

DOI:10.16781/j.0258-879x.2020.10.1091

· 论 著 ·

## 1,5-脱水葡萄糖醇与轻度认知功能障碍的相关性分析

冯春花, 张海玲, 黎佳思\*, 毕晓莹\*

海军军医大学(第二军医大学)长海医院神经内科, 上海 200433

**[摘要]** **目的** 探讨血清1,5-脱水葡萄糖醇(1,5-AG)与轻度认知功能障碍的相关性。**方法** 选择2019年11月至12月我院门诊健康体检人群80例,根据MCI诊断标准及蒙特利尔认知评估(MoCA)量表中文版认知功能测试结果,将其分为轻度认知功能障碍(MCI)组(33例)和正常对照(NC)组(47例)。收集两组研究对象的人口学资料、临床资料;测定血糖相关指标,包括1,5-AG、空腹血糖(FPG)、糖化血红蛋白(HbA1c)、餐后2h血糖(2h-PPG);用焦虑自评量表(SAS)、老年抑郁量表(GDS)分别评估焦虑、抑郁情绪。采用线性相关分析和多元线性回归分析研究血糖相关指标与MCI的相关性。**结果** 两组研究对象人口学资料、临床资料和SAS、GDS评分差异均无统计学意义( $P$ 均 $>0.05$ )。MCI组MoCA评分低于NC组( $P<0.01$ ),1,5-AG水平低于NC组( $P=0.023$ ),FPG和2h-PPG水平均高于NC组( $P=0.041, 0.027$ )。线性相关分析显示,MoCA评分与FPG、2h-PPG、HbA1c水平呈负相关( $P$ 均 $<0.05$ ),与1,5-AG水平无相关性( $P=0.134$ );其认知域延迟回忆评分与FPG、2h-PPG、HbA1c水平呈负相关( $P$ 均 $<0.05$ ),与1,5-AG水平呈正相关( $P=0.027$ )。多元线性回归分析显示,FPG是MoCA评分的独立影响因素( $\beta=-0.291, P=0.009$ ),1,5-AG和FPG是延迟回忆评分的独立影响因素( $\beta=0.199, -0.390, P=0.015, 0.001$ )。**结论** 1,5-AG可能是预测认知功能减退的潜在生物学指标,尤其对延迟回忆的影响较突出;MCI个体近期血糖波动大,保持血糖的稳定性或许对预防MCI有益。

**[关键词]** 1,5-脱水葡萄糖醇;血糖;认知功能障碍;延迟回忆

**[中图分类号]** R 749.92

**[文献标志码]** A

**[文章编号]** 0258-879X(2020)10-1091-05

### Correlation analysis of 1,5-anhydroglucitol and mild cognitive impairment

FENG Chun-hua, ZHANG Hai-ling, LI Jia-si\*, BI Xiao-ying\*

Department of Neurology, Changhai Hospital, Naval Medical University (Second Military Medical University), Shanghai 200433, China

**[Abstract]** **Objective** To investigate the correlation between serum 1,5-anhydroglucitol (1,5-AG) and mild cognitive impairment (MCI). **Methods** According to the diagnostic criteria of MCI and the cognitive function test results by Montreal cognitive assessment (MoCA) scale Chinese version, 80 volunteers receiving health check in our hospital from Nov. to Dec., 2019 were divided into MCI group (33 cases) and normal control (NC) group (47 cases). The demographic and clinical data were collected, and the blood glucose-related indexes, including 1,5-AG, fasting plasma glucose (FPG), glycosylated hemoglobin (HbA1c) and 2 h-postprandial glucose (2 h-PPG), were measured. Anxiety and depression were assessed by self-rating anxiety scale (SAS) and geriatric depression scale (GDS), respectively. Linear correlation analysis and multiple linear regression analysis were used to study the correlation between the blood glucose-related indexes and MCI. **Results** There were no significant differences in the demographic data, clinical data, SAS score or GDS score between the two groups (all  $P>0.05$ ). Compared with the NC group, the MoCA score and the level of 1,5-AG were significantly lower in the MCI group ( $P<0.01, P=0.023$ ), and the levels of FPG and 2 h-PPG were significantly higher ( $P=0.041, 0.027$ ). Linear correlation analysis showed that the MoCA score was negatively correlated with the levels of FPG, 2 h-PPG and HbA1c (all  $P<0.05$ ), but not with 1,5-AG level ( $P=0.134$ ); the score of delayed recall, a cognitive domain of MoCA scale, was negatively correlated with the levels of FPG, 2 h-PPG and HbA1c (all  $P<0.05$ ), and positively correlated with the 1,5-AG level ( $P=0.027$ ). Multiple linear regression analysis showed that FPG was an independent factor of MoCA score ( $\beta=-0.291, P=0.009$ ), and 1,5-AG and FPG were independent factors of delayed recall score ( $\beta=0.199$  and  $-0.390, P=0.015$  and  $0.001$ ). **Conclusion** 1,5-AG

