



糖尿病与共患疾病

张任飞, 郭立新*

北京医院·国家老年医学中心内分泌科, 北京 100730

* 联系人, E-mail: glx1218@163.com

收稿日期: 2018-02-27; 接受日期: 2018-04-21; 网络版发表日期: 2018-07-13

摘要 随着糖尿病患者人群数量逐年增加, 糖尿病已经成为全球的重大公共卫生问题. 糖尿病并发症作为糖尿病防控的重点, 影响着患者预期寿命和生活质量, 近年来, 人们对糖尿病并发症的防治的认识有所提高. 糖尿病共患疾病是与糖尿病同时出现或先后发生的疾病, 糖尿病发生机制复杂, 与多种疾病和代谢异常相关, 糖尿病共患疾病因为可能与糖尿病存在相关的发病机制因此对糖尿病的治疗及并发症的发生具有重要影响. 对于糖尿病及其共患疾病的研究目前也逐渐引起学界的重视, 部分内分泌科医务工作者及糖尿病患者对之了解不够充分, 因此本文对糖尿病与共患疾病进行综述.

关键词 糖尿病, 共患疾病

1 糖尿病与牙周炎

牙周炎目前被认为是糖尿病的“第六大并发症”^[1]. 糖尿病患者牙周炎的患病率极高, 牙周炎患病率与研究人群的年龄、血糖控制水平、地区经济文化程度相关, 因此糖尿病患者牙周炎的患病率目前报道不一. 张健全等人^[2]对辽宁省5个地区的20~75岁289名2型糖尿病患者进行牙周检测, 发现牙周炎的患病率为97.7%. 笔者对北京地区20~80岁200名2型糖尿病患者进行牙周检测, 发现牙周炎的患病率为73%^[3]. 糖尿病是牙周炎的一个主要危险因素, 糖尿病人群与非糖尿病人群相比, 牙周炎的发生风险增加近3倍^[4]. 牙周炎对血糖控制也是一个负面的影响因素, 随访研究发现, 重度牙周炎导致较差的血糖控制.

因此, 糖尿病与牙周炎存在双向关系, 即糖尿病是

患牙周炎的危险因素, 同时牙周炎对血糖控制也是一个消极的影响因素. 糖尿病易于发生牙周炎的机制如下: (i) 血管病变和微血管病变. 糖尿病可使大、小血管发生损伤. 牙周炎时牙周组织会发生微血管形态、微血管血流和血管周围形态改变. 对糖尿病患者的牙龈组织研究发现, 微血管形态和功能的改变对糖尿病患者的牙周炎发生有重要作用. (ii) 炎性反应. 目前研究发现, 慢性炎性反应可能是T2DM和牙周炎之间的共同发病机制. 笔者对200名糖尿病合并牙周炎患者的血液样本进行检测, 发现糖尿病合并牙周炎患者外周血白细胞的NLRP3炎症小体(nod-like receptor family pyrin domain containing 3, NLRP3) mRNA表达及白介素-1 β (interleukin-1 β , IL-1 β)水平较健康人群、单纯牙周炎患者及单纯糖尿病患者均明显升高^[3]. 糖基化终末产物(advanced glycosylation end pro-

引用格式: 张任飞, 郭立新. 糖尿病与共患疾病. 中国科学: 生命科学, 2018, 48: 882-887

Zhang R F, Guo L X. Diabetes mellitus and its comorbidity (in Chinese). Sci Sin Vitae, 2018, 48: 882-887, doi: [10.1360/N052018-00037](https://doi.org/10.1360/N052018-00037)

