

糖尿病用药与老年2型糖尿病患者认知功能的相关性研究

宋丽霞¹, 林叶¹, 李方捷²

¹上海市奉贤区精神卫生中心药剂科, 上海

²上海交通大学医学院附属精神卫生中心药剂科, 上海

收稿日期: 2026年2月4日; 录用日期: 2026年3月3日; 发布日期: 2026年3月11日

摘要

目的: 探讨老年2型糖尿病患者不同降糖方案与多维度认知功能之间的相关性。方法: 基于2011~2014年NHANES数据库, 纳入647名60岁及以上的T2DM患者。通过CERAD即时与延迟回忆、动物流畅性及数字符号替代测试评估认知功能。采用t检验比较不同药物组间的认知z分数差异, 并利用校正后的Logistic回归模型分析药物与各维度认知障碍的关联。结果: 二甲双胍组在综合认知分数上显著优于不服药组 (Mean Difference = 0.28, 95% CI: 0.10~0.46, P = 0.002)。在调整了混杂因素后的Logistic回归显示, 二甲双胍可显著降低即时回忆障碍 (OR = 0.29, 95% CI: 0.13~0.63) 及综合认知功能障碍 (OR = 0.33, 95% CI: 0.16~0.71) 的风险。交互分析均未见统计学意义 (P_{interaction} > 0.05)。结论: 二甲双胍的使用与老年T2DM患者较低的认知障碍风险独立相关, 其保护效应具有跨人群的一致性。

关键词

糖尿病, 二甲双胍, 认知功能, 老年患者

Study on the Correlation between Diabetes Medication and Cognitive Function in Elderly Patients with Type 2 Diabetes

Lixia Song¹, Ye Lin¹, Fangjie Li²

¹Department of Pharmacy, Fengxian District Mental Health Center, Shanghai

²Department of Pharmacy, Shanghai Mental Health Center, Shanghai Jiao Tong University School of Medicine, Shanghai

Received: February 4, 2026; accepted: March 3, 2026; published: March 11, 2026

文章引用: 宋丽霞, 林叶, 李方捷. 糖尿病用药与老年 2 型糖尿病患者认知功能的相关性研究[J]. 药物资讯, 2026, 15(2): 103-111. DOI: 10.12677/pi.2026.152013

Abstract

Objective: To investigate the correlation between different hypoglycemic regimens and multidimensional cognitive function in elderly patients with Type 2 Diabetes Mellitus (T2DM). **Methods:** Based on the 2011-2014 National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES) database, 647 T2DM patients aged 60 years and older were included. Cognitive function was assessed using the Consortium to Establish a Registry for Alzheimer's Disease (CERAD) immediate and delayed recall tests, Animal Fluency Test (AFT), and Digit Symbol Substitution Test (DSST). Weighted *t*-tests were used to compare differences in cognitive z-scores between different medication groups, and adjusted logistic regression models were employed to analyze the association between medications and cognitive impairment in various dimensions. **Results:** The metformin group showed significantly better overall cognitive scores compared to the no-medication group (Mean Difference = 0.28, 95% CI: 0.10~0.46, $P = 0.002$). After adjusting for confounding factors, logistic regression indicated that metformin significantly reduced the risk of immediate recall impairment ($OR = 0.29$, 95% CI: 0.13~0.63) and overall cognitive impairment ($OR = 0.33$, 95% CI: 0.16~0.71). Interaction analyses showed no statistical significance ($P_{\text{interaction}} > 0.05$). **Conclusion:** The use of metformin is independently associated with a lower risk of cognitive impairment in elderly T2DM patients, with consistent protective effects across populations. This study highlights the potential neuroprotective benefits of metformin beyond glycemic control, providing evidence for clinical decision-making in balancing blood sugar management and cognitive preservation in older adults.