**[收稿日期]** 2020-03-15 **[接受日期]** 2020-07-08

**[基金项目]** 国家自然科学基金(81971242),上海市科学技术委员会科研计划项目(16411969900)。Supported by National Natural Science Foundation of China (81971242) and Science Research Project of Science and Technology Commission of Shanghai Municipality (16411969900).

**[作者简介]** 冯春花, 硕士, 主治医师。E-mail: fengchunhua190@sina.com

\*通信作者( Corresponding authors ). Tel: 021-31161939, E-mail: lijiasisissi@163.com; Tel: 021-31161056, E-mail: bxy616@sina.com

may be a potential biomarker for predicting cognitive impairment, especially for delayed recall; the blood glucose fluctuates greatly in MCI individuals at early stage, and maintaining the stability of blood glucose may be beneficial to the prevention of MCI.

[Key words] 1,5-anhydroglucitol; blood glucose; cognitive dysfunction; delayed recall

[Acad J Sec Mil Med Univ, 2020, 41(10): 1091-1095]

各种原因导致的认知功能障碍已成为重要的社会公共卫生问题之一,至今无明确有效的治疗措施。2型糖尿病是认知功能障碍的危险因素,有证据表明血糖控制和认知功能有关<sup>[1]</sup>。传统血糖标志物,如空腹血糖(fasting plasma glucose, FPG)、餐后2 h血糖(2 h-postprandial glucose, 2 h-PPG)和糖化血红蛋白(glycosylated hemoglobin, HbA1c)等对认知功能的影响屡见报道。但研究显示,血糖波动对认知功能的影响更突出,血清1,5-脱水葡萄糖醇(1,5-anhydroglucitol, 1,5-AG)与血糖水平呈负相关,可作为反映过去1~2周血糖波动的特异性标志物<sup>[2]</sup>。国外多项研究证实了1,5-AG在糖尿病相关的心血管病、脑血管病、微血管病等并发症中的作用<sup>[3-5]</sup>,但与认知功能障碍关系的研究鲜见报道,国内尚未见相关研究。本研究以健康体检人群为研究对象,探讨血清1,5-AG水平与轻度认知功能障碍(mild cognitive impairment, MCI)的关系。

## 1 对象和方法

1.1 研究对象 本研究为横断面研究,选择2019年11月至12月海军军医大学(第二军医大学)长海医院门诊健康体检人群80例作为研究对象,其中MCI组33例、正常对照(normal control, NC)组47例。MCI组纳入标准:(1)年龄 $\geq 55$ 岁。(2)受教育程度 $\geq 6$ 年。(3)符合MCI诊断标准<sup>[6]</sup>:①患者或知情者报告,或有经验的临床医师发现存在认知功能损害;②存在1个或多个认知域功能损害的客观证据(认知测验);③复杂的工具性日常能力可以有轻微损害,但能保持独立的日常生活能力;④尚未达到痴呆的诊断。(4)蒙特利尔认知评估(Montreal cognitive assessment, MoCA)量表评分 $\leq 24$ 分<sup>[7]</sup>。NC组纳入标准:(1)(2)同MCI组纳入标准;(3)MoCA评分 $> 24$ 分<sup>[7]</sup>。排除标准:(1)既往诊断痴呆、帕金森病等神经变性病;(2)有脑出血、缺血性脑卒中、脑外伤、癫痫、肿瘤等病史;(3)既往诊断抑郁症、焦虑症或有其他精神疾病史;(4)酒精、药物滥用史;(5)有言语或视听功能障碍等影响临床评估者。本研究通过我院伦理委员会审批,所有研究对象均

