

基层二甲双胍治疗对老年2型糖尿病患者认知功能的影响

彭妮妮^{1,2}, 崔宇坤¹, 王东昕^{1,3}, 崔强², 王洁², 孙亮⁴, 杨利波^{5*}, 吕文山^{1*}

¹青岛大学附属医院内分泌与代谢性疾病科, 山东 青岛

²黄岛区第三人民医院内分泌科, 山东 青岛

³临沂市荣军医院内分泌科, 山东 临沂

⁴山东理工大学交通与车辆工程学院, 山东 淄博

⁵青岛大学附属泰安市中心医院内分泌科, 山东 泰安

收稿日期: 2025年1月24日; 录用日期: 2025年2月17日; 发布日期: 2025年2月26日

摘要

目的: 在社区老年2型糖尿病人群中评估口服二甲双胍年限对老年人认知功能的影响。方法: 选取青岛市泊里社区体检的1114名65岁以上的口服二甲双胍的糖尿病患者为研究对象, 收集年龄、体质指数(BMI)、学历、是否吸烟, 高血压病史、重大精神疾病史、脑血管病史、谷丙转氨酶、谷草转氨酶、肌酐、总胆固醇、甘油三酯、低密度脂蛋白、高密度脂蛋白、空腹血糖资料。用简明认知功能量表(MMSE)评估认知功能, 以是否患有认知障碍为因变量, 比较收集的资料是否与认知障碍有相关性, 并应用logistic回归分析二甲双胍治疗年限对认知功能的影响。结果: 认知障碍和非认知障碍的老年2型糖尿病患者相比, 体质指数、收缩压、舒张压、谷草转氨酶、谷丙转氨酶、肌酐、总胆固醇、甘油三酯、空腹血糖、是否吸烟、是否高血压无统计学差异($p > 0.05$); 与非认知障碍组相比, 认知障碍组的年龄、低密度脂蛋白、高密度脂蛋白更高($p < 0.05$)。口服二甲双胍10年以上对老年2型糖尿病患者认知功能有显著统计学意义的保护作用。结论: 二甲双胍的神经认知保护作用受到病程年数的影响, 预防2型糖尿病患者认知障碍和痴呆的关键是关注传统的危险因素。

关键词

二甲双胍, 认知障碍, 2型糖尿病, 风险因素, 2型糖尿病的并发症

Effect of Primary Metformin Treatment on Cognitive Function in Elderly Patients with Type 2 Diabetes Mellitus

Wuni Peng^{1,2}, Yukun Cui¹, Dongxin Wang^{1,3}, Qiang Cui², Jie Wang², Liang Sun⁴, Libo Yang^{5*}, Wenshan Lyu^{1*}

*通讯作者。

文章引用: 彭妮妮, 崔宇坤, 王东昕, 崔强, 王洁, 孙亮, 杨利波, 吕文山. 基层二甲双胍治疗对老年 2 型糖尿病患者认知功能的影响[J]. 临床医学进展, 2025, 15(2): 1039-1048. DOI: 10.12677/acm.2025.152442

¹Department of Endocrinology and Metabolic Diseases, Affiliated Hospital of Qingdao University, Qingdao Shandong

²Endocrinology Department, Third People's Hospital of Huangdao District, Qingdao Shandong

³Endocrinology Department, Linyi Veterans Hospital, Linyi Shandong

⁴School of Traffic and Vehicle Engineering, Shandong University of Technology, Zibo Shandong

⁵Endocrinology Department, Affiliated Tai'an Central Hospital of Qingdao University, Tai'an Shandong

Received: Jan. 24th, 2025; accepted: Feb. 17th, 2025; published: Feb. 26th, 2025

Abstract

Objective: To evaluate the effect of the duration of oral metformin treatment on cognitive function in elderly patients with type 2 diabetes in a community setting. **Methods:** This study included 1114 diabetic patients aged 65 and above taking oral metformin from the Poli community in Qingdao. Data collected included age, body mass index (BMI), education level, smoking status, history of hypertension, major psychiatric disorders, cerebrovascular disease, levels of alanine transaminase (ALT), aspartate transaminase (AST), creatinine, total cholesterol, triglycerides, low-density lipoprotein (LDL), high-density lipoprotein (HDL), and fasting blood glucose. Cognitive function was assessed using the Mini-Mental State Examination (MMSE). Cognitive impairment was used as the dependent variable to analyze the correlation between the collected data and cognitive impairment, and logistic regression was applied to evaluate the effect of the duration of metformin treatment on cognitive function. **Results:** Comparing elderly type 2 diabetic patients with and without cognitive impairment, no significant differences were found in BMI, systolic blood pressure, diastolic blood pressure, AST, ALT, creatinine, total cholesterol, triglycerides, fasting blood glucose, smoking status, or history of hypertension ($p > 0.05$). The cognitive impairment group had significantly higher age, LDL, and HDL compared to the non-cognitive impairment group ($p < 0.05$). Oral metformin treatment for 10 years or more showed a statistically significant protective effect on cognitive function in elderly type 2 diabetic patients. **Conclusion:** The neurocognitive protective effect of metformin is influenced by the duration of treatment. The key to preventing cognitive impairment and dementia in type 2 diabetic patients lies in addressing traditional risk factors.