Keywords

Diabetes, Metformin, Cognitive Function, Elderly Patients

Copyright © 2026 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

2型糖尿病(Type 2 Diabetes Mellitus, T2DM)与神经退行性疾病之间的密切关联已得到广泛认可。流行病学数据表明,糖尿病患者发生痴呆的风险较非糖尿病人群显著增加,这种认知受损不仅限于记忆力下降,还涉及执行功能、注意力和处理速度等多个领域[1]。高血糖引发的慢性炎症、脑内氧化应激累积以及胰岛素信号传导通路的障碍,被认为是导致大脑突触受损和认知减退的核心病理机制[2]-[5]。对于老年患者而言,认知功能的下降会直接导致药物依从性变差和血糖控制恶化,从而形成恶性循环,显著增加致残率和病死率[6] [7]。

二甲双胍作为治疗 T2DM 的首选药物,除了卓越的降糖疗效外,其对中枢神经系统的潜在保护作用已成为近年来的研究热点[8] [9]。基础研究显示,二甲双胍可能通过激活 AMP 活化蛋白激酶(AMPK)信号通路来调节脑内能量代谢,进而抑制 Tau 蛋白过度磷酸化及 β -淀粉样蛋白的沉积[10][11]。然而,目前的临床研究结论尚存争议,部分研究认为二甲双胍可改善认知,而另一些研究则提示其可能导致维生素 B12 缺乏从而对神经系统产生负面影响[12][13]。此外,在真实世界的人群研究中,二甲双胍相较于其他新型或传统降糖药物在认知保护方面的优势仍缺乏系统性的量化评估。

本研究立足于具有全美代表性的美国国家健康与营养调查(National Health and Nutrition Examination Survey, NHANES)数据库,通过整合多维度的认知评估量表,不仅分析了药物对综合认知水平的影响,还

深入探讨了其在记忆、执行力及处理速度等特定认知领域的差异化表现。通过对协变量的严谨控制和亚组交互分析,本文旨在明确二甲双胍在老年 T2DM 人群中的认知获益情况,为临床医师在制定老年糖尿病治疗方案时平衡血糖控制与认知维护提供实证支撑。

2. 材料与方法

2.1. 研究人群

本研究数据来源于 2011~2012 年及 2013~2014 年两个周期的 NHANES 调查[14]。这是一项旨在评估美国人群健康和营养状况的持续性研究,采用了复杂的多阶段分层概率抽样设计,同时已获得美国国家卫生统计中心(NCHS)研究伦理审查委员会的批准,所有参与者均签署了书面知情同意书。本研究初始总样本量为 19,931 人,首先根据年龄标准排除 16,299 名 60 岁以下的受试者。在剩余人群中,根据医师诊断筛选出既往糖尿病患者,并排除其中的非 2 型糖尿病或信息不全者。随后,进一步剔除了缺乏明确降糖药物治疗记录及未能完成全部认知功能测试,包括 CERAD 词表学习测试中的即时回忆(Consortium to Establish a Registry for Alzheimer's Disease, CERAD)、动物流畅性测试(Animal Fluency Test, AFT)、数字符号替换测试(Digit Symbol Substitution Test, DSST)的个体。最终,共有 647 名符合要求的老年 2 型糖尿病患者被纳入本项横断面分析,样本筛选过程见图 1。