签署知情同意书。

1.2 资料收集 收集所有参与者临床资料,包括年龄、性别、受教育程度及吸烟、饮酒、高血压、糖尿病、高脂血症、冠状动脉粥样硬化性心脏病史。所有研究对象当晚22:00后禁食水,次日早上7:00抽取空腹静脉血3 mL,采用葡萄糖氧化酶法测定FPG、HbA1c,留1管空腹静脉血3 mL存于 $-80^{\circ}\text{C}$ 冰箱备用,之后口服75 mg葡萄糖粉,2 h后抽取静脉血3 mL用葡萄糖氧化酶法测定2 h-PPG。取出 $-80^{\circ}\text{C}$ 冻存的空腹静脉血常规解冻,采用ELISA法测定1,5-AG水平。以上实验室检验操作均由专业检验人员进行。

1.3 神经心理学测试 采用MoCA量表中文版<sup>[7]</sup>进行认知功能评估,该量表包括视空间与执行功能、命名、注意力、语言能力、抽象能力、延迟回忆、定向力等认知域,共30分。教育程度 $\leq 12$ 年者加1分。采用焦虑自评量表(self-rating anxiety scale, SAS)<sup>[8]</sup>评估焦虑情绪,老年抑郁量表(geriatric depression scale, GDS)<sup>[9]</sup>评估抑郁情绪。上述神经心理测试均采取统一的指导语、测试工具和测评环境,由固定的经过培训的神经内科医师进行。

1.4 统计学处理 应用SPSS 24.0软件进行统计学分析。计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,两组间比较采用独立样本 $t$ 检验;计数资料以例数和百分数表示,组间比较采用 $\chi^2$ 检验。采用线性相关分析统计血糖相关指标与MoCA评分和其各认知域得分的相关性,采用多元线性回归模型进一步建立模型。检验水准( $\alpha$ )为0.05。

## 2 结果

2.1 MCI组和NC组临床资料、神经心理学测试结果比较 80例研究对象年龄为56~79岁,男女各40例。MCI组33例,年龄为58~78岁,男16例、女17例;NC组47例年龄为56~79岁,男24例、女23例。两组研究对象在性别、年龄、受教育程度、吸烟、饮酒及既往史方面差异均无统计学意义( $P$ 均 $> 0.05$ )。MCI组MoCA评分低于NC组( $P < 0.01$ );两组SAS评分和GDS评分差异均无统计学意义( $P$ 均 $> 0.05$ )。见表1。

表 1 MCI 组和 NC 组临床资料、神经心理测试结果及血糖相关指标比较

Tab 1 Comparison of clinical data, neuropsychology and blood glucose-related indexes between MCI and NC groups