Keywords

Metformin, Cognitive Impairment, Type 2 Diabetes, Risk Factors, Complications of Type 2 Diabetes

Copyright © 2025 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

认知功能障碍近年来被认为是糖尿病的一个重要的合并症，这可能是由于糖尿病对大脑功能的负面影响，也反映了糖尿病和认知功能障碍的共同危险因素——老龄化[1] [2]。2021 年估计全世界 65~99 岁糖尿病患者数量为 1.3 亿，预计到 2045 年，老年糖尿病患者数量将增至 2.5 亿[3]，主要原因是老年人口的增加。全世界 60 岁以上人群的痴呆症患病率为 6%~7%。越来越多的证据表明，高血糖会导致循环、肾脏、肝脏、周围神经和免疫系统的并发症[4] [5]。而当前对于糖尿病和认知功能障碍的认识落后于对其他糖尿病并发症的认识[6]。近年来，T2D 对认知功能的影响逐渐引起重视，目前已经明确认知功能障碍

是 T2D 和 1 型糖尿病(T1D)的常见并发症和合并症[7]。糖尿病患者出现认知减退、认知障碍或痴呆的可能性是非糖尿病患者的 1.5~2.0 倍[2] [8]。这种影响在老年人中尤其明显, 多项循证医学研究证实糖尿病与认知功能下降独立相关[9]-[11]。糖尿病引起认知障碍的机制可能有: 1) 大脑细胞的胰岛素抵抗; 2) 炎症和氧化应激; 3) 血管微循环的改变; 4) 肠道菌群; 5) 金属离子的影响; 6) 淋巴系统[7]。多种机制可能共同作用, 从而导致糖尿病患者认知功能受损。如何延缓糖尿病患者的认知功能受损, 维持其工作能力对于糖尿病的治疗至关重要。二甲双胍已在灵长类动物中验证了神经保护作用, 并且可以减缓衰老, 改善认知功能[12]。然而二甲双胍在临床上对老年人的认知功能改善情况存在分歧, 临床研究呈现出了明显的异质性, 既往的临床证据总体表明口服二甲双胍对于认知功能有一定的改善作用[13] [14]。但也有动物研究表明二甲双胍对小鼠的认知功能有不利影响[15]。目前缺乏研究在对二甲双胍服用年限对认知功能影响的研究, 因此本研究将在基层社区中对老年人进行调查, 评估二甲双胍服用 10 年以上与否对 2 型糖尿病患者认知障碍的影响。

2. 方法

2.1. 研究对象

根据纳入和排除标准, 收集 2024 年 4 月~2024 年 5 月期间, 于青岛市泊里社区体检的 1114 名 65 岁以上的糖尿病患者为研究对象。根据是否服用二甲双胍, 分为二甲双胍治疗组和非二甲双胍治疗组, 其中二甲双胍组 1082 人, 非二甲双胍组有 32 人; 以及口服二甲双胍的年数是否大于 10 年进行分组, 二甲双胍治疗 10 年以上组 885 人, 二甲双胍治疗 10 年以下组 229 人。本研究通过了青岛市西海岸新区第三人民医院医学伦理审查委员会的伦理批准。

2.2. 纳排标准

纳入标准: 1) 年龄大于 65 周岁, 即出生年月为 1959 年 4 月之前; 2) 有 2 型糖尿病的既往病史, 口服降糖药治疗, 并能说明口服降糖药的类型; 3) 患者能够完成认知功能检查, 并且接受血生化检查; 4) 患者及其家属同意参与该研究并对该研究具有基本了解。

排除标准: 1) 除 2 型糖尿病外, 有其他严重器质性疾病或精神类疾病患者; 2) 帕金森综合征、阿尔兹海默、路易体痴呆、血管性痴呆等其他严重认知功能受损的患者; 3) 严重肝肾功能异常或感染; 4) 重大疾病, 如癌症导致的预计生存期少于 3 个月; 5) 严重酒精中毒、酗酒者。

2.3. 认知功能的评估

在青岛市西海岸新区第三人民医院神经内科医师的指导下, 由经过认知功能评估训练的医务人员对所有纳入研究的老年 2 型糖尿病患者进行认知功能检查。检查内容为简易精神状态检查表(MMSE)。该量表于 1975 年编制, 可作为认知障碍检查方法, 可以用于阿尔茨海默病的筛查, 简单易行。总共包括 30 个题目, 每个题目答对记 1 分, 答错记 0 分, 最高分为 30 分。划分是否痴呆与受教育程度有关, 因此如果老年人是文盲且小于 17 分、小学且小于 20 分、中学以上且小于 24 分, 则为认知障碍[16]。

