

探究甲状腺功能与2型糖尿病患者认知功能障碍的关系

吴昱杉¹, 张瑞雪^{2*}

¹山东大学第二医院内分泌代谢科, 山东 济南

²山东大学第二医院工会, 山东 济南

收稿日期: 2024年11月27日; 录用日期: 2024年12月21日; 发布日期: 2024年12月31日

摘要

目的: 探讨甲状腺功能与2型糖尿病患者认知功能障碍的关系。方法: 选取2023年4月至2023年08月山东大学第二医院健康查体中心收治的120例2型糖尿病患者作为研究组。根据2型糖尿病患者是否合并认知功能障碍分为非认知障碍组($n=50$)和认知障碍组($n=70$)。比较两组间一般资料、甲状腺功能及生化指标水平的差异; 采用线性相关分析探讨甲状腺相关激素、生化指标水平及一般资料与认知功能的相关性; 采用多因素Logistic回归分析探讨2型糖尿病患者认知功能障碍的影响因素。结果: 在一般资料中, 认知障碍组的收缩压及年龄更高、舒张压及受教育程度更低($P<0.05$); 在生化资料中, 认知障碍组血清FT3、FT4水平更低, TC、FBG、HDL-C及TSH水平更高($P<0.05$)。相关分析显示, 血清FT3与蒙特利尔认知评估量表(Montreal cognitive assessment, MoCA)评分呈显著正相关($r=0.396, P<0.001$), 血清TSH与MoCA评分呈显著负相关($r=-0.440, P<0.001$)。多因素回归分析显示, 受教育水平($OR=0.752, 95\%CI: 0.639\sim0.884$)、FT3 ($OR=0.24, 95\%CI: 0.081\sim0.712$)、TSH ($OR=2.098, 95\%CI: 1.165\sim3.778$)是2型糖尿病患者认知功能障碍的影响因素。结论: FT3可能是T2DM患者发生认知障碍的保护性因素, 而TSH可能是T2DM患者发生认知障碍的危险因素。

关键词

2型糖尿病, 甲状腺功能, 认知功能障碍, 蒙特利尔认知评估量表

Investigate the Relationship between Thyroid Function and Cognitive Dysfunction in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus

Yushan Wu¹, Ruixue Zhang^{2*}

¹Department of Endocrine and Metabolic Disease, The Second Hospital of Shandong University, Jinan Shandong

*通讯作者。

文章引用: 吴昱杉, 张瑞雪. 探究甲状腺功能与 2 型糖尿病患者认知功能障碍的关系[J]. 临床个性化医学, 2024, 3(4): 2782-2790. DOI: 10.12677/jcpm.2024.34395

²Trade Union of The Second Hospital of Shandong University, Jinan ShandongReceived: Nov. 27th, 2024; accepted: Dec. 21st, 2024; published: Dec. 31st, 2024

Abstract

Objective: To investigate the relationship between thyroid function and cognitive dysfunction in patients with type 2 diabetes mellitus. **Methods:** 120 cases of type 2 diabetic patients admitted to the author's Health Screening Center from April 2023 to August 2023 were selected as the study group. The patients with type 2 diabetes mellitus were divided into a non-cognitive impairment group (n = 50) and a cognitive impairment group (n = 70) according to whether or not they had cognitive impairment. We compared the differences in general information, thyroid function and biochemical index levels between the two groups; A linear correlation analysis was used to explore the correlation between the levels of thyroid-related hormones, biochemical indicators, general information and cognitive functions. The influencing factors of cognitive dysfunction in type 2 diabetes mellitus patients were investigated by using univariate and multivariate logistic regression analysis; **Results:** In the general information, the systolic blood pressure and age were higher while the diastolic blood pressure and educational level were lower in the cognitive impairment group ($P < 0.05$). In the biochemical data, the levels of serum free triiodothyronine (FT3) and free thyroxine (FT4) were lower, while the levels of total cholesterol (TC), fasting blood glucose (FBG), high-density lipoprotein cholesterol (HDL-C) and thyroid-stimulating hormone (TSH) were higher in the cognitive impairment group ($P < 0.05$). Correlation analysis showed that serum FT3 was positively correlated with the Montreal Cognitive Assessment Scale (MoCA) score ($r = 0.396$, $P < 0.001$), and serum TSH was negatively correlated with the MoCA score ($r = -0.440$, $P < 0.001$). Multifactorial regression analysis showed that education level (OR = 0.752, 95%CI: 0.639~0.884), FT3 (OR = 0.24, 95%CI: 0.081~0.712), and TSH (OR = 2.098, 95%CI: 1.165~3.778) were the influencing factors of cognitive dysfunction in type 2 diabetic patients. **Conclusions:** FT3 may be a protective factor for the development of cognitive impairment in patients with T2DM, whereas TSH may be a risk factor for the development of cognitive impairment in patients with T2DM.