Item	NC group <i>N</i> =47	MCI group <i>N</i> =33	Statistic	<i>P</i> value
Male <i>n</i> (%)	24 (51.06)	16 (48.48)	$\chi^2=0.052$	0.820
Age (year), $\bar{x}\pm s$	66.51±4.55	66.45±6.19	$t=0.044$	0.965
Education (year), $\bar{x}\pm s$	9.45±1.25	9.48±1.48	$t=-0.124$	0.901
Smoking <i>n</i> (%)	15 (31.91)	10 (30.30)	$\chi^2=0.023$	0.878
Drinking <i>n</i> (%)	11 (23.40)	8 (24.24)	$\chi^2=0.008$	0.931
Hypertension <i>n</i> (%)	19 (40.43)	14 (42.42)	$\chi^2=0.032$	0.858
Coronary atherosclerotic heart disease <i>n</i> (%)	6 (12.77)	1 (3.03)	$\chi^2=2.302$	0.129
Diabetes <i>n</i> (%)	6 (12.77)	10 (30.30)	$\chi^2=3.727$	0.054
Hyperlipidemia <i>n</i> (%)	13 (27.66)	7 (21.21)	$\chi^2=0.430$	0.512
MoCA score $\bar{x}\pm s$	27.11±1.56	18.21±2.53	$t=17.909$	<0.01
SAS score $\bar{x}\pm s$	38.09±7.06	40.15±8.02	$t=-1.218$	0.227
GDS score $\bar{x}\pm s$	2.79±2.38	2.97±2.89	$t=-0.309$	0.758
1,5-AG (mg·L <sup>-1</sup> ), $\bar{x}\pm s$	14.61±2.19	13.41±2.40	$t=2.315$	0.023
FPG (mmol·L <sup>-1</sup> ), $\bar{x}\pm s$	5.94±1.28	6.79±2.06	$t=-2.102$	0.041
2 h-PPG (mmol·L <sup>-1</sup> ), $\bar{x}\pm s$	9.94±4.00	11.95±3.78	$t=-2.261$	0.027
HbA1c (%), $\bar{x}\pm s$	6.06±0.92	6.43±1.03	$t=-1.695$	0.094

MCI: Mild cognitive impairment; NC: Normal control; MoCA: Montreal cognitive assessment; SAS: Self-rating anxiety scale; GDS: Geriatric depression scale; 1,5-AG: 1,5-anhydroglucitol; FPG: Fasting plasma glucose; 2 h-PPG: 2 h-postprandial plasma glucose; HbA1c: Glycosylated hemoglobin

2.2 MCI 组和 NC 组血糖相关指标比较 MCI 组评分与 FPG ( $r=-0.355, P=0.001$ )、2 h-PPG ( $r=1,5-AG$  水平低于 NC 组 ( $P=0.023$ ), FPG 和 2 h-PPG 水平均高于 NC 组 ( $P=0.041, 0.027$ )。MCI 组水平呈负相关, 与 1,5-AG 水平呈正相关 ( $r=0.247, P=0.027$ ); 其他认知域与上述血糖相关指标均无相关性 ( $P=0.094$ )。见表 1。

2.3 认知功能与血糖相关指标的线性相关分析 2.4 血糖相关指标影响 MoCA 量表评分和其认知域延迟回忆评分的多元线性回归分析 多元线性回归分析结果显示, FPG 是 MoCA 评分的独立影响因素 ( $\beta=-0.291, P=0.009$ ), 1,5-AG 和 FPG 是延迟回忆评分的独立影响因素 ( $\beta=0.199, -0.390, P=0.015, 0.001$ )。见表 2。

表 2 血糖相关指标影响 MoCA 量表评分及其认知域延迟回忆评分的多元线性回归分析

Tab 2 Multiple linear regression analysis of influences of blood glucose-related indexes on MoCA scale score and its cognitive domain delayed recall score

Item	MoCA scale			Delayed recall		
	$\beta$	<i>t</i> value	<i>P</i> value	$\beta$	<i>t</i> value	<i>P</i> value
Constant		14.176	0.000		1.751	0.084
Age	-0.043	-0.396	0.694	-0.003	-0.031	0.976
Education	-0.05	-0.460	0.647	-0.125	-1.178	0.243
1,5-AG	0.175	1.632	0.107	0.199	2.480	0.015
FPG	-0.291	-2.690	0.009	-0.390	-3.515	0.001
2 h-PPG	-0.118	-0.703	0.484	-0.066	-0.410	0.683
HbA1c	0.045	0.231	0.818	0.105	0.572	0.569