ducts, AGEs)是单核巨噬细胞的趋化物质,能刺激吞噬细胞释放多种炎症因子,从而激活破骨细胞和胶原酶,导致骨和牙周组织破坏,近年来发现,AGEs与其细胞受体作用的加强是糖尿病患者牙周炎加重的发病机制之一。(iii) 白细胞功能缺陷.中性粒细胞是维护全身组织包括牙周组织健康的重要防御细胞,其数量和质量缺陷都与牙周组织的重度破坏有关。(iv) 病损愈合障碍.糖尿病病人容易出现病损愈合障碍,因为高血糖状态可抑制位于循环末端组织内的成纤维细胞和成骨细胞活性,使骨基质、胶原生成减少,造成牙周、四肢等部位的修复再生能力下降,同时还可激活胶原酶,引起胶原破坏,牙槽骨丧失,牙齿松动脱落^[4]。(v) 遗传因素.1型糖尿病患者牙周炎的发生与遗传相关.研究发现,1型糖尿病与人白细胞抗原(human leucocyte antigen HLA)中DR, DQ基因的不利组合有关,导致失控、过度的炎症反应.所以推测DR, DQ区基因的不利组合可能是1型糖尿病与重度牙周炎之间共同的遗传学基础,使两病常发于同一病人^[5]。

牙周炎对血糖控制也是一个消极影响因素. Iacopino^[6]在研究牙周炎对糖尿病的作用时发现,牙周袋内有害细菌可进入血液中,引起机体的炎症反应并激活某些炎症因子,如果这种状态长期存在,免疫炎症可损伤或破坏胰岛 β 细胞,从而引起或加重糖尿病。

对糖尿病合并牙周炎患者进行牙周炎治疗可以改善血糖控制水平.一项包括了5个研究的Meta分析包含485名糖尿病合并牙周炎的病人接受牙周炎治疗,在3~9个月的随访中,糖化血红蛋白(HbA_{1C})降低了0.4%^[7].提示重视糖尿病患者牙周炎的控制,以更好地控制糖尿病并发症,提高患者的生活质量。

但是,目前患者甚至内分泌科医生对糖尿病与牙周炎的关系仍不够重视.2011年,笔者进行了一项针对内分泌科医生及2型糖尿病患者对糖尿病与牙周炎关系的认知调查.调查人群选取了卫生部北京医院院2010年12月~2011年2月2型糖尿病患者199例,男95例,女104例.选取北京大学第一医院、北京大学第三医院、北京大学人民医院、卫生部北京医院、积水潭医院的内分泌科医生54名.方法以个人访谈和问卷的形式分别调查两组人群对糖尿病和牙周炎关系的认知情况和建议,以数据和访谈记录支持分析结果.结果2型糖尿病患者对口腔保健知识认知正确率在1.5%~40.2%,牙周炎关注组与未关注组在“牙周炎可能影响

血糖”、“改善牙周炎对预防糖尿病有效”的认知程度差异有统计学意义.85.9%的患者表示在被明确告知糖尿病和牙周炎关系后会主动关注该问题.内分泌科医生牙周炎关注率、询问率分别为13%和3.8%^[8].这说明2型糖尿病患者对糖尿病和牙周炎关系普遍缺乏认知,内分泌科医生也对此关注不足,医患双方应提高对糖尿病和牙周炎并存危害的认知,改进诊治策略与流程,以改善患者预后。

2 糖尿病与睡眠呼吸暂停综合征

睡眠呼吸暂停综合征(obstructive sleep apnea hypopnea syndrome, OSAHS)是指在睡眠中因上气道阻塞引起呼吸暂停,其特征表现为口鼻腔气流停止而胸腹呼吸尚存,是一种累及多系统并造成多器官损害的睡眠呼吸疾病,诊断标准是每夜7 h睡眠过程中呼吸暂停及低通气反复发作30次以上,或睡眠呼吸暂停低通气指数(AHI) ≥ 5 次/h,糖尿病患者中OSAHS的患病率显著高于一般人群.国外报道2型糖尿病患者合并OSAHS患病率大约是70% (54%~87%),国内研究显示住院2型糖尿病患者OSAHS的患病率在60%以上,诊断率小于1%^[9,10]。