Keywords

Type 2 Diabetes Mellitus, Thyroid Function, Cognitive Dysfunction, Montreal Cognitive Assessment Scale

Copyright © 2024 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

由于人口老龄化的不断加剧,糖尿病已经成为全球性的公共卫生问题。据世界卫生组织的数据显示,全球超过 4.63 亿人患有糖尿病,预计到 2044 年,这一数字将翻倍增长。研究表明,中国成年人糖尿病患病率为 12.8%,糖尿病患者总数约为 1.298 亿(男性为 7040 万,女性为 5940 万) [1]。流行病学证据显示,糖尿病患者较正常人更容易罹患认知功能障碍,并且糖尿病与认知功能障碍、痴呆以及阿尔茨海默病 (Alzheimer's Disease, AD) 的风险密切相关 [2] [3]。T2DM 患者的信息处理速度、记忆、注意力和执行动作等认知功能明显受损,与健康对照组相比存在显著差异 [4]。另有研究报道,糖尿病患者发生认知能力下降、认知障碍或痴呆的发病率是非糖尿病患者的 1.5~2.0 倍 [5]。然而存在认知功能障碍的糖尿病患者,糖

尿病自我管理血糖的能力较差、护理依赖性增加,又加重了糖尿病进展,形成恶性循环。目前对于糖尿病轻度认知功能障碍的发病机制尚不完全清楚,可能与高糖状态诱发晚期糖基化终末产物(Advanced Glycation End-products, AGEs)的积累、炎症、氧化应激、血脑屏障(Blood Brain Barrier, BBB)损伤以及胰岛素信号传导异常等因素有关[6]。最近有研究表明,甲状腺功能与多种认知功能障碍相关[7][8],本文章将重点讨论甲状腺功能相关指标 FT3、FT4、TSH 与糖尿病认知功能障碍的关系。

2. 资料与方法

2.1. 研究对象

将 2023 年 4 月至 2023 年 8 月山东大学第二医院健康查体中心的 120 例 2 型糖尿病患者纳入研究组,年龄在 40~75 岁。纳入标准:① 诊断符合 2020 年版《中国 2 型糖尿病防治指南》中 T2DM 的诊断标准[9];② 签订知情同意书者。排除标准:① 1 型糖尿病患者;② 心、脑、肝肾等功能不全者;③ 合并帕金森病、脑出血、颅脑外伤等导致认知功能障碍者;④ 存在精神疾病者;⑤ 合并严重甲状腺相关疾病者;⑥ 妊娠期糖尿病患者;⑦ 合并各种急性并发症者;⑧ 合并严重的糖尿病并发症患者;⑨ 拒绝参加本研究者。该研究方案已经伦理委员会批准(伦理编号: KYLL-2024884)。

2.2. 研究分组

所有研究对象均由受过神经心理学专门培训的医师完成 MoCA 量表的测定,根据评分结果分为认知障碍组($n = 70$ 例)和非认知障碍组($n = 50$ 例)。MoCA 量表满分为 30 分,如受试者受教育年限 ≤ 12 年,测试结果加 1 分以校正受教育程度的偏倚,得分越高认知功能越好。MoCA 量表评分 < 26 分为认知障碍,MoCA 量表评分 ≥ 26 分为非认知障碍即认知正常。