MoCA: Montreal cognitive assessment; 1,5-AG: 1,5-anhydroglucitol; FPG: Fasting plasma glucose; 2 h-PPG: 2 h-postprandial plasma glucose; HbA1c: Glycosylated hemoglobin;  $\beta$ : Standardized regression coefficient

### 3 讨论

本研究结果显示, MCI患者1,5-AG水平较认知功能正常者低, 而FPG、2 h-PPG水平较认知功能正常者高, 由于血清1,5-AG与近期血糖水平呈负相关, 说明MCI患者近期血糖波动偏大。MoCA量表及其认知域延迟回忆评分均与FPG呈负相关, 延迟回忆评分与1,5-AG呈正相关, 表明总体MCI与血糖控制不佳有关, 延迟回忆受损与急性血糖波动的相关性更明显。特别是, 1,5-AG独立于传统血糖指标(FPG、2 h-PPG、HbA1c)与延迟回忆呈正相关。

1,5-AG是一种单糖, 与葡萄糖的结构非常相似, 人体内近99.9%的1,5-AG被肾脏重吸收, 当血糖升高超过肾糖阈(血糖8.9~10.0 mmol/L)时, 葡萄糖会与1,5-AG竞争转运体, 使1,5-AG重吸收减少, 导致血清1,5-AG水平下降<sup>[10]</sup>, 因此, 血清1,5-AG与血糖水平呈负相关, 当血糖得到控制后, 血清1,5-AG将在2周左右逐渐恢复<sup>[11]</sup>。我国人群血清1,5-AG的正常参考值为11.15~41.15 mg/L<sup>[12]</sup>。Watanabe等<sup>[13]</sup>在一项2 095例人群的前瞻性研究中发现, 基线1,5-AG水平与心血管事件相关; 在男性中无论有无糖尿病, 血清1,5-AG水平 $\leq$ 14 mg/L的人群比1,5-AG $\geq$ 24.5 mg/L人群患冠状动脉粥样硬化性心脏病的风险增加2倍。本研究结果显示MCI组血清1,5-AG水平为(13.41 $\pm$ 2.40) mg/L, NC组为(14.61 $\pm$ 2.19) mg/L, 两组虽然均在正常参考值范围内, 但1,5-AG水平的高低不同仍对认知功能评分有不同影响。可见即使人群血清1,5-AG水平处于正常参考值范围, 也可能存在认知功能损害, 并且其水平越低认知功能越差, 与既往流行病学研究结果<sup>[2]</sup>一致, 进一步说明1,5-AG的水平高低可以预示早期认知功能损害。

本研究结果还显示1,5-AG与MoCA量表认知域延迟回忆评分呈正相关, 是影响延迟回忆的独立因素。目前, MoCA量表中的延迟回忆任务不仅被Kaur等<sup>[14]</sup>发现能从正常人群中筛选出MCI, 而且被Bahar-Fuchs等<sup>[15]</sup>报道其与海马体积相关、能区分正电子发射断层显像(positron emission tomography, PET)  $\beta$ 淀粉样生物标志物水平的高低, 可提示临床前阿尔茨海默病神经退行性改变。

这表明MoCA量表评分降低可能是痴呆早期较灵敏的指标。本研究中1,5-AG水平越低延迟回忆能力越差, 这可能是因为血糖波动比持续高血糖能更严重地损害内皮功能和诱导氧化应激<sup>[16]</sup>, 从而导致认知功能减退。