2.4. 人口学资料和血生化检验指标

由于考虑到认知障碍的经典危险因素, 包括肥胖、吸烟、老龄化、受教育程度低, 因此本研究收集的人口学资料包括年龄、体质指数(BMI)、学历、是否吸烟, 高血压病史、重大精神疾病史、脑血管病史[17]。通常一些代谢相关因素可以影响血管弹性和促进斑块形成, 进而增加血管性痴呆的风险, 因此也纳入考虑范围[18]。本研究收集的生化检验指标包括谷丙转氨酶、谷草转氨酶、肌酐、总胆固醇、甘油三酯、低密度脂蛋白、高密度脂蛋白、空腹血糖。

2.5. 统计方法

2.5.1. 描述性统计

对研究对象的人口学资料、血生化指标和认知功能评分进行描述性统计。连续性变量首先进行方差齐性检验,组间比较应用 t 检验,采用均值 $\pm$ 标准差表示。分类变量组间比较应用卡方检验,采用频数和百分比表示。由于学历为多分类变量,按文盲、小学、中学分层计数。

2.5.2. 老年 2 型糖尿病患者认知功能与二甲双胍用药关联分析

根据评分标准界定研究对象是否有认知障碍,并根据是否应用二甲双胍以及二甲双胍治疗年数是否大于 10 年进行分类,应用卡方检验,评估二甲双胍及二甲双胍的使用年限和老年 2 型糖尿病患者的认知功能是否存在关联性。

2.5.3. 调整相关因素的二甲双胍及二甲双胍的使用年限与认知功能关联的效应评估

由于老龄化、高脂血症等因素与认知功能相关,因此进一步应用多因素 logistic 回归评估二甲双胍的用药年数是否是老年 2 型糖尿病患者认知功能的独立关联因素。具体算法见公式:

$$\log_{it}(P) = \beta_0 + \beta_1 X_1 + \beta_2 X_2 + \cdots + \beta_n X_n$$

其中 β 为待估计参数, X 为自变量。显著性检验:使用 Wald 检验评估每个自变量的显著性,设定 $p < 0.05$ 为显著水平。报告每个变量的 OR (Odds Ratio) 及其 95% 置信区间,以分析其对认知障碍的影响强度。

2.5.4. 软件和 I 类错误

采用 SPSS 26.0 统计学软件处理数据, $p < 0.05$ 为差异有统计学意义。

3. 结果

3.1. 样本数量和学历分布

依据纳排标准,本研究共纳入 1114 例老年 2 型糖尿病患者,研究流程图见图 1。其中文盲学历为 502 例,小学 482 例,中学 130 例,趋势可见图 2。

3.2. 按口服二甲双胍的年限(是否大于 10 年)分组的临床特征比较

按照口服二甲双胍的年数是否大于 10 年进行分组,二甲双胍治疗 10 年以上组 885 人,二甲双胍治疗 10 年以下组 229 人。两组间体质指数、收缩压、舒张压、认知功能评分、谷丙转氨酶、谷草转氨酶、肌酐、总胆固醇、甘油三酯、低密度脂蛋白、高密度脂蛋白、空腹血糖、脑卒中既往史、是否高血压无统计学差异($p > 0.05$);与二甲双胍治疗 10 年以下组相比,二甲双胍治疗 10 年以上组的,吸烟、认知障碍的比例更高($p < 0.05$)。同时,低龄是二甲双胍治疗 10 年以上组的特征(见表 1)。

3.3. 按是否具有认知障碍的临床特征比较

按照是否具有认知障碍进行分组,认知障碍组 450 人,非认知障碍组 664 人。两组间体质指数、收缩压、舒张压、谷草转氨酶、谷丙转氨酶、肌酐、总胆固醇、甘油三酯、空腹血糖、二甲双胍使用年数、糖尿病病程年数、是否吸烟、是否有脑卒中病史、是否高血压无统计学差异($p > 0.05$);与非认知障碍组相比,认知障碍组的年龄、低密度脂蛋白、高密度脂蛋白更高($p < 0.05$) (见表 2)。

3.4. 二甲双胍口服年限对老年 2 型糖尿病患者认知障碍风险的 Logistic 回归

口服二甲双胍 10 年以下分组对认知障碍的单因素 logistic 回归分析表明,与口服二甲双胍 10 年以上相比,口服二甲双胍 10 年以下减少了老年 2 型糖尿病患者认知障碍的风险($p < 0.05$)。由于表 2 中结果可得低

密度脂蛋白和高密度脂蛋白与认知障碍有关，因此进一步调整了低密度脂蛋白和高密度脂蛋白后，结果表明口服二甲双胍 10 年以下独立于血脂因素减少了老年 2 型糖尿病患者的认知障碍的风险($p < 0.05$)。由于吸烟、高血压、血脂、肥胖、既往的脑卒中病史均是认知障碍的危险因素，调整上述因素后，结果表明口服二甲双胍 10 年以下对老年 2 型糖尿病患者认知功能仍有显著统计学意义的保护作用($p < 0.05$) (见表 3)。

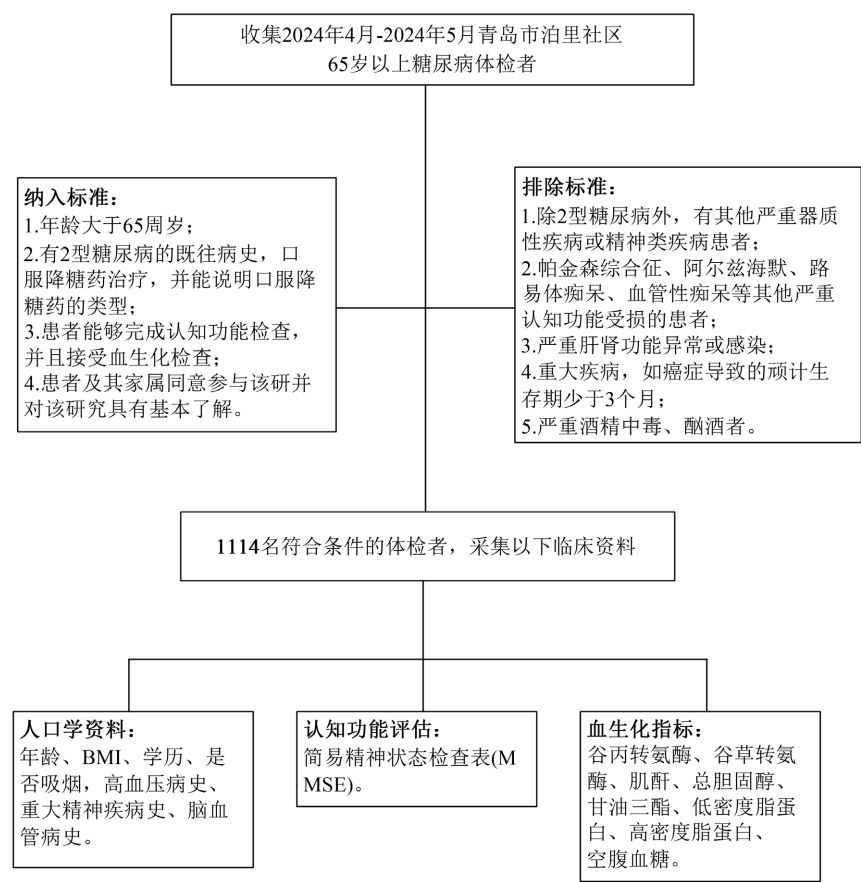


Figure 1. Flow chart
图 1. 流程图

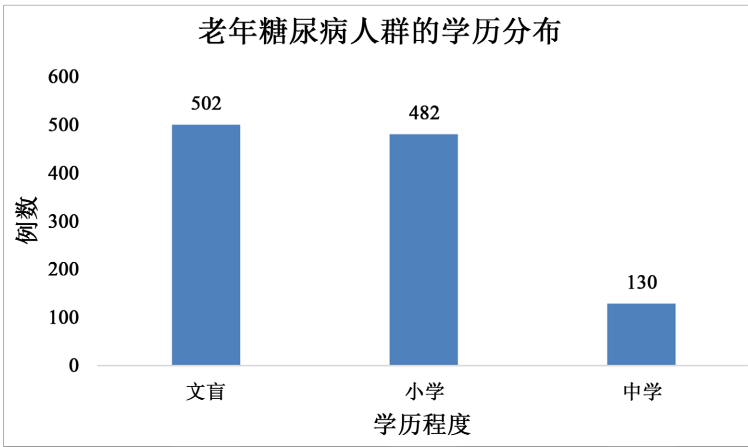


Figure 2. Educational distribution of elderly patients with type 2 diabetes mellitus
图 2. 老年 2 型糖尿病患者的学历分布

Table 1. Comparison of clinical characteristics of elderly patients with diabetes mellitus grouped by whether or not they have been taking oral metformin for >10 years