2.3. 资料收集

(1) 记录两组患者年龄、性别、受教育水平、收缩压、舒张压、BMI 等。(2) 记录两组患者生化指标包括游离甲状腺素(free thyroxine, FT4)、三碘甲状腺原氨酸(triiodothyronine, FT3)、促甲状腺激素(thyroid stimulating hormone, TSH)、谷丙转氨酶(glutamic pyruvic transaminas, ALT)、谷草转氨酶(glutamic oxaloacetic transaminase, AST)、谷氨酰转移酶(Glutamyl Transpeptidase, GGT)、碱性磷酸酶(Alkaline Phosphatase, ALP)、血肌酐(Creatinine, Cr)、肾小球滤过率(Estimate Glomerular Filtration Rate, eGFR)及血尿酸(Uric acid, UA)、总胆固醇(total cholesterol, TC)、三酰甘油(triacylglycerol, TG)、高密度脂蛋白(high density lipoprotein, HDL)、低密度脂蛋白-胆固醇酯(low density lipoprotein-cholesterol ester, LDL-C)、空腹血糖(fasting plasma glucose, FPG)、糖化血红蛋白(hemoglobin A1c, HbA1c)水平。

2.4. 研究方法

研究对象抽血前禁食禁饮 8 小时,采空腹静脉血标本后,立即转运至山东大学第二医院查体中心检验科应用罗氏全自动生化分析仪(罗氏 C702/502)进行检测。

2.5. 统计学处理

采用 SPSS25.0 统计软件进行数据分析,统计绘图采用 GraphPadPrism9.0 软件。计数资料采用百分比表示,组间比较采用 χ^2 检验,符合正态分布的计量资料数据以 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较采用独立样本 t 检验,非正态分布数据采用 $M(P25, P75)$ 表示,组间比较采用独立样本 Mann-Whitney U 检验。采用 Pearson 相关分析探讨甲状腺功能与认知功能的相关性。采用多因素 Logistic 回归分析探讨 2 型糖尿病患者认知功能

障碍的相关因素。 $P < 0.05$ 表示差异具有统计学意义。

3. 结果

3.1. 患者一般资料分析

较 T2DM 非认知障碍组相比, T2DM 认知障碍组的年龄显著增加、受教育水平显著降低、收缩压显著升高、舒张压显著降低(P 均 < 0.05)。而两组患者间的性别、BMI 比较差异无统计学意义($P > 0.05$)。见表 1。

Table 1. Comparison of general data between the diabetic cognitive impairment group and the diabetic cognitive norm group
表 1. 糖尿病认知障碍组与糖尿病认知正常组一般资料比较

项目	认知障碍组(n = 70)	非认知障碍组(n = 50)	统计量	P 值
性别[n(%)]				
男	37 (51.39)	33 (63.64)	1.79	0.18
女	35 (48.61)	19 (36.54)		
年龄(岁)	60.08 (58.45, 61.71)	50.58 (48.44, 52.71)	-7.21	<0.001***
受教育水平[n(%)]				
小学	28 (37.33)	0 (0)	30.28	<0.001***
中学	40 (53.33)	40 (70.18)		
中学以上	7 (9.33)	17 (29.82)		
收缩压(mmHg)	135.75 (132.53, 138.97)	130.67 (126.83, 134.50)	-2.03	<0.05*
舒张压(mmHg)	80.72 (78.82, 82.63)	83.93 (81.23, 86.63)	2.00	<0.05*
BMI (kg/m ²)	25.93 (25.03, 26.82)	26.42 (25.25, 27.59)	0.68	0.50

注: $P < 0.05$, 差异具有统计学意义; * $P < 0.05$; ** $P < 0.01$; *** $P < 0.001$ 。

3.2. 患者临床资料分析

较 T2DM 非认知障碍组相比, T2DM 认知障碍组的血清 FT3、FT4 水平显著降低, 而 TSH、FBG、HDL、TC 水平显著升高。两组患者间 ALT、AST、GGT、ALP、UA、Cr、eGFR、LDL-C、HbA1c 比较差异无统计学意义($P > 0.05$)。见表 2。

Table 2. Comparison of clinical data between the diabetic cognitive impairment group and the diabetic cognitive normal group
表 2. 糖尿病认知障碍组与糖尿病认知正常组临床资料比较

指标	认知障碍组(n = 70)	非认知障碍组(n = 50)	t/Z	P
ALT (U/L)	15 (12, 20.5)	17 (14, 24)	2.98	0.297
AST (U/L)	16 (14, 20.5)	17 (15, 19)	1.13	0.428
GGT (U/L)	25 (17.5, 36.7)	18 (15, 26)	-0.87	0.134
ALP (U/L)	67 (57.5, 87.5)	67 (56, 75)	2.23	0.24
eGFR (mmol/L)	98 (84.1, 105.1)	94 (86.6, 103.5)	1.30	0.753

续表

Cr (umol/L)	67 (59, 76.5)	73 (60, 80)	0.98	0.069
FBG (mmol/L)	8.96 (6.86, 11.20)	7.87 (6.18, 9.00)	-2.33	<0.05*
UA (umol/L)	294 (246, 343)	295.5 (214, 381)	-1.95	0.277
FT3 (pmol/l)	4.57 ± 0.57	4.99 ± 0.48	4.23	<0.001***
FT4 (pmol/l)	11.46 (10.32, 12.97)	12.40 (10.79, 13.25)	2.42	<0.05*
TSH (uIU/ml)	2.32 (1.51, 3.12)	1.59 (1.05, 1.99)	-3.87	<0.001***
TC (mmol/L)	5.16 (4.04, 5.62)	4.26 (3.39, 5.01)	-1.61	<0.05*
TG (mmol/L)	1.52 (0.94, 1.67)	1.78 (0.98, 2.02)	1.30	0.20
LDL-C (mmol/L)	3.99 (2.60, 4.44)	3.59 (2.69, 4.52)	-0.67	0.50
HbA1c (%)	8.71 [7.00, 10.50]	8.26 [6.80, 9.60]	-1.22	0.23
HDL-C (mmol/L)	1.28 (1.01, 1.44)	1.09 (0.90, 1.29)	-2.95	<0.05*

注: $P < 0.05$, 差异具有统计学意义; * $P < 0.05$; ** $P < 0.01$; *** $P < 0.001$ 。

3.3. 糖尿病患者临床数据与 MoCA 评分的相关性分析

将有组间统计学差异的资料, 包括年龄, 受教育水平, 收缩压, 舒张压, FT3, FT4, TSH, FPG, TC, HDL, LDL-C, 与 MoCA 评分进行相关性分析。其中受教育水平($r = 0.47, P < 0.001$)、FT3 ($r = 0.40, P < 0.001$)、FT4 ($r = 0.22, P = 0.015$)呈现显著正相关关系; 年龄($r = -0.46, P < 0.05$)、收缩压($r = -0.18, P < 0.05$)、TSH ($r = -0.44, P < 0.001$)、TC ($r = -0.17, P < 0.05$)、FBG ($r = -0.12, P < 0.05$)呈现显著负相关关系。见表 3、图 1。

Table 3. Correlation analysis between clinical data and MoCA score in diabetic patients
表 3. 糖尿病患者临床数据与 MoCA 评分的相关性分析

变量	r	P
年龄	-0.46	<0.05*
受教育水平	0.47	<0.001***
舒张压	0.11	0.21
收缩压	-0.18	<0.05*
FT3	0.40	<0.001***
FT4	0.22	<0.05*
TSH	-0.44	<0.001***
TC	-0.17	<0.05*
HDL	-0.27	0.06
LDL-C	-0.10	0.24
FBG	-0.12	<0.05*

注: $P < 0.05$, 差异具有统计学意义; * $P < 0.05$; ** $P < 0.01$; *** $P < 0.001$ 。

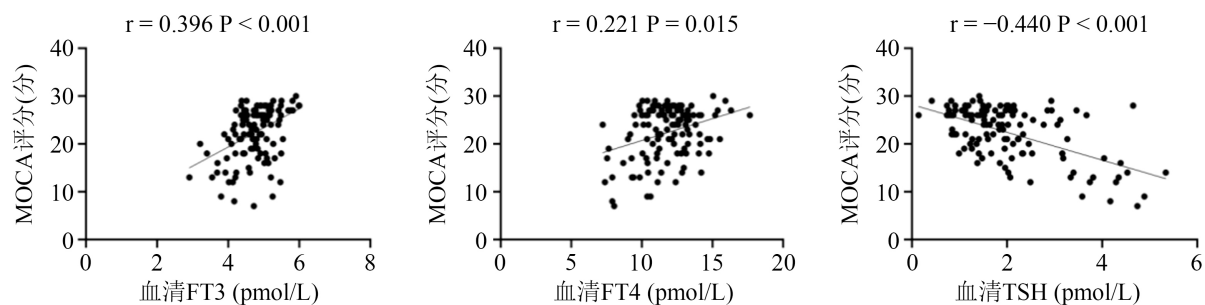


Figure 1. Scatter plot of serum FT3, FT4, and TSH levels and MoCA scores in patients with type 2 diabetes mellitus
图 1. 2 型糖尿病患者血清 FT3、FT4、TSH 水平与 MoCA 评分的相关散点图

3.4. 2 型糖尿病患者认知功能障碍的多因素 Logistic 回归分析

将 2 型糖尿病患者是否合并认知功能障碍作为因变量(否 = 0、是 = 1), 将单因素分析有意义的指标(受教育水平、FT3、FT4、TSH、TC、FBG)作为自变量进行多因素 Logistic 回归分析, Logistic 回归分析显示, TSH 是糖尿病认知功能障碍的独立危险因素, 而 FT3 和受教育水平则是糖尿病认知功能障碍的保护因素。见表 4、图 2。

Table 4. Risk analysis of cognitive dysfunction in patients with type 2 diabetes mellitus
表 4. 2 型糖尿病患者认知功能障碍的风险分析

因素	回归系数	SE(b)	Wald χ^2 值	P	OR (95%CI)
受教育水平	-0.285	0.06	-3.45	<0.05	0.752 (0.639, 0.884)
FT3	-1.425	0.13	-2.57	<0.05	0.240 (0.018, 0.712)
FT4	0.037	0.14	0.27	0.786	1.038 (0.795, 1.355)
TSH	0.741	0.63	2.47	<0.05	2.098 (1.165, 3.778)
TC	0.195	0.25	0.94	0.345	1.215 (0.811, 1.821)
FBG	0.157	0.11	1.69	0.090	1.170 (0.975, 1.404)

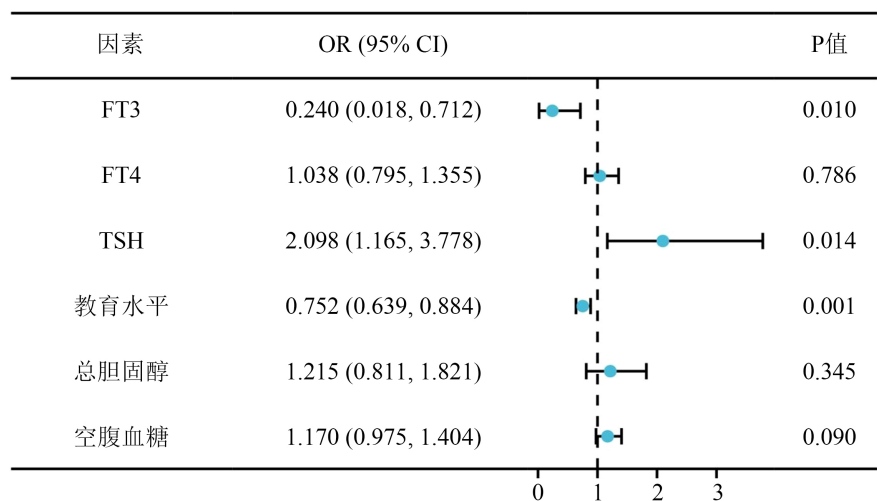


Figure 2. Risk analysis of cognitive dysfunction in patients with type 2 diabetes mellitus
图 2. 2 型糖尿病患者认知功能障碍的风险分析