虽然有一系列研究比较了不同血糖指标在糖尿病认知功能障碍患者中的作用, 但是各研究结果仍存在争议。Imamine等<sup>[17]</sup>研究发现空腹血糖升高与信息加工速度下降有关, Rizzo等<sup>[1]</sup>认为餐后高血糖与认知功能差相关。本研究结果显示MCI组FPG和2 h-PPG水平均高于NC组, 提示空腹血糖和餐后血糖与MCI有关, 与上述结果相符。但是, Dore等<sup>[18]</sup>使用基于FPG和餐后血糖的血糖控制综合指数研究发现, 血糖控制与认知功能没有相关性; 同样, Geijselaers等<sup>[19]</sup>通过文献综述也发现, 19项横断面研究中有15项报道FPG与认知功能无关。分析原因可能是, FPG主要反映受肝胰岛素敏感性影响的夜间肝糖异生, 餐后血糖主要反映了不同刺激下胰岛素的分泌水平, 均没有考虑个体变化。而HbA1c可反映FPG和餐后血糖的平均血糖水平。有随访研究发现HbA1c呈下降趋势的患者认知功能最差, 而HbA1c稳定的患者认知功能测试得分最高<sup>[20]</sup>。虽然本研究结果也提示MCI组HbA1c高于NC组, 但差异无统计学意义, 而MCI组1,5-AG水平低于NC组, 进一步说明血糖波动可早于平均血糖水平反映认知功能的损害。

本研究还发现FPG是影响MoCA量表及其认知域延迟回忆评分的独立危险因素, 与既往研究显示FPG与认知功能呈负相关的结果<sup>[21]</sup>一致。因FPG是高血糖的一个急性指标, 只是血糖升高的标志, 不能反映平均血糖升高和降低的血糖波动情况, 也不能更好地反映整体血糖水平对认知功能障碍的影响。1,5-AG能够反映近2周血糖波动情况, 对血糖的监测更全面, 可能更早地提示认知功能减退, 是目前已有传统血糖指标的一个很好补充。

总之, 1,5-AG作为反映血糖波动的可靠指标, 可能是预测认知功能减退的潜在的生物学指标, 尤其对延迟回忆的影响较突出, 可以作为目前已有传统血糖指标(FPG、2 h-PPG、HbA1c)的良好补充。MCI个体近期血糖波动偏大, 保持血糖的稳定性或许对预防认知功能障碍有益。

## [参考文献]

- [1] RIZZO M R, MARFELLA R, BARBIERI M, BOCCARDI V, VESTINI F, LETTIERI B, et al. Relationships between daily acute glucose fluctuations and cognitive performance among aged type 2 diabetic patients[J]. *Diabetes Care*, 2010, 33: 2169-2174.
- [2] RAWLINGS A M, SHARRETT A R, MOSLEY T H, BALLEW S H, DEAL J A, SELVIN E. Glucose peaks and the risk of dementia and 20-year cognitive decline[J]. *Diabetes Care*, 2017, 40: 879-886.
- [3] SELVIN E, RAWLINGS A, LUTSEY P, MARUTHUR N, PANKOW J S, STEFFES M, et al. Association of 1,5-anhydroglucitol with cardiovascular disease and mortality[J]. *Diabetes*, 2016, 65: 201-208.
- [4] REBHOLZ C M, GRAMS M E, CHEN Y, GROSS A L, SANG Y, CORESH J, et al. Serum levels of 1,5-anhydroglucitol and risk of incident end-stage renal disease[J]. *Am J Epidemiol*, 2017, 186: 952-960.
- [5] SHIGA Y, KURIYAMA M, KANAYA Y, TAKESHIMA S, TAKEMARU M, TAKAMATSU K, et al. Serum 1,5-anhydroglucitol: risk factor of acute ischemic stroke and transient ischemic attack in well-controlled diabetes[J]. *Cerebrovasc Dis*, 2017, 44(5/6): 325-329.
- [6] WINBLAD B, PALMER K, KIVIPELTO M, JELIC V, FRATIGLIONI L, WAHLUND L O, et al. Mild cognitive impairment—beyond controversies, towards a consensus: report of the International Working Group on Mild Cognitive Impairment[J]. *J Intern Med*, 2004, 256: 240-246.
- [7] LU J, LI D, LI F, ZHOU A, WANG F, ZUO X, et al. Montreal cognitive assessment in detecting cognitive impairment in Chinese elderly individuals: a population-based study[J]. *J Geriatr Psychiatry Neurol*, 2011, 24: 184-190.
- [8] ZUNG W W. A rating instrument for anxiety disorders[J]. *Psychosomatics*, 1971, 12: 371-379.
- [9] YESAVAGE J A, BRINK T L, ROSE T L, LUM O, HUANG V, ADEY M, et al. Development and validation of a geriatric depression screening scale: a preliminary report[J]. *J Psychiatr Res*, 1982-1983, 17: 37-49.
- [10] RAHMOUNE H, THOMPSON P W, WARD J M, SMITH C D, HONG G, BROWN J. Glucose transporters in human renal proximal tubular cells isolated from the urine of patients with non-insulin-dependent diabetes[J]. *Diabetes*, 2005, 54: 3427-3434.
- [11] NERBY C L, STICKLE D F. 1,5-anhydroglucitol monitoring in diabetes: a mass balance perspective[J]. *Clin Biochem*, 2009, 42: 158-167.
- [12] 孙杰, 窦京涛, 杨国庆, 吕朝晖, 母义明, 郑华, 等. 1,5-脱水葡萄糖醇: 可能是更好反映短期血糖控制水平的标志[J]. *中华糖尿病杂志*, 2012, 4: 212-215.
- [13] WATANABE M, KOKUBO Y, HIGASHIYAMA A, ONO Y, MIYAMOTO Y, OKAMURA T. Serum 1,5-anhydro-*D*-glucitol levels predict first-ever cardiovascular disease: an 11-year population-based cohort study in Japan, the Suita study[J]. *Atherosclerosis*, 2011, 216: 477-483.
- [14] KAUR A, EDLAND S D, PEAVY G M. The MoCA-memory index score: an efficient alternative to paragraph recall for the detection of amnesic mild cognitive impairment[J]. *Alzheimer Dis Assoc Disord*, 2018, 32: 120-124.
- [15] BAHAR-FUCHS A, VILLEMAGNE V, ONG K, CHETÉLAT G, LAMB F, REININGER C B, et al. Prediction of amyloid- $\beta$  pathology in amnesic mild cognitive impairment with neuropsychological tests[J]. *J Alzheimers Dis*, 2013, 33: 451-462.
- [16] MONNIER L, MAS E, GINET C, MICHEL F, VILLON L, CRISTOL J P, et al. Activation of oxidative stress by acute glucose fluctuations compared with sustained chronic hyperglycemia in patients with type 2 diabetes[J]. *JAMA*, 2006, 295: 1681-1687.
- [17] IMAMINE R, KAWAMURA T, UMEMURA T, UMEGAKI H, KAWANO N, HOTTA M, et al. Does cerebral small vessel disease predict future decline of cognitive function in elderly people with type 2 diabetes? [J]. *Diabetes Res Clin Pract*, 2011, 94: 91-99.
- [18] DORE G A, ELIAS M F, ROBBINS M A, ELIAS P K, NAGY Z. Presence of the *APOE*  $\epsilon$ 4 allele modifies the relationship between type 2 diabetes and cognitive performance: the Maine-Syracuse Study[J]. *Diabetologia*, 2009, 52: 2551-2260.
- [19] GEIJSELAERS S L C, SEPS J S, STEHOUWER C D A, BIESELS G J. Glucose regulation, cognition, and brain MRI in type 2 diabetes: a systematic review[J]. *Lancet Diabetes Endocrinol*, 2015, 3: 75-89.
- [20] RAVONA-SPRINGER R, HEYMANN A, SCHMEIDLER J, MOSHIER E, GODBOLD J, SANO M, et al. Trajectories in glycemic control over time are associated with cognitive performance in elderly subjects with type 2 diabetes[J/OL]. *PLoS One*, 2014, 9: e97384. doi: 10.1371/journal.pone.0097384.
- [21] ABBATECOLA A M, RIZZO M R, BARBIERI M, GRELLA R, ARCIELLO A, LAIETA M T, et al. Postprandial plasma glucose excursions and cognitive functioning in aged type 2 diabetics[J]. *Neurology*, 2006, 67: 235-240.