表 1. 老年糖尿病患者按口服二甲双胍的年数是否大于 10 年分组的临床特征比较

变量	二甲双胍治疗 10 年以上组 (n = 885)	二甲双胍治疗 10 年以下组 (n = 229)	p
年龄($\bar{x} \pm s$)	73.48 $\pm$ 6.41	74.45 $\pm$ 6.07	0.04
体质指数(BMI) ($\bar{x} \pm s$)	25.11 $\pm$ 3.50	24.94 $\pm$ 3.13	0.50
收缩压($\bar{x} \pm s$)	151.95 $\pm$ 19.58	151.55 $\pm$ 19.16	0.78
舒张压($\bar{x} \pm s$)	80.63 $\pm$ 11.01	81.43 $\pm$ 11.22	0.33
认知功能评分(MMSE) ($\bar{x} \pm s$)	19.86 $\pm$ 6.45	20.13 $\pm$ 6.00	0.57
血清谷丙转氨酶($\bar{x} \pm s$)	21.15 $\pm$ 11.47	20.29 $\pm$ 9.74	0.30
血清谷草转氨酶($\bar{x} \pm s$)	18.73 $\pm$ 8.26	18.67 $\pm$ 7.30	0.92
血肌酐($\bar{x} \pm s$)	80.28 $\pm$ 43.70	83.17 $\pm$ 71.61	0.44
总胆固醇($\bar{x} \pm s$)	5.46 $\pm$ 1.17	5.55 $\pm$ 1.09	0.30
甘油三酯($\bar{x} \pm s$)	1.66 $\pm$ 1.29	1.72 $\pm$ 1.46	0.52
低密度脂蛋白($\bar{x} \pm s$)	2.89 $\pm$ 0.91	2.99 $\pm$ 0.84	0.11
高密度脂蛋白($\bar{x} \pm s$)	1.61 $\pm$ 0.35	1.65 $\pm$ 0.34	0.19
空腹血糖($\bar{x} \pm s$)	8.80 $\pm$ 3.32	8.87 $\pm$ 4.00	0.75
吸烟(n, %)	170 (19.5%)	24 (10.6%)	0.002
高血压(n, %)	660 (74.6%)	184 (80.3%)	0.07
认知障碍(n, %)	375 (42.4%)	75 (32.8%)	0.008
脑卒中病史(n, %)	21 (2.4%)	9 (3.9%)	0.19

Table 2. Comparison of clinical characteristics of cognitive and noncognitive impairment in elderly patients with diabetes mellitus

表 2. 老年糖尿病患者认知障碍和非认知障碍的临床特征比较

变量	认知障碍组 (n = 450)	非认知障碍组 (n = 664)	p
年龄($\bar{x} \pm s$)	75.84 $\pm$ 7.70	72.15 $\pm$ 4.71	<0.001
体质指数(BMI) ($\bar{x} \pm s$)	25.09 $\pm$ 3.39	25.07 $\pm$ 3.46	0.91
收缩压($\bar{x} \pm s$)	151.28 $\pm$ 19.92	152.27 $\pm$ 19.19	0.40
舒张压($\bar{x} \pm s$)	81.39 $\pm$ 11.31	80.39 $\pm$ 11.67	0.14
血清谷丙转氨酶($\bar{x} \pm s$)	20.85 $\pm$ 10.38	21.06 $\pm$ 11.63	0.76
血清谷草转氨酶($\bar{x} \pm s$)	18.19 $\pm$ 6.65	19.08 $\pm$ 8.89	0.07
血肌酐($\bar{x} \pm s$)	82.93 $\pm$ 74.96	79.46 $\pm$ 22.50	0.25

续表

总胆固醇($\bar{x} \pm s$)	5.43 ± 1.07	5.52 ± 1.21	0.19
甘油三酯($\bar{x} \pm s$)	1.73 ± 1.18	1.63 ± 1.41	0.22
低密度脂蛋白($\bar{x} \pm s$)	2.83 ± 0.87	2.96 ± 0.91	0.02
高密度脂蛋白($\bar{x} \pm s$)	1.59 ± 0.35	1.64 ± 0.35	0.04
空腹血糖($\bar{x} \pm s$)	8.96 ± 3.68	8.71 ± 3.32	0.23
二甲双胍使用年数($\bar{x} \pm s$)	12.46 ± 3.37	12.08 ± 4.12	0.09
糖尿病病程年数($\bar{x} \pm s$)	12.76 ± 3.23	12.55 ± 3.47	0.31
吸烟(n, %)	81 (18.40%)	113 (17.10%)	0.59
脑卒中病史(n, %)	11 (2.7%)	19 (2.9%)	0.67
高血压(n, %)	342 (76.00%)	502 (75.60%)	0.88

Table 3. The effect of years of oral metformin administration on cognitive function in elderly diabetic patients after adjusting for confounders

表 3. 调整混杂因素后二甲双胍口服年数对老年糖尿病患者的认知功能的影响

自变量	协变量	效应量	效应量的 95%可信区间	p
口服二甲双胍 10 年以下	无	0.662	0.487~0.900	0.008
口服二甲双胍 10 年以下	低密度脂蛋白、高密度脂蛋白	0.678	0.499~0.923	0.013
口服二甲双胍 10 年以下	低密度脂蛋白、高密度脂蛋白、年龄、BMI、总胆固醇、甘油三酯、吸烟、高血压、脑卒中病史	0.582	0.418~0.809	0.001

4. 讨论

本研究选取青岛市西海岸新区泊里街道辖区的老年 2 型糖尿病患者作为研究对象，探讨老年 2 型糖尿病患者是否口服二甲双胍对认知障碍的影响。结果表明，老年 2 型糖尿病患者中二甲双胍治疗组年龄、舒张压、血清谷丙转氨酶更高，认知功能更差。老年 2 型糖尿病患者的认知障碍与高龄、低密度脂蛋白胆固醇、高密度脂蛋白胆固醇有关。本研究分析了样本中的老年 2 型糖尿病患者口服二甲双胍年数和认知障碍之间的关系，二甲双胍治疗 10 年以上组的年龄更小，吸烟、认知障碍的发生率较二甲双胍治疗 10 年以下组更高，且二甲双胍治疗 10 年以下是认知障碍独立的保护因素。

低教育水平、听力损失、创伤性脑损伤、高血压、饮酒、肥胖、吸烟、抑郁、社交隔离、缺乏运动、糖尿病、空气污染是痴呆的主要危险因素，在 65 岁以上的老年人中，吸烟、抑郁、社交隔离、缺乏运动、糖尿病、空气污染的作用尤其明显[17]。而关于糖尿病认知功能损害，近几年也有一些学者提出，血脂、中粒细胞比例、肌肉含量偏低以及频繁看牙医等因素与认知障碍相关[19]-[23]。本研究以认知障碍分组，得出高密度脂蛋白胆固醇和低密度脂蛋白胆固醇与糖尿病患者认知障碍相关，与既往研究结果相符[19]。在使用二甲双胍时，部分病人会出现肝酶升高，但由于二甲双胍具有良好的血糖控制和降低癌症风险等优点，当肝酶轻度上升时，通常不会停药，因此口服二甲双胍组的谷丙转氨酶稍高为二甲双胍的药物副反应所致[24]。本研究表明二甲双胍治疗组的舒张压显著高于非二甲双胍治疗组，既往的系统综述和 meta

分析认为, 综合来说, 二甲双胍不会对糖尿病患者的血压产生作用, 或者影响非常轻微, 并且小鼠的体内实验结果提示二甲双胍可改善血管内皮功能, 从而达到降压的目的, 其效果优于维格列汀等 DPP-4 抑制剂[25] [26]。因此既往的研究结果无法解释本研究的结果。但由于二甲双胍作为中国社区降糖药物的基石, 通常用来维持基本医疗, 长期服用二甲双胍的患者对自身健康的重视程度较低, 而自行购买其他药品的患者, 其健康意识可能较强, 因此血压控制较好。

由于如 GLP-1 受体激动剂、DPP-4 抑制剂、钠-葡萄糖协同转运蛋白 2 抑制剂、胰岛素等抗糖尿病药物的认知改善作用已经明确, 二甲双胍的认知改善作用在临床研究中仍存在争议[2]。目前认为二甲双胍神经保护作用的潜在机制是: 二甲双胍主要通过靶向 AMPK 发挥其对神经元内能量稳态的影响[27]。此外, 二甲双胍还可以通过肠道微生物群来改善认知功能, 比如促进短链脂肪酸的平衡进而改善肠道菌群的分佈[27]。

既往已有多项大型的队列研究和干预实验表明, 二甲双胍可改善未治疗或安慰剂治疗的 2 型糖尿病患者的认知功能, 但缺少二甲双胍与其他降糖方式对认知功能影响的比较[28] [29]。本研究的创新之处在于利用中国基层社区的老年 2 型糖尿病真实人群分析了二甲双胍较其他抗糖尿病药物对认知功能改善的非劣性。本研究对二甲双胍的使用年限与认知障碍的关联性进行了分析, 在调整了混杂因素后, 我们观察到了二甲双胍使用小于 10 年是认知障碍的保护因素, 这增强了我们对于二甲双胍治疗时间对老年 2 型糖尿病患者的认知功能影响的理解。但结合既往资料, 这一结果需要谨慎解释[30]。首先本研究没有严格排除时间偏倚问题, 年龄、患糖尿病病程时间、口服药物治疗的时间三者互相关联, 本研究即便在统计学模型中进行了调整变量, 仍无法克服这一偏倚。一项系统综述表明现有几乎所有的二甲双胍和认知功能的临床研究均未解决时间偏倚问题, 因此得出的结论均不一致[30]。其次是数据处理过程中, 不使用二甲双胍治疗的患者也被视为二甲双胍治疗小于 10 年的人群(相当于 0 年), 由于二甲双胍之外的抗糖尿病药物表现出了较好的改善认知作用, 所以这种保护效应难以推断出是二甲双胍的使用时间造成的还是药物种类造成的[31]。

同时本研究也有一些不足之处, 比如基层样本资料缺失, 本研究未收集饮酒和抑郁等和认知障碍密切相关的因素, 致使在老年糖尿病患者的认知障碍模型过程中危险因素考虑不全。未进行深入比较不同抗糖尿病药物的作用差异。没有对时间偏倚进行较好的控制。