OSAHS与肥胖、胰岛素抵抗、2型糖尿病(T2DM)相关,而T2DM可促进OSAHS的发生,尤其是存在自主神经病变的患者.笔者对136例住院2型糖尿病所进行的研究发现轻度OSAHS占31.62%,中重度OSAHS占17.95%.另外,在OSAHS患者中,间歇低氧或睡眠间断所导致的生理性应激可以直接加重胰岛素抵抗,引起血糖波动,促进糖尿病的发生^[11]. Otake等人^[12]对679例OSAHS患者及73例非OSAHS患者进行研究发现,OSAHS组糖尿病患病率远高于对照组(分别为25.9%, 8.2%, $P < 0.01$),重度OSAHS患者胰岛素抵抗较轻中度OSAHS患者和非OSAHS患者更为明显。

T2DM可促进OSAHS的发生,这种关联独立于肥胖之外,而OSAHS是糖尿病患者血糖紊乱的独立危险因素. OSAHS引起糖尿病患者胰岛素抵抗加重和血糖稳定性受损的机制尚不十分清楚,可能与下列因素有关:(i) 交感神经系统激活.通过增加糖原分解及诱导糖异生引发胰岛素抵抗. OSAHS均可增加交感神经活性.交感神经活性增加可能与夜间低氧有很大关系,而阻塞性呼吸暂停时反复的觉醒亦可增加其活性。

(ii) 低氧的直接影响. OSAHS发生时患者处于低氧状态, 致使部分丙酮酸未经氧化而还原成乳酸, 经肝脏转化为糖, 促使血糖升高. 睡眠片断和间歇低氧均可降低胰岛素敏感性, 加重胰岛素抵抗. (iii) 下丘脑-垂体-肾上腺功能失调. 低氧和睡眠结构紊乱所致, 引起糖皮质激素水平异常升高, 导致或加重胰岛素抵抗. (iv) 全身炎症反应. OSAHS患者炎性标记物升高, 通过抑制脂肪及肌肉组织对糖的摄取、增加对抗胰岛素的激素水平来影响糖代谢. (v) 脂肪细胞因子. 研究表明, OSAHS患者瘦素水平升高, 脂联素水平降低. 然而, 这种改变是否依赖于肥胖症, 或者OSAHS经过治疗是否会有所改善尚不确定, 因此无法证实它们之间的因果关系. (vi) 睡眠结构. 研究发现, 选择性抑制健康青年慢波睡眠不引起觉醒和低氧, 但可降低胰岛素敏感性, 导致胰岛素抵抗^[13]. 此外, OSAHS所致疲劳、嗜睡亦可引起机体活动减少, 增加糖尿病患病危险, 是OSAHS引起糖尿病的另一机制.

对于合并OSAHS的糖尿病患者而言, 治疗OSAHS可以改善糖尿病患者血糖控制水平. 持续气道正压通气(CPAP)是无解剖结构异常OSAHS患者的首选治疗方式. 国内外研究均显示, CPAP治疗显著改善OSAHS合并2型糖尿病患者的胰岛素抵抗, 显著降低空腹及餐后血糖, 改善血糖波动降低HbA1c^[14], 在血糖控制方面效果明显. 双水平气道正压通气及自动或智能化CPAP对合适患者也可考虑选用. 笔者对收入我院的36例OSAHS合并T2DM患者进行了至少30天、每晚至少4 h的CPAP治疗, 结果显示CPAP治疗后HbA1c水平 $((9.1 \pm 2.2)\%)$ 较前 $((7.1 \pm 1.0)\%)$ 显著降低 $(P < 0.001)$, FBG $((9.6 \pm 3.0) \text{ mmol/L})$ 较前 $((6.5 \pm 1.1) \text{ mmol/L})$ 显著降低 $(P < 0.001)$, 胰岛素抵抗指数(HOMA-IR)治疗后 (3.4 ± 1.9) 较前 (2.6 ± 2.0) 减低 $(P = 0.034)$, 差异有统计学意义^[11].

在临床工作中, 若发现某些2型糖尿病患者存在OSAHS的易感因素(如中老年人、肥胖、上气道解剖结构异常、白天嗜睡、夜间打鼾、睡眠呼吸暂停、夜尿增多), 则应积极进行OSAHS筛查及治疗, 同时积极控制血糖, 防止并发症的发生.

3 糖尿病与抑郁

抑郁症是一种常见的精神障碍, 医学上主要指一

种以情绪低落为主要特征的精神状态, 常伴有其他各种症状, 特别是焦虑、激越、无用感、自杀观念、意志减退、精神运动性迟缓及各种躯体症状等, 严重影响人们的身心健康及生活质量. 随着生物-心理-社会-医学模式逐渐被人们接受, 社会心理因素与躯体疾病的关系日益被重视, 糖尿病被认为是一种心身疾病, 其与抑郁症的相互影响也逐渐被大众认识. Li等人^[15]对18814名美国成人糖尿病患者进行统计, 其中抑郁症的患病率为8.3%~27.8%. Duan等人^[16]报道在新诊断的糖尿病患者中30%左右患过抑郁症, 为非糖尿病患者患病率的2倍. 国内报道的糖尿病患者抑郁症的患病率似乎更高. 刘彦君等人^[17]对106名2型糖尿病患者的调查发现, 其抑郁症的患病率为38.3%. 笔者曾对入住我院的200名糖尿病患者进行HAMD量表评分, 其中45%的患者患有轻度到重度的抑郁状态.

糖尿病患者容易发生抑郁症的机制如下: (i) 可能与神经内分泌因素有关. Lustman和Clouse^[18]研究表明, 高血糖可作为一种应激原激活下丘脑-垂体-甲状腺轴(HAP轴), 促进机体产生一系列应激反应: 糖皮质激素的增高可损伤海马、蓝斑等, 导致神经元丢失, 使海马发生器质性病变, 在临床表现为抑郁等消极情绪. (ii) 糖尿病患者长期严格的饮食控制、锻炼及治疗要求消耗大量精力, 此外经济因素如糖尿病及并发症对收入的影响、支出增加及社会支持减少等均可成为糖尿病人群中抑郁发生的有关因素.

有研究表明, 抑郁症是2型糖尿病发病的危险因素之一. 抑郁症患者常存在许多不健康的行为生活方式, 如饮食不规律、暴饮暴食、缺乏运动, 另外, 抑郁症会导致神经内分泌改变, 特别是下丘脑-垂体-肾上腺轴和中枢神经系统功能的改变, 进而引起氢化可的松和儿茶酚胺分泌增加、甘油三酯及胰岛素水平升高等变化^[19]. 这些都会增加其患糖尿病的危险性. 而且, 研究显示, 抗抑郁治疗可以改善合并抑郁症的糖尿病患者的临床结局^[20]. 由此可见, 焦虑抑郁性情感障碍可以影响糖尿病患者代谢控制及生活质量.

糖尿病与抑郁症共病率高, 两种疾病相互影响, 并严重影响患者生活治疗甚至促进疾病发展, 因此, 在临床工作中应积极关注糖尿病患者精神状况, 并及时给予治疗, 以达到更好的血糖控制、延缓并发症发生、提高生活治疗.

4 糖尿病与认知功能障碍

糖尿病可引起多种中枢神经系统病变, 糖尿病与认知功能异常逐渐引起人们的重视. 认知功能障碍泛指各种原因导致的不同程度的认知功能损害, 包括轻度认知功能损害至痴呆. 目前糖尿病与认知功能障碍的关系已得到证实: 糖尿病不仅是血管性痴呆(VaD)的高危因素, 同时可作为独立于血管性因素之外的危险因素增加阿尔茨海默病(AD)发生的风险. 流行病学资料显示, 糖尿病患者的认知功能障碍患病率及患病风险较无糖尿病人群明显增加. 一项前瞻性研究显示, 在随访1892名中年人的30年中, 有309人(16.3%)患痴呆, 其中糖尿病患者痴呆的发生率明显增高, 风险比达2.83^[21]. Cukierman等人^[22]总结糖尿病患者认知功能改变的文献后得出结论, 糖尿病患者发生认知功能改变较非糖尿病患者增加1.2~1.5倍, 发生痴呆的风险为1.6倍. 老年糖尿病患者发生认知障碍的风险较高. 一项研究对824名年龄>55岁的神职人员进行长达9年的观察, 在校正年龄、性别、教育程度后, 发现糖尿病患者AD的风险增加了65% (OR为1.65, 95% CI 1.10~2.47)^[23].

目前认为的糖尿病发生认知功能障碍的可能机制有以下3个方面: (i) 急性高血糖对认知功能的影响机制目前尚不清楚, 推测可能为急性血糖浓度的升高导致血浆胶体渗透压升高、酸中毒、电解质紊乱等, 从而使局部脑血流和脑神经元发生严重的失代偿, 影响神经传导速度及神经递质受体的功能; (ii) 慢性高血糖通过直接毒性作用, 对血液流变学的影响, 对血管内皮细胞的影响等直接或间接影响神经细胞或神经元而导致认知功能障碍; (iii) 低血糖也可引起认知功能障碍, 低血糖状态可影响大脑能量代谢, 使神经元坏死从而造成认知功能障碍. 高胰岛素血症或胰岛素缺乏, 糖基化终末产物、炎症介质的参与, 脂毒性等因素影响了糖尿病患者的认知功能.

有研究显示, T2DM患者工作记忆、注意力、执行功能、信息处理速度下降; 急性低血糖加速患者认知功能下降. 糖尿病性认知功能障碍重在预防. 有效控制血糖是防治糖尿病性认知功能障碍的基础^[24]. 有临床及动物研究表明应用胰岛素能改善认知功能并延缓脑部的形态学改变, 但不能逆转大脑的形态学改变. 用罗格列酮治疗的非糖尿病AD患者中, *ApoEε4*基因

阴性者认知功能有明显改善^[25], 但也有研究认为噻唑烷二酮类药物对认知功能的影响与其降糖作用有关. 降糖药物对糖尿病性认知功能障碍的确切作用还有待深入研究. 还有研究显示, 运动可以通过保护血-脑屏障的完整性, 减少大分子物质的浸润, 从而保护大脑的认知功能^[26].

总之, 糖尿病性认知功能障碍发病机制复杂, 其严重影响了患者的生活质量. 在糖尿病患者诊疗过程中对认知功能的影响不能忽视, 医务工作者应该实现真正有效的防治.

5 糖尿病与恶性肿瘤

研究发现, 糖尿病患者有更高的罹患肿瘤风险. Coughlin等人^[27]对467922名男性和588321名女性调查显示, 糖尿病患者罹患恶性肿瘤的风险较正常人群高, 而且糖尿病是直肠癌、胰腺癌、女性乳腺癌、男性肝癌和膀胱癌的独立危险因素. 另外, 合并糖尿病的癌症患者死亡率也普遍升高, 糖尿病患者所有癌症的死亡率是非糖尿病患者的1.41倍^[28].

糖尿病增加恶性肿瘤的患病风险, 机制可能有以下5个方面: (i) 目前已发现大多数肿瘤细胞胰岛素受体(insulin receptor, IR)和胰岛素样生长因子受体(insulin-like growth factor receptor, IGFR)表达上调, 且胰岛素受体A亚型可以介导由胰岛素刺激的有丝分裂, 引起肿瘤细胞的增殖和转移; (ii) 糖尿病诱导体内激素水平的改变, 影响与内分泌相关肿瘤的发生. 动物模型试验表明高胰岛素血症水平会刺激肿瘤的生长; (iii) 糖尿病患者体内存在细胞免疫调节功能紊乱, T淋巴细胞亚群比例失调. 免疫功能受损, 突变的细胞能逃逸宿主的免疫监视而存活, 突变细胞增生而诱发恶性肿瘤; (iv) 高血糖作用. 高血糖能促进表皮生长因子(epidermal growth factor, EGF)表达和表皮生长因子受体(epidermal growth factor receptor, EGFR)信号通路激活, 从而激活下游ras/raf/MEK/MAPK通路和PI3K通路, 促进细胞增殖; 同时, 高血糖能促进活性氧自由基(ROS)增多, 造成DNA破坏. 这两种途径可能是高血糖促进肿瘤发生发展的机制. 另一方面, 对于肿瘤细胞来说, 葡萄糖是唯一的能量来源, 长期高血糖可作为营养基促进肿瘤细胞的生长; (v) 慢性炎症和氧化应激: 糖

尿病患者的代谢异常会导致氧化应激增强, 并引起持续的促炎症状态, 这种状态会降低细胞抗氧化能力, 促使细胞向恶性转变. 高浓度的多种自由基和氧化剂会产生ROS, ROS能通过造成DNA损伤和激活癌基因(oncogene)的方式促进癌症产生.

2型糖尿病还可以影响恶性肿瘤的治疗与预后. 糖尿病人群的恶性肿瘤患病率较高, 且肿瘤分期较晚, 治疗效果较差, 预后不良.

糖尿病患者恶性肿瘤的患病率较正常人明显升

高, 同时糖尿病合并肿瘤的患者预后更差. 在临床工作中, 需重视糖尿病患者肿瘤的筛查, 应尽快制定相应的风险评估工具和有效的肿瘤预防策略, 争取早期诊断早期治疗.

综上所述, 糖尿病作为一种全身系统疾病与多种疾病存在密切关系, 临床工作中应拓宽诊断思路, 不仅对糖尿病及其并发症作出及时诊断还要密切观察有无共患疾病, 以便于早发现、早治疗, 提高患者的生活质量和生存周期.

参考文献

- 1 Lalla E, Papapanou P N. Diabetes mellitus and periodontitis: a tale of two common interrelated diseases. *Nat Rev Endocrinol*, 2011, 7: 738–748
- 2 张健全, 马丽, 潘亚萍, 等. 辽宁省2型糖尿病患者牙周状况调查研究. *中国实用口腔科杂志*, 2009, 7: 409–411
- 3 张任飞, 杨泓, 郭立新. Nod样受体蛋白3和白细胞介素1 β 在2型糖尿病合并慢性牙周炎中的作用. *中华糖尿病杂志*, 2017, 9: 509–514
- 4 Mealey B L, Ocampo G L. Diabetes mellitus and periodontal disease. *Periodontol* 2000, 2007, 44: 127–153
- 5 Aren G, Sepet E, Ozdemir D, et al. Periodontal health, salivary status, and metabolic control in children with type 1 diabetes mellitus. *J Periodontol*, 2003, 74: 1789–1795
- 6 Iacopino A M. Diabetic periodontitis: possible lipid induced defect in tissue repair through alteration of macrophage phenotype and function. *Oral Dis*, 1995, 1: 214–229
- 7 Teeuw W J, Gerdes V E A, Loos B G. Effect of periodontal treatment on glycemic control of diabetic patients: a systematic review and meta-analysis. *Diabetes Care*, 2010, 33: 421–427
- 8 刘洋, 吴梦, 郭立新, 等. 内分泌科医生及2型糖尿病患者对糖尿病与牙周炎关系的认知调查. *中国糖尿病杂志*, 2012, 20: 532–536
- 9 Zhang P, Zhang R, Zhao F, et al. The prevalence and characteristics of obstructive sleep apnea in hospitalized patients with type 2 diabetes in China. *J Sleep Res*, 2016, 25: 39–46
- 10 Zhang R, Guo X, Guo L, et al. Prevalence and associated factors of obstructive sleep apnea in hospitalized patients with type 2 diabetes in Beijing, China. *J Diabetes*, 2015, 7: 16–23
- 11 郭立新, 赵心, 潘琦, 等. 持续气道正压通气对合并阻塞性睡眠呼吸暂停低通气综合征的2型糖尿病患者糖代谢及糖皮质激素的影响. *中华糖尿病杂志*, 2010, 2: 97–100
- 12 Otake K, Sasanabe R, Hasegawa R, et al. Glucose intolerance in Japanese patients with obstructive sleep apnea. *Intern Med*, 2009, 48: 1863–1868
- 13 Tasali E, Leprouh R, Ehrmann D A, et al. Slow-wave sleep and the risk of type 2 diabetes in humans. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2008, 105: 1044–1049
- 14 Guo L X, Zhao X, Pan Q, et al. Effect of continