发症的主要危险因素^[38]。之后也有一些研究表明,在较高的HbA1c水平下,AD的发病和认知能力下降的风险增加。但是现在不少学者认为HbA1c并不能完整反应血糖控制水平,尤其难以反映血糖波动情况。短期波动性高血糖对认知的损害程度更高,所以必须区分HbA1c与短期血糖变异性的量化^[30,39]。对于短期血糖波动的量化的方式仍有待进一步探索。

【参考文献】

- [1] International Diabetes Federation. <http://www.idf.org/diabetes-atlas>. Accessed July 13, 2018.
- [2] 修双玲, 孙丽娜, 穆志静, 等. 老年2型糖尿病患者认知功能障碍影响因素分析[J]. 中华老年多器官疾病杂志, 2019, 18(6): 439-442. DOI: 10.11915/j.issn.1671-5403.2019.06.091.
- Xiu SL, Sun LN, Mu ZJ, *et al*. Influencing factors associated with cognitive dysfunction in the elderly with type 2 diabetes mellitus[J]. Chin J Mult Organ Dis Elderly, 2019, 18(6): 439-442. DOI: 10.11915/j.issn.1671-5403.2019.06.091.
- [3] Strachan MWJ, Reynolds RM, Marioni RE, *et al*. Cognitive function, dementia and type 2 diabetes mellitus in the elderly[J]. Nat Rev Endocrinol, 2011, 7(2): 108-114. DOI: 10.1038/nrendo.2010.228.
- [4] Crane PK, Walker R, Larson EB. Glucose levels and risk of dementia[J]. New Engl J Med, 2013, 369(19): 1863-1864. DOI: 10.1056/NEJMc1311765.
- [5] Biessels GJ, Staekenborg S, Brunner E, *et al*. Risk of dementia in diabetes mellitus: a systematic review[J]. Lancet Neurol, 2006, 5(1): 64-74.
- [6] Geijselaers SLC, Sep SJS, Stehouwer CDA, *et al*. Glucose regulation, cognition, and brain MRI in type 2 diabetes: a systematic review[J]. Lancet Diabetes Endocrinol, 2015, 3(1): 75-89. DOI: 10.1016/S2213-8587(14)70148-2.
- [7] Euser SM, Sattar N, Witteman JCM, *et al*. A prospective analysis of elevated fasting glucose levels and cognitive function in older people results from PROSPER and the Rotterdam Study[J]. Diabetes, 2010, 59(7): 1601-1607. DOI: 10.2337/db090568.
- [8] Samaras K, Lutgers HL, Kochan NA, *et al*. The impact of glucose disorders on cognition and brain volumes in the elderly: the Sydney Memory and Ageing Study[J]. Age (Dordr), 2014, 36(2): 977-993. DOI: 10.1007/s11357-013-9613-0.
- [9] Seetharaman S, Andel R, Meevov C, *et al*. Blood glucose, diet-based glycemic load and cognitive aging among dementia-free older adults[J]. J Gerontol Series A: Biol Sci Med Sci, 2015, 70(4): 471-479. DOI: 10.1093/gerona/glu135.
- [10] Strachan MWJ, Reynolds RM, Frier BM, *et al*. The relationship between type 2 diabetes and dementia[J]. Brit Med Bull, 2008, 88(1): 131-146. DOI: 10.1093/bmb/ldn042.
- [11] Frontoni S, Di Bartolo P, Avogaro A, *et al*. Glucose variability: an emerging target for the treatment of diabetes mellitus[J]. Diabetes Res Clin Pract, 2013, 102: 86-95. DOI: 10.1016/j.diabres.2013.09.007.
- [12] Cholerton B, Baker LD, Craft S. Insulin, cognition, and dementia[J]. Eur J Pharmacol, 2013, 719(1-3): 170-179. DOI: 10.1016/j.ejphar.2013.08.008.
- [13] Sima AA, Kamiya H, Li ZG. Insulin, C-peptide, hyperglycemia, and central nervous system complications in diabetes[J]. Eur J Pharmacol, 2004, 490(1): 187-197.
- [14] Last D, Alsop DC, Abduljalil AM, *et al*. Global and regional effects of type 2 diabetes on brain tissue volumes and cerebral vasoreactivity[J]. Diabetes Care, 2007, 30: 1193-1199.
- [15] Nakhjavani M, Ghazizadeh Z, Nargesi AA, *et al*. Prostaglandin

- F2 alpha plasma concentration predicts glycemic control and oxidation status in patients with type 2 diabetes mellitus[J]. Clin Lab, 2014, 60(12): 2073–2080.
- [16] De la Monte SM. Type 3 diabetes is sporadic Alzheimer's disease; mini-review[J]. Eur Neuropsychopharmacol, 2014, 24(12): 1954–1960. DOI: 10.1016/j.euroneuro.2014.06.008.
- [17] Li W, Maloney RE, Aw TY. High glucose, glucose fluctuation and carbonyl stress enhance brain microvascular endothelial barrier dysfunction; implications for diabetic cerebral microvasculature[J]. Redox Biol, 2015, 5: 80–90. DOI: 10.1016/j.redox.2015.03.005.
- [18] Jin R, Song Z, Yu S, *et al.* Phosphatidylinositol-3-kinase gamma plays a central role in blood-brain barrier dysfunction in acute experimental stroke[J]. Stroke, 2011, 42(7): 2033–2044. DOI: 10.1161/STROKEAHA.110.601369.
- [19] Li W, Maloney RE, Circu ML, *et al.* Acute carbonyl stress induces occludin glycation and brain microvascular endothelial barrier dysfunction; role for glutathione-dependent metabolism of methylglyoxal[J]. Free Radical Biol Med, 2013, 54(22): 51–61. DOI: 10.1016/j.freeradbiomed.
- [20] Ban CX, Zhang L, Wang T, *et al.* Enhanced diabetes susceptibility in community dwelling Han elders carrying the apolipoprotein E 3/3 genotype[J]. PLoS One, 2016, 11(3): e0151336. DOI: 10.1371/journal.pone.0151336.
- [21] Dore GA, Elias MF, Robbins MA, *et al.* Presence of the APOE ε4 allele modifies the relationship between type 2 diabetes and cognitive performance: the Maine-Syracuse Study[J]. Diabetologia, 2009, 52(12): 2551–2560. DOI: 10.1007/s00125-009-1497-2.
- [22] Umegaki H. Neurodegeneration in diabetes mellitus[J]. Adv Exp Med Biol, 2012, 724: 258.
- [23] Luchsinger JA, Palmas W, Teresi JA, *et al.* Improved diabetes control in the elderly delays global cognitive decline[J]. J Nutrition Health Aging, 2011, 15(6): 445–449.
- [24] Zhong Y, Zhang XY, Miao Y, *et al.* The relationship between glucose excursion and cognitive function in aged type 2 diabetes patients[J]. Biomed Environ Sci: BES, 2012, 25(1): 1–7. DOI: 10.3967/0895-3988.2012.01.001.
- [25] Mortimer JA, Borenstein AR, Ding D, *et al.* High normal fasting blood glucose is associated with dementia in Chinese elderly[J]. Alzheimer's Dementia, 2010, 6(6): 440–447. DOI: 10.1016/j.jalz.2010.03.017.
- [26] Gluck ME, Ziker C, Schwegler M, *et al.* Impaired glucose regulation is associated with poorer performance on the Stroop Task[J]. Physiol Behav, 2013, 122(Complete): 113–119. DOI: 10.1016/j.physbeh.2013.09.001.
- [27] Seetharaman S, Andel R, Mcevoy C, *et al.* Blood glucose, diet-based glycemic load and cognitive aging among dementia-free older adults[J]. J Gerontol Series A: Biol Sci Med Sci, 2015, 70(4): 471–479. DOI: 10.1093/gerona/glu135.
- [28] Hsieh CF, Liu CK, Lee CT, *et al.* Acute glucose fluctuation impacts microglial activity, leading to inflammatory activation or self-degradation[J]. Sci Rep, 2019, 9(1): 840. DOI: 10.1038/s41598-018-37215-0
- [29] Bogush M, Heldt NA, Persidsky Y. Blood brain barrier injury in diabetes; unrecognized effects on brain and cognition[J]. J Neuroimmune Pharmacol, 2017, 12(4): 593–601. DOI: 10.1007/s11481-017-9752-7.
- [30] Zlokovic BV. The blood-brain barrier in health and chronic neurodegenerative disorders[J]. Neuron, 2008, 57(2): 178–201. DOI: 10.1016/j.neuron.2008.01.003.
- [31] Pugazhenth S, Qin L, Reddy PH. Common neurodegenerative pathways in obesity, diabetes, and Alzheimer's disease[J]. Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis, 2017, 1863(5): 1037–1045. DOI: 10.1016/j.bbadis.2016.04.017.
- [32] Sridhar GR, Lakshmi G, Nagamani G. Emerging links between type 2 diabetes and Alzheimer's disease[J]. World J Diabetes, 2015, 6(5): 744–751. DOI: 10.4239/wjd.v6.i5.744.
- [33] Wand JS, Yin HJ, Guo CY, *et al.* Influence of high blood glucose fluctuation on endothelial function of type 2 diabetes mellitus rats and effects of panax quinquefolius saponin of stem and leaf[J]. Chin J Integr Med, 2013, 19(3): 217–222.
- [34] Yaffe K, Falvey CM, 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.
- [35] Whitmer RA, Karter AJ, Yaffe K, *et al.* Hypoglycemic episodes and risk of dementia in older patients with type 2 diabetes mellitus[J]. J Am Med Assoc, 2009, 301(15): 1565–1572. DOI: 10.1001/jama.2009.460.
- [36] Feinkohl I, Aung PP, Keller M, *et al.* Severe hypoglycemia and cognitive decline in older people with type 2 diabetes: The Edinburgh Type 2 Diabetes Study[J]. Diabetes Care, 2014, 37(2): 507–515. DOI: 10.2337/dc13-1384.
- [37] Hirakawa Y, Arima H, Zoungas S, *et al.* Impact of visit-to-visit glycemic variability on the risks of macrovascular and microvascular events and all-cause mortality in type 2 diabetes: the ADVANCE trial[J]. Diabetes Care, 2014, 37(8): 2359–2365. DOI: 10.2337/dc14-0199.
- [38] Miller ME, Bonds DE, Gerstein HC, *et al.* The effects of baseline characteristics, glycaemia treatment approach, and glycated haemoglobin concentration on the risk of severe hypoglycaemia: post hoc epidemiological analysis of the ACCORD study[J]. Br Med J, 2010, 340: b5444. DOI: 10.1136/bmj.b5444.
- [39] Monnier L, Colette C. Glycemic variability: should we and can we prevent it? [J]. Diabetes Care, 2008, 31(Supple 2): S150–S154.

(编辑: 门可)