参考文献

- [1] Biessels, G.J. and Whitmer, R.A. (2019) Cognitive Dysfunction in Diabetes: How to Implement Emerging Guidelines. *Diabetologia*, **63**, 3-9. <https://doi.org/10.1007/s00125-019-04977-9>
- [2] Biessels, G.J. and Despa, F. (2018) Cognitive Decline and Dementia in Diabetes Mellitus: Mechanisms and Clinical Implications. *Nature Reviews Endocrinology*, **14**, 591-604. <https://doi.org/10.1038/s41574-018-0048-7>
- [3] IDF (2021) IDF Diabetes Atlas 2021.
- [4] Gregg, E.W., Li, Y., Wang, J., Rios Burrows, N., Ali, M.K., Rolka, D., *et al.* (2014) Changes in Diabetes-Related Complications in the United States, 1990-2010. *New England Journal of Medicine*, **370**, 1514-1523. <https://doi.org/10.1056/nejmoa1310799>
- [5] Gregg, E.W., Sattar, N. and Ali, M.K. (2016) The Changing Face of Diabetes Complications. *The Lancet Diabetes & Endocrinology*, **4**, 537-547. [https://doi.org/10.1016/s2213-8587\(16\)30010-9](https://doi.org/10.1016/s2213-8587(16)30010-9)
- [6] Dolan, C., Glynn, R., Griffin, S., Conroy, C., Loftus, C., Wiehe, P.C., *et al.* (2018) Brain Complications of Diabetes Mellitus: A Cross-Sectional Study of Awareness among Individuals with Diabetes and the General Population in Ireland. *Diabetic Medicine*, **35**, 871-879. <https://doi.org/10.1111/dme.13639>
- [7] McCrimmon, R.J., Ryan, C.M. and Frier, B.M. (2012) Diabetes and Cognitive Dysfunction. *The Lancet*, **379**, 2291-2299. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(12\)60360-2](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(12)60360-2)
- [8] Ennis, G.E., Saelzler, U., Umpierrez, G.E. and Moffat, S.D. (2020) Prediabetes and Working Memory in Older Adults. *Brain and Neuroscience Advances*, **4**. <https://doi.org/10.1177/2398212820961725>

- [9] Marseglia, A., Dahl Aslan, A.K., Fratiglioni, L., Santoni, G., Pedersen, N.L. and Xu, W. (2017) Cognitive Trajectories of Older Adults with Prediabetes and Diabetes: A Population-Based Cohort Study. *The Journals of Gerontology: Series A*, **73**, 400-406. <https://doi.org/10.1093/gerona/glx112>
- [10] Shang, Y., Fratiglioni, L., Vetrano, D.L., Dove, A., Welmer, A. and Xu, W. (2021) Not Only Diabetes but Also Prediabetes Leads to Functional Decline and Disability in Older Adults. *Diabetes Care*, **44**, 690-698. <https://doi.org/10.2337/dc20-2232>
- [11] Zheng, F., Yan, L., Yang, Z., Zhong, B. and Xie, W. (2018) HbA_{1c}, Diabetes and Cognitive Decline: The English Longitudinal Study of Ageing. *Diabetologia*, **61**, 839-848. <https://doi.org/10.1007/s00125-017-4541-7>
- [12] Yang, Y., Lu, X., Liu, N., Ma, S., Zhang, H., Zhang, Z., et al. (2024) Metformin Decelerates Aging Clock in Male Monkeys. *Cell*, **187**, 6358-6378.E29. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2024.08.021>
- [13] Campbell, J.M., Stephenson, M.D., de Courten, B., Chapman, I., Bellman, S.M. and Aromataris, E. (2018) Metformin Use Associated with Reduced Risk of Dementia in Patients with Diabetes: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Journal of Alzheimer's Disease*, **65**, 1225-1236. <https://doi.org/10.3233/jad-180263>
- [14] Mohammed, I., Hollenberg, M.D., Ding, H. and Triggie, C.R. (2021) A Critical Review of the Evidence That Metformin Is a Putative Anti-Aging Drug That Enhances Healthspan and Extends Lifespan. *Frontiers in Endocrinology*, **12**, Article 718942. <https://doi.org/10.3389/fendo.2021.718942>
- [15] Chaudhari, K., Reynolds, C.D. and Yang, S. (2020) Metformin and Cognition from the Perspectives of Sex, Age, and Disease. *GeroScience*, **42**, 97-116. <https://doi.org/10.1007/s11357-019-00146-3>
- [16] Crum, R.M. (1993) Population-based Norms for the Mini-Mental State Examination by Age and Educational Level. *JAMA: The Journal of the American Medical Association*, **269**, 2386-2391. <https://doi.org/10.1001/jama.1993.03500180078038>
- [17] Livingston, G., Huntley, J., Sommerlad, A., Ames, D., Ballard, C., Banerjee, S., et al. (2020) Dementia Prevention, Intervention, and Care: 2020 Report of the Lancet Commission. *The Lancet*, **396**, 413-446. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(20\)30367-6](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(20)30367-6)
- [18] Hosoki, S., Hansra, G.K., Jayasena, T., Poljak, A., Mather, K.A., Catts, V.S., et al. (2023) Molecular Biomarkers for Vascular Cognitive Impairment and Dementia. *Nature Reviews Neurology*, **19**, 737-753. <https://doi.org/10.1038/s41582-023-00884-1>
- [19] Niu, M., Yin, F., Liu, L., Fang, Y., Xuan, X. and Wu, G. (2013) Non-High-Density Lipoprotein Cholesterol and Other Risk Factors of Mild Cognitive Impairment among Chinese Type 2 Diabetic Patients. *Journal of Diabetes and its Complications*, **27**, 443-446. <https://doi.org/10.1016/j.jdiacomp.2013.06.001>
- [20] Low, S., Ng, T.P., Goh, K.S., Moh, A., Khoo, J., Ang, K., et al. (2024) Reduced Skeletal Muscle Mass to Visceral Fat Area Ratio Is Independently Associated with Reduced Cognitive Function in Type 2 Diabetes Mellitus. *Journal of Diabetes and Its Complications*, **38**, Article 108672. <https://doi.org/10.1016/j.jdiacomp.2023.108672>
- [21] Feter, N., de Paula, D., dos Reis, R.C.P., Raichlen, D., Patrão, A.L., Barreto, S.M., et al. (2024) Leisure-Time Physical Activity May Attenuate the Impact of Diabetes on Cognitive Decline in Middle-Aged and Older Adults: Findings from the Elsa-Brasil Study. *Diabetes Care*, **47**, 427-434. <https://doi.org/10.2337/dc23-1524>
- [22] Hung, K., Liu, C., Wu, J., Ho, C., Lin, M., Hsing, C., et al. (2023) Association between the Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio and Cognitive Impairment: A Meta-Analysis of Observational Studies. *Frontiers in Endocrinology*, **14**, Article 1265637. <https://doi.org/10.3389/fendo.2023.1265637>
- [23] Zhao, L., Wang, Y., Bawa, E.M., Meng, Z., Wei, J., Newman-Norlund, S., et al. (2024) Identifying a Group of Factors Predicting Cognitive Impairment among Older Adults. *PLOS ONE*, **19**, e0301979. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0301979>
- [24] Brackett, C.C. (2010) Clarifying Metformin's Role and Risks in Liver Dysfunction. *Journal of the American Pharmacists Association*, **50**, 407-410. <https://doi.org/10.1331/japha.2010.08090>
- [25] Wulffélé, M.G., Kooy, A., de Zeeuw, D., Stehouwer, C.D.A. and Gansevoort, R.T. (2004) The Effect of Metformin on Blood Pressure, Plasma Cholesterol and Triglycerides in Type 2 Diabetes Mellitus: A Systematic Review. *Journal of Internal Medicine*, **256**, 1-14. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2796.2004.01328.x>
- [26] Hamidi Shishavan, M., Henning, R.H., van Buiten, A., Goris, M., Deelman, L.E. and Buikema, H. (2017) Metformin Improves Endothelial Function and Reduces Blood Pressure in Diabetic Spontaneously Hypertensive Rats Independent from Glycemia Control: Comparison to Vildagliptin. *Scientific Reports*, **7**, Article No. 10975. <https://doi.org/10.1038/s41598-017-11430-7>
- [27] Rosell-Díaz, M. and Fernández-Real, J.M. (2023) Metformin, Cognitive Function, and Changes in the Gut Microbiome. *Endocrine Reviews*, **45**, 210-226. <https://doi.org/10.1210/endrev/bnad029>
- [28] Samaras, K., Makkar, S., Crawford, J.D., Kochan, N.A., Wen, W., Draper, B., et al. (2020) 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. *Diabetes Care*, **43**, 2691-2701. <https://doi.org/10.2337/dc20-0892>
- [29] Zhang, Q., Li, W., Liu, Z., Zhang, H., Ba, Y. and Zhang, R. (2020) Metformin Therapy and Cognitive Dysfunction in Patients with Type 2 Diabetes. *Medicine*, **99**, e19378. <https://doi.org/10.1097/md.00000000000019378>
- [30] Dai, J., Ports, K.D., Corrada, M.M., Odegaard, A.O., O'Connell, J. and Jiang, L. (2022) Metformin and Dementia Risk: A Systematic Review with Respect to Time Related Biases. *Journal of Alzheimer's Disease Reports*, **6**, 443-459. <https://doi.org/10.3233/adr-220002>
- [31] Luo, A., Xie, Z., Wang, Y., Wang, X., Li, S., Yan, J., *et al.* (2022) Type 2 Diabetes Mellitus-Associated Cognitive Dysfunction: Advances in Potential Mechanisms and Therapies. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, **137**, Article 104642. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2022.104642>