4. 讨论

糖尿病轻度认知功能障碍是 T2DM 隐匿的并发症之一, 严重影响老年人自我监测血糖的能力和生质量。随着人口老龄化趋势和糖尿病患病率持续增加, 潜在的糖尿病轻度认知功能障碍患者数量也将继续增加[10]。研究发现, T2DM 患者罹患痴呆的风险大约是正常人的两倍[11]。关于糖尿病轻度认知功能障碍的发病机制较为复杂, 目前研究认为可能与体内炎症、氧化应激、胰岛素抵抗等因素有关, 而既往也有相关研究表明, 机体内许多代谢物(如脂质或激素)的水平紊乱, 也在糖尿病轻度认知功能障碍的发病过程中起到重要作用。

多项研究表明, 糖尿病患者表现出注意力、执行能力、记忆等方面的下降, 这与长期慢性高血糖、高血脂等血糖血脂控制不佳的状态显著相关[12]。在血糖控制欠佳的 T2DM 患者中, 发现白质高信号与认知功能受损相关[13]。Mann HB 等人认为, 血糖控制不佳是 T2DM 患者认知功能下降的可靠预测指标, 与认知功能下降密切相关[14]。本研究发现, 认知障碍组的血清总胆固醇及空腹血糖水平均高于非认知功能障碍组, 并与认知功能呈显著负相关, 这与既往研究一致。

对于甲状腺相关激素而言, 近年研究发现, 即使甲状腺激素水平在临床正常范围内, 甲状腺功能状态也会增加不可逆痴呆的风险[15], 也有研究未能表明甲状腺相关激素与认知障碍存在相关性[15]。甲状腺功能状态和认知功能下降之间的关系尚存争议。有研究认为, TSH 水平异常对认知功能的影响主要与情景记忆、继发性记忆相关[16]。Beydoun 等研究发现, 在美国成年人中, 高水平的 TSH 与工作记忆、视觉空间或视觉构建能力方面的认知能力下降有关[17]。并且另一项研究发现 FT3 水平降低可能与 MCI 有关, 尤其是对未诊断为甲状腺疾病的 T2DM 患者的执行功能和场景记忆的影响[18]。

在本研究中, 相关分析结果显示, FT3、FT4 水平与 T2DM 患者 MoCA 评分呈正相关性, TSH 水平与 T2DM 患者 MoCA 评分呈负相关性, 而多因素回归分析也表明 FT3 是 T2DM 患者发生认知障碍的保护性因素, TSH 则是 T2DM 患者发生认知障碍的危险因素, 此研究结果与既往研究结果基本相同, 在既往研究中发现, FT3 水平的下降能够导致脑淀粉样蛋白的调节基因表达受损, 直接调节 β 蛋白的形成及神经细胞中乙酰胆碱的合成与分泌来影响老年痴呆症的发生[19]; 而 TSH 水平升高可影响颅内血管血流, 进而影响血流灌注区脑组织代谢, 导致患者注意力、记忆功能、视空间与执行功能减退, 引起认知障碍的发生和发展[20]。究其原因可能为, 甲状腺激素在中枢神经系统神经胶质细胞形成、干细胞分化等过程中发挥重要作用, 且能够调节中枢神经系统功能, 促进部分特殊酶合成, 促进及维持学习记忆等智能活动。而 T2DM 患者由于神经-内分泌-免疫网络系统功能紊乱, 使甲状腺激素的合成及外周代谢发生障碍, 导致甲状腺激素水平降低, 致使糖、核酸、蛋白质代谢障碍, 大脑发生退行性变, 导致中枢神经系统功能障碍。

当然本文也有一些不足与欠缺, 一是本文是单中心研究, 后续应扩大样本量并进行多中心研究以提高研究结果的稳健性和推广性, 并减少选择偏倚。二是应继续细化甲状腺功能评估, 区分临床甲状腺功能减退和亚临床甲状腺功能减退, 并检测甲状腺自身抗体, 以更全面地评估甲状腺功能状态。

综上所述, T2DM 患者要重视定期检测甲状腺功能, 出现异常时要及时干预处理, 保证甲状腺功能的相对稳定, 这对于预防 T2DM 患者发生认知功能障碍及改善 T2DM 认知功能障碍患者的预后有一定的指导作用, 有效地改善了患者生活质量, 延长预期寿命。

作者贡献声明

吴昱杉: 实验设计、数据统计分析、作图、数据整理、文章撰写; 张瑞雪: 研究指导、论文审阅、经费支持。

致 谢

感谢本次科研及论文协作过程中老师的指导和大力支持。

基金项目

山东省社科联 2023 年度人文社会科学课题(2023-JKZX-07)。

参考文献

- [1] Li, Y., Teng, D., Shi, X., Qin, G., Qin, Y., Quan, H., *et al.* (2020) Prevalence of Diabetes Recorded in Mainland China Using 2018 Diagnostic Criteria from the American Diabetes Association: National Cross Sectional Study. *BMJ*, **369**, m997. <https://doi.org/10.1136/bmj.m997>
- [2] Chen, Y., Qin, J., Tao, L., Liu, Z., Huang, J., Liu, W., *et al.* (2023) Effects of Tai Chi Chuan on Cognitive Function in Adults 60 Years or Older with Type 2 Diabetes and Mild Cognitive Impairment in China: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Network Open*, **6**, e237004. <https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2023.7004>
- [3] Cao, Y., Sun, W., Liu, C., Zhou, Z., Deng, Z., Zhang, M., *et al.* (2023) Resveratrol Ameliorates Diabetic Encephalopathy through PDE4D/PKA/Drp1 Signaling. *Brain Research Bulletin*, **203**, Article ID: 110763. <https://doi.org/10.1016/j.brainresbull.2023.110763>
- [4] Sima, A.A.F. (2010) Encephalopathies: The Emerging Diabetic Complications. *Acta Diabetologica*, **47**, 279-293. <https://doi.org/10.1007/s00592-010-0218-0>
- [5] Nooyens, A.C.J., Baan, C.A., Spijkerman, A.M.W. and Verschuren, W.M.M. (2010) Type 2 Diabetes and Cognitive Decline in Middle-Aged Men and Women: The Doetinchem Cohort Study. *Diabetes Care*, **33**, 1964-1969. <https://doi.org/10.2337/dc09-2038>
- [6] Ehtewish, H., Arredouani, A. and El-Agnaf, O. (2022) Diagnostic, Prognostic, and Mechanistic Biomarkers of Diabetes Mellitus-Associated Cognitive Decline. *International Journal of Molecular Sciences*, **23**, Article No. 6144. <https://doi.org/10.3390/ijms23116144>
- [7] Samuels, M.H. (2014) Thyroid Disease and Cognition. *Endocrinology and Metabolism Clinics of North America*, **43**, 529-543. <https://doi.org/10.1016/j.ecl.2014.02.006>
- [8] van Vliet, N.A., van Heemst, D., Almeida, O.P., Åsvold, B.O., Aubert, C.E., Bae, J.B., *et al.* (2021) Association of Thyroid Dysfunction with Cognitive Function: An Individual Participant Data Analysis. *JAMA Internal Medicine*, **181**, 1440-1450. <https://doi.org/10.1001/jamainternmed.2021.5078>
- [9] 中华医学会糖尿病学分会. 中国 2 型糖尿病防治指南(2020 年版) [J]. 中华糖尿病杂志, 2021, 13(4): 315-409.
- [10] Li, Z., Jiang, Y., Long, C., Peng, Q. and Yue, R. (2023) The Gut Microbiota-Astrocyte Axis: Implications for Type 2 Diabetic Cognitive Dysfunction. *CNS Neuroscience & Therapeutics*, **29**, 59-73. <https://doi.org/10.1111/cns.14077>
- [11] Ott, A., Stolk, R.P., van Harskamp, F., Pols, H.A.P., Hofman, A. and Breteler, M.M.B. (1999) Diabetes Mellitus and the Risk of Dementia: The Rotterdam Study. *Neurology*, **53**, 1937-1937. <https://doi.org/10.1212/wnl.53.9.1937>
- [12] He, J., Zhang, F., Rachel Tay, L.W., Boroda, S., Nian, W., Levental, K.R., *et al.* (2017) Lipin-1 Regulation of Phospholipid Synthesis Maintains Endoplasmic Reticulum Homeostasis and Is Critical for Triple-Negative Breast Cancer Cell Survival. *The FASEB Journal*, **31**, 2893-2904. <https://doi.org/10.1096/fj.201601353r>
- [13] Kim, J.Y., Kim, G., Lim, S. and Choi, H.S. (2016) LPIN1 Promotes Epithelial Cell Transformation and Mammary Tumorigenesis via Enhancing Insulin Receptor Substrate 1 Stability. *Carcinogenesis*, **37**, 1199-1209. <https://doi.org/10.1093/carcin/bgw104>
- [14] Maan, H.B., Meo, S.A., Al Rouq, F., Meo, I.M.U., Gacuan, M.E. and Alkhalifah, J.M. (2021) Effect of Glycated Hemoglobin (HbA1c) and Duration of Disease on Lung Functions in Type 2 Diabetic Patients. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, **18**, Article No. 6970. <https://doi.org/10.3390/ijerph18136970>
- [15] Wijsman, L.W., de Craen, A.J.M., Trompet, S., Gussekloo, J., Stott, D.J., Rodondi, N., *et al.* (2013) Subclinical Thyroid Dysfunction and Cognitive Decline in Old Age. *PLOS ONE*, **8**, e59199. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0059199>
- [16] Moon, J.H., Park, Y.J., Kim, T.H., Han, J.W., Choi, S.H., Lim, S., *et al.* (2014) Lower-But-Normal Serum TSH Level Is Associated with the Development or Progression of Cognitive Impairment in Elderly: Korean Longitudinal Study on Health and Aging (Klosa). *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, **99**, 424-432. <https://doi.org/10.1210/jc.2013-3385>
- [17] Beydoun, M.A., Beydoun, H.A., Rostant, O.S., Dore, G.A., Fanelli-Kuczmarski, M.T., Evans, M.K., *et al.* (2015) Thyroid Hormones Are Associated with Longitudinal Cognitive Change in an Urban Adult Population. *Neurobiology of*

- Aging*, **36**, 3056-3066. <https://doi.org/10.1016/j.neurobiolaging.2015.08.002>
- [18] Zhang, H., Yang, S., Zhu, W., Niu, T., Wang, Z., An, K., *et al.* (2022) Free Triiodothyronine Levels Are Related to Executive Function and Scene Memory in Type 2 Diabetes Mellitus Patients without Diagnosed Thyroid Diseases. *Diabetes, Metabolic Syndrome and Obesity: Targets and Therapy*, **15**, 1041-1050. <https://doi.org/10.2147/dmso.s355656>
- [19] Tan, Z.S. (2008) Thyroid Function and the Risk of Alzheimer Disease: The Framingham Study. *Archives of Internal Medicine*, **168**, 1514-1520. <https://doi.org/10.1001/archinte.168.14.1514>
- [20] 靳美, 戴艳萍, 宋培云, 等. 血管性认知障碍与甲状腺激素的相关性[J]. 中国现代药物应用, 2015, 9(8): 69-70.