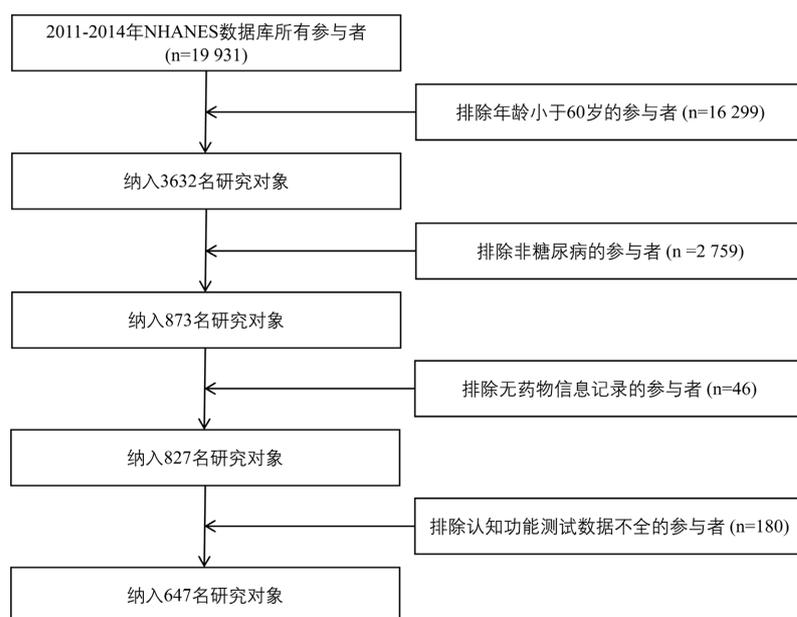


Figure 1. Flow chart of sample screening

图 1. 样本筛选流程图

2.2. 降糖用药分类

研究根据受试者的处方药记录,将其分为三个对照组:不服药组(仅通过生活方式干预)、二甲双胍组(包括单用或联合使用二甲双胍)以及其他降糖药组(不含二甲双胍的其他口服药或胰岛素治疗)。

2.3. 认知功能评估

本研究采用了一套标准化的神经心理学测试组合来评估参与者的认知状态。首先, CERAD 测试中的即时回忆(Immediate Recall Test, IRT)和延迟回忆(Delayed Recall Test, DRT)用于评价受试者对新语言信息

的编码和存取能力,反映了海马体介导的记忆功能。其次, AFT 要求受试者在限定时间内尽可能多地列举动物名称,用以评价执行功能中的范畴流利度,这主要依赖于额叶功能的完整性。最后, DSST 通过符号与数字的匹配任务,考察受试者的视觉感知、处理速度及工作记忆。为了使各项测试具有可比性,本研究参照全队列基线水平,将各单项原始分转化为 z 分数,并将四项 z 分数的算术平均值定义为综合认知评分。由于临床上对各量表的异常判定缺乏统一标准,本研究采用统计学界断法,将得分处于全体受试者最低 25%分位数的个体判定为该维度的认知功能障碍。

2.4. 协变量

为了最大程度消除混杂偏倚,本研究在多因素分析中纳入了详尽的协变量。包括受试者的年龄(连续型)、性别(男/女)、种族(分为墨西哥裔、其他西班牙裔、非西班牙裔白人、非西班牙裔黑人及其他种族)、受教育程度(分为高中以下、高中、高中以上三类)、反映经济地位的家庭收入与贫困比率(Poverty Income Ratio, PIR)(>1, 高于贫困线; ≤1, 低于贫困线)、体质量指数(Body Mass Index, BMI) (按<25 kg/m²、25~30 kg/m²、>30 kg/m²进行分类)、吸烟史(一生中抽过 100 支烟被定义为“吸烟”)以及饮酒史(在任何一年中至少喝过 12 杯任何类型的酒被定义为“饮酒”)。此外,还包括糖尿病的确诊病程(年)、糖化血红蛋白(HbA1c, %)和胰岛素使用(是/否)。在所有收集到的数据中,协变量的缺失比例均维持在 20%以下,因此我们使用 mice 包对缺失数据进行多重插补,以防数据缺失造成的偏倚,提高统计效能。

2.5. 统计学方法

所有统计学分析均通过 R 软件(4.4.1)完成,并应用了 NHANES 提供的复杂抽样权重(MEC 权重)以反映美国总人口的特征。连续变量采用均值加减标准差($\bar{x} \pm s$)表示,分类变量采用原始频数和加权百分数表示,组间比较采用加权卡方检验。组间差异比较采用加权 t 检验分析。通过构建多因素 Logistic 回归模型,计算二甲双胍组及其他降糖药组相对于不服药组发生认知障碍的比值比(OR)及其 95%置信区间(CI)。模型校正了上述 2.3 节中提及的所有协变量。此外,本研究还进行了基于上述所有协变量的交互作用分析,其中年龄、糖尿病病程、HbA1c 按各自中位数(69 岁、11 年、6.9%)分为高/低两组;其他因素按原有分类进行分层。交互项 P 值用于评估效应一致性。

3. 结果

3.1. 研究对象的基线特征

表 1 展示了 647 名老年 T2DM 患者的基线特征分布情况。结果显示,在综合认知功能障碍组中,参与者的平均年龄显著偏高(71.94 岁 vs 68.75 岁, $P=0.009$),且其糖尿病病程(平均 16.11 年)明显长于认知功能正常组(12.42 年, $P=0.005$)。在受教育程度分布上,认知障碍组中高中以下学历者占比高达 40.9%,显著高于正常组的 20.0% ($P<0.001$)。此外,两组间 HbA1c 水平无显著差异(7.25% vs 7.53%, $P=0.238$),但胰岛素使用者在认知障碍组中比例更高(37.1% vs 23.7%, $P=0.008$)。用药模式在两组间也表现出显著差异($P<0.001$),二甲双胍使用者在正常认知群体中的加权占比为 64.2%,而在障碍组中仅占 36.3%。

3.2. 不同药物组间认知功能的均值差异

加权分析结果(图 2)显示,二甲双胍组在多个认知维度上均优于对照组。在综合认知分数上,二甲双胍组相较于不服药组表现出显著获益,均数差(Mean difference)为 0.283 (95% CI: 0.103~0.462, $P=0.0023$)。在具体的语言记忆维度中,二甲双胍组在 IRT 测试(Mean difference = 0.293, 95% CI: 0.060~0.526, $P=0.0141$)和 DRT 测试(Mean difference = 0.316, 95% CI: 0.078~0.555, $P=0.0097$)中均具有显著统计学优势。

此外, 在评估处理速度的 DSST 测试中, 二甲双胍组同样优于不服药组(Mean difference = 0.339, 95% CI: 0.095~0.583, P = 0.0069)。与之相对, 其他降糖药组在上述所有测试维度中与不服药组相比, 差异均无统计学意义(P > 0.05)。

Table 1. Characteristics of the study population

表 1. 研究人群特征

| 指标 | 总计 | 正常认知功能 | 综合评分认知障碍 | P 值 | |
|--------------------------------|-------------------|---------------|---------------|-------------|--------|
| 参与者数量 | 647 | 485 | 162 | | |
| 年龄(岁, $\bar{x} \pm s$) | 69.31 (6.50) | 68.75 (6.27) | 71.94 (6.88) | 0.009 | |
| 糖尿病病程(年, $\bar{x} \pm s$) | 13.07 (11.04) | 12.42 (10.47) | 16.11 (13.03) | 0.005 | |
| 性别[n(%)] | 男 | 344 (51.6) | 257 (53.9) | 87 (41.2) | 0.08 |
| | 女 | 303 (48.4) | 228 (46.1) | 75 (58.8) | |
| 种族[n (%) | 墨西哥裔 | 77 (5.8) | 52 (4.6) | 25 (11.7) | <0.001 |
| | 其他西班牙裔 | 62 (4.0) | 40 (3.1) | 22 (8.0) | |
| | 非西班牙裔白人 | 245 (69.4) | 202 (72.8) | 43 (53.4) | |
| | 非西班牙裔黑人 | 205 (13.5) | 140 (11.4) | 65 (23.4) | |
| | 其他 | 58 (7.3) | 51 (8.1) | 7 (3.5) | |
| 受教育程度[n (%) | 高中以下 | 213 (23.7) | 123 (20.0) | 91 (40.9) | <0.001 |
| | 高中 | 159 (25.6) | 116 (22.7) | 43 (39.0) | |
| | 高中以上 | 275 (50.8) | 246 (57.3) | 29 (20.1) | |
| 家庭收入与贫困比率[n (%) | 贫困线以上(>1) | 141 (13.7) | 88 (11.2) | 53 (25.7) | 0.001 |
| | 贫困线以下(≤ 1) | 506 (86.3) | 397 (88.8) | 109 (74.3) | |
| BMI [kg/m ² , n (%) | <25 | 104 (14.0) | 76 (12.5) | 28 (20.7) | 0.110 |
| | 25~30 | 202 (29.0) | 147 (27.9) | 55 (34.1) | |
| | > 30 | 341 (57.0) | 262 (59.6) | 79 (45.2) | |
| 饮酒[n (%) | 是 | 430 (69.0) | 322 (71.2) | 108 (59.0) | 0.073 |
| | 否 | 217 (31.0) | 163 (28.8) | 54 (41.0) | |
| 吸烟[n (%) | 是 | 357 (56.6) | 267 (57.8) | 90 (51.2) | 0.265 |
| | 否 | 290 (43.4) | 218 (42.2) | 72 (48.8) | |
| HbA1c [%, n (%) | | 7.30 (1.68) | 7.25 (1.67) | 7.53 (1.74) | 0.238 |
| 胰岛素使用[n (%) | 是 | 180 (26.0) | 118 (23.7) | 64 (37.1) | 0.008 |
| | 否 | 467 (74.0) | 367 (76.3) | 100 (62.9) | |
| 糖尿病用药[n (%) | 不服药 | 92 (12.9) | 61 (11.4) | 31 (20.1) | <0.001 |
| | 其他降糖药 | 197 (27.8) | 128 (24.4) | 69 (43.6) | |
| | 二甲双胍 | 358 (59.3) | 296 (64.2) | 62 (36.3) | |

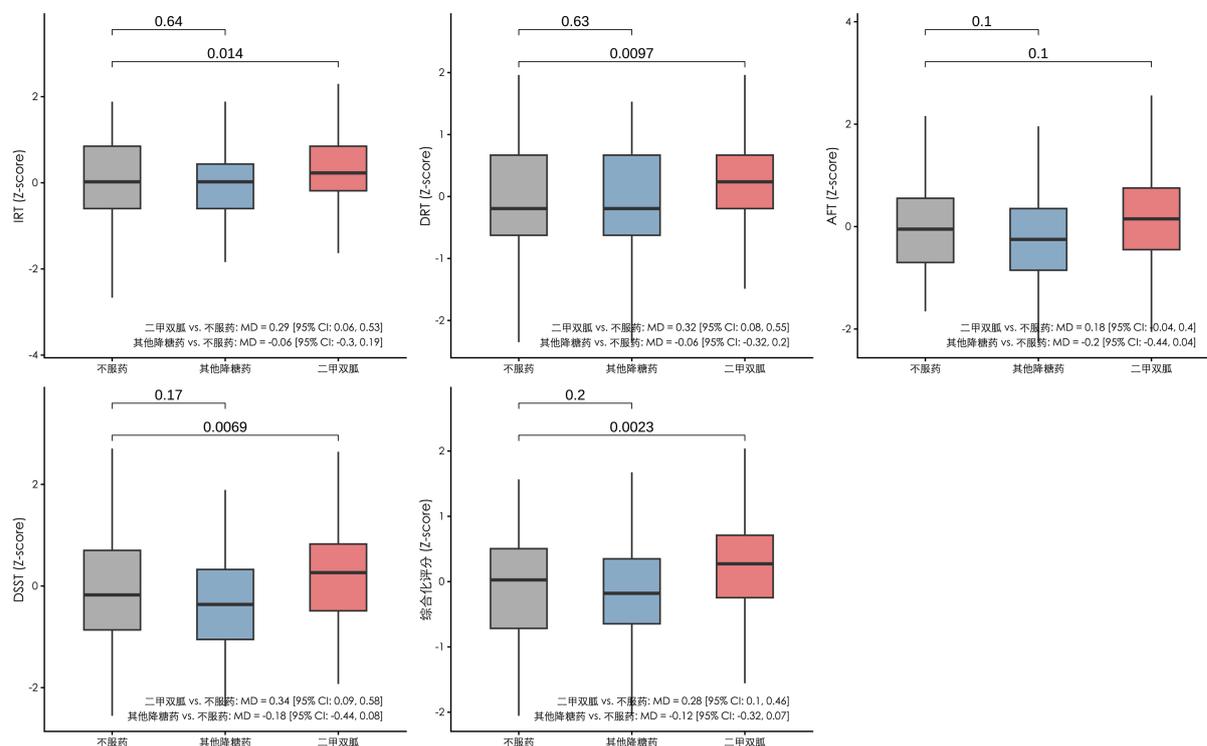


Figure 2. Differences in cognitive function among elderly patients with type 2 diabetes across various antidiabetic medication groups

图 2. 老年 2 型糖尿病患者在不同糖尿病用药组别认知功能的差异

3.3. 糖尿病用药对认知障碍风险的 Logistic 回归分析

如图 3 所示,在校正了人口学、社会经济、生活方式及疾病病程等多项混杂因素后,多因素回归模型进一步证实了二甲双胍的独立保护作用。相较于不服药组,使用二甲双胍可显著降低 71% 的即时回忆障碍风险($OR = 0.29$, 95% CI: 0.13~0.63)和 67% 的综合认知障碍风险($OR = 0.33$, 95% CI: 0.16~0.71)。其他降糖药组在各维度均无显著关联(所有 $P > 0.05$)。表 2 的针对综合认知障碍风险的交互作用分析进一步证实,这种关联性在不同年龄、病程、HbA1c、胰岛素使用等亚组间均保持一致($P_{interaction} > 0.05$),说明二甲双胍的认知保护效应具有广泛的适用性。

4. 讨论

本研究通过对 NHANES 大规模队列的深度挖掘,明确了二甲双胍在改善老年 T2DM 患者认知功能方面的积极作用。与不服药或使用其他降糖药物相比,二甲双胍在提升患者的记忆能力、执行功能及处理速度方面均展现出显著优势。

二甲双胍之所以能展现出这种神经保护特性,其药理机制可能是多维度的。首先,二甲双胍是 AMPK 信号通路的强效激动剂,这一作用在脑组织内可以促进神经元代谢稳态的修复,抑制神经炎症反应,并有助于降低阿尔茨海默病标志性病理产物 Tau 蛋白的磷酸化水平[15]-[17]。其次,二甲双胍通过改善全身胰岛素敏感性,间接优化了血脑屏障的通透性和脑灌注,这对于维持蛋白质结构的完整性和认知处理速度至关重要[8] [18]-[20]。

本研究发现其他降糖药组在 DSST 测试中表现较差,这可能与临床用药的选择偏倚有关。通常病程较长、病情较重的患者更倾向于使用二甲双胍以外的药物(如胰岛素或磺脲类),这类药物带来的潜在低血

糖风险已被证实是认知受损的强力诱因[21]。频繁的微小低血糖发作可能导致大脑额叶受损,从而表现为DSST评分的下降[22][23]。相比之下,二甲双胍具有极低的低血糖风险,这在老年群体中具有显著的临床优势。

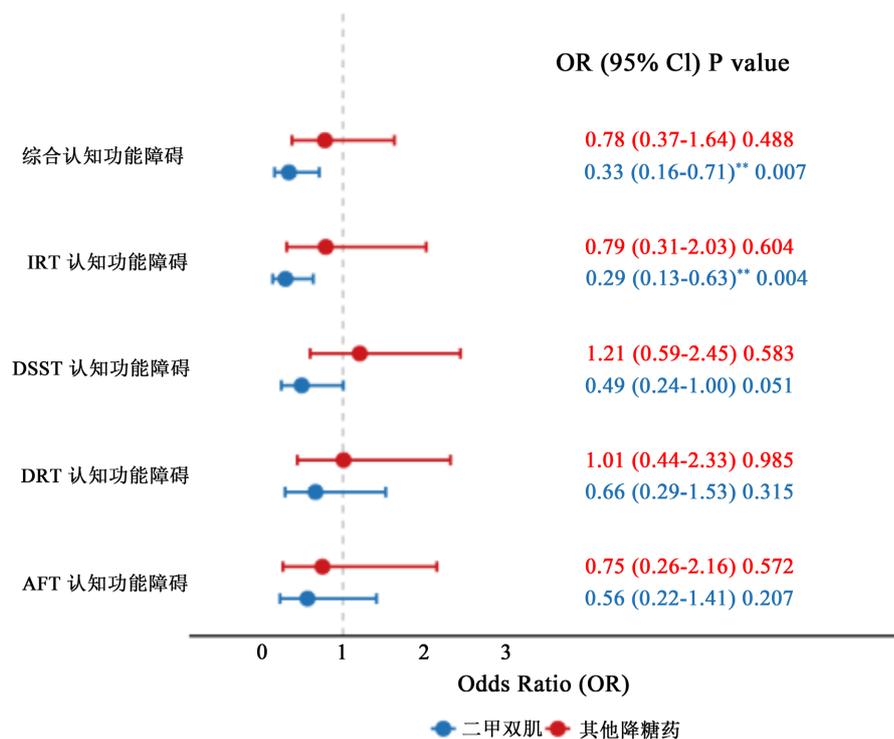


Figure 3. Logistic regression analysis of medication use in patients with diabetic dysglycemia and cognitive dysfunction across different dimensions

图 3. 糖尿病用药情况和不同维度认知功能障碍的 logistic 回归分析

Table 2. Interaction analysis

表 2. 交互分析

| 指标 | 交互 P 值 |
|-----------|--------|
| 年龄 | 0.15 |
| 性别 | 0.11 |
| 种族 | 0.84 |
| 受教育程度 | 0.90 |
| 家庭收入与贫困比率 | 0.18 |
| BMI | 0.74 |
| 饮酒 | 0.32 |
| 吸烟 | 0.62 |
| 糖尿病病程 | 0.63 |
| HbA1c | 0.15 |
| 胰岛素使用 | 0.29 |

本研究的优势在于采用了复杂的加权分析,使得结果能较好地推论至一般人群,并细致地考虑了从贫困比例到疾病病程等多种潜在混杂变量。然而,本研究仍存在以下局限:作为横断面研究,无法确立因果关系,也无法完全排除认知功能较差者因治疗调整而进入特定药物组的可能性。此外,不服药组可能包含部分未接受药物治疗的重症患者(此类患者临床上更易被漏诊或未治疗),这可能引入选择偏倚并影响结果的解释。未来需通过前瞻性队列或随机对照试验进一步验证本研究的发现。

5. 结论

综上所述,在60岁以上的老年2型糖尿病患者中,服用二甲双胍与更优的认知功能表现及更低的认知障碍风险独立相关。这一保护效应在语言记忆及综合执行能力上尤为突出。在临床糖尿病管理中,对于认知衰退高风险的老年群体,应在耐受前提下优先考虑以二甲双胍为基础的降糖方案,这不仅有助于血糖达标,更有助于维持患者的生命质量和自主生活能力。

参考文献

- [1] Mayeda, E.R., Whitmer, R.A. and Yaffe, K. (2015) Diabetes and Cognition. *Clinics in Geriatric Medicine*, **31**, 101-115. <https://doi.org/10.1016/j.cger.2014.08.021>
- [2] Dandona, P. (2004) Inflammation: The Link between Insulin Resistance, Obesity and Diabetes. *Trends in Immunology*, **25**, 4-7. <https://doi.org/10.1016/j.it.2003.10.013>
- [3] Gorelick, P.B., Scuteri, A., Black, S.E., DeCarli, C., Greenberg, S.M., Iadecola, C., et al. (2011) Vascular Contributions to Cognitive Impairment and Dementia: A Statement for Healthcare Professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke*, **42**, 2672-2713. <https://doi.org/10.1161/str.0b013e3182299496>
- [4] American Diabetes Association (2013) Standards of Medical Care in Diabetes—2014. *Diabetes Care*, **37**, S14-S80. <https://doi.org/10.2337/dc14-s014>
- [5] Craft, S., Cholerton, B. and Baker, L.D. (2012) Insulin and Alzheimer's Disease: Untangling the Web. *Journal of Alzheimer's Disease*, **33**, S263-S275. <https://doi.org/10.3233/jad-2012-129042>
- [6] Munshi, M.N. (2017) Cognitive Dysfunction in Older Adults with Diabetes: What a Clinician Needs to Know. *Diabetes Care*, **40**, 461-467. <https://doi.org/10.2337/dc16-1229>
- [7] Munshi, M., Grande, L., Hayes, M., Ayres, D., Suhl, E., Capelson, R., et al. (2006) Cognitive Dysfunction Is Associated with Poor Diabetes Control in Older Adults. *Diabetes Care*, **29**, 1794-1799. <https://doi.org/10.2337/dc06-0506>
- [8] Foretz, M., Guigas, B., Bertrand, L., Pollak, M. and Viollet, B. (2014) Metformin: From Mechanisms of Action to Therapies. *Cell Metabolism*, **20**, 953-966. <https://doi.org/10.1016/j.cmet.2014.09.018>
- [9] Ou, Z., Kong, X., Sun, X., He, X., Zhang, L., Gong, Z., et al. (2018) Metformin Treatment Prevents Amyloid Plaque Deposition and Memory Impairment in APP/PS1 Mice. *Brain, Behavior, and Immunity*, **69**, 351-363. <https://doi.org/10.1016/j.bbi.2017.12.009>
- [10] Chiang, M., Cheng, Y., Chen, S., Yen, C. and Huang, R. (2016) Metformin Activation of AMPK-Dependent Pathways Is Neuroprotective in Human Neural Stem Cells against Amyloid-Beta-Induced Mitochondrial Dysfunction. *Experimental Cell Research*, **347**, 322-331. <https://doi.org/10.1016/j.yexcr.2016.08.013>
- [11] Rena, G., Hardie, D.G. and Pearson, E.R. (2017) The Mechanisms of Action of Metformin. *Diabetologia*, **60**, 1577-1585. <https://doi.org/10.1007/s00125-017-4342-z>
- [12] 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>
- [13] Khattar, D., Khaliq, F., Vaney, N. and Madhu, S.V. (2016) Is Metformin-Induced Vitamin B12 Deficiency Responsible for Cognitive Decline in Type 2 Diabetes? *Indian Journal of Psychological Medicine*, **38**, 285-290. <https://doi.org/10.4103/0253-7176.185952>
- [14] NHANES Questionnaires. NHANES Questionnaires, Datasets, and Related Documentation. <https://www.cdc.gov/nchs/nhanes/continuousnhanes/default.aspx>
- [15] Barini, E., Antico, O., Zhao, Y., Asta, F., Tucci, V., Catelani, T., et al. (2016) Metformin Promotes Tau Aggregation and Exacerbates Abnormal Behavior in a Mouse Model of Tauopathy. *Molecular Neurodegeneration*, **11**, Article No. 16. <https://doi.org/10.1186/s13024-016-0082-7>

-
- [16] Salminen, A., Kaarniranta, K., Haapasalo, A., Soininen, H. and Hiltunen, M. (2011) AMP-Activated Protein Kinase: A Potential Player in Alzheimer's Disease. *Journal of Neurochemistry*, **118**, 460-474. <https://doi.org/10.1111/j.1471-4159.2011.07331.x>
- [17] Ning, P., Luo, A., Mu, X., Xu, Y. and Li, T. (2022) Exploring the Dual Character of Metformin in Alzheimer's Disease. *Neuropharmacology*, **207**, Article ID: 108966. <https://doi.org/10.1016/j.neuropharm.2022.108966>
- [18] He, Y., Li, Z., Shi, X., Ding, J. and Wang, X. (2023) Metformin Attenuates White Matter Injury and Cognitive Impairment Induced by Chronic Cerebral Hypoperfusion. *Journal of Cerebral Blood Flow & Metabolism*, **43**, 78-94. <https://doi.org/10.1177/0271678x231175189>
- [19] Liu, Y., Tang, G., Li, Y., Wang, Y., Chen, X., Gu, X., *et al.* (2014) Metformin Attenuates Blood-Brain Barrier Disruption in Mice Following Middle Cerebral Artery Occlusion. *Journal of Neuroinflammation*, **11**, Article No. 177. <https://doi.org/10.1186/s12974-014-0177-4>
- [20] Calkin, C., McClelland, C., Cairns, K., Kamintsky, L. and Friedman, A. (2021) Insulin Resistance and Blood-Brain Barrier Dysfunction Underlie Neuroprogression in Bipolar Disorder. *Frontiers in Psychiatry*, **12**, Article ID: 636174. <https://doi.org/10.3389/fpsy.2021.636174>
- [21] Whitmer, R.A. (2009) Hypoglycemic Episodes and Risk of Dementia in Older Patients with Type 2 Diabetes Mellitus. *JAMA*, **301**, 1565-1572. <https://doi.org/10.1001/jama.2009.460>
- [22] Graveling, A.J., Deary, I.J. and Frier, B.M. (2013) Acute Hypoglycemia Impairs Executive Cognitive Function in Adults with and without Type 1 Diabetes. *Diabetes Care*, **36**, 3240-3246. <https://doi.org/10.2337/dc13-0194>
- [23] MacLeod, K.M., Gold, A.E., Ebmeier, K.P., Hepburn, D.A., Deary, I.J., Goodwin, G.M., *et al.* (1996) The Effects of Acute Hypoglycemia on Relative Cerebral Blood Flow Distribution in Patients with Type I (Insulin-Dependent) Diabetes and Impaired Hypoglycemia Awareness. *Metabolism*, **45**, 974-980. [https://doi.org/10.1016/s0026-0495\(96\)90266-8](https://doi.org/10.1016/s0026-0495(96)90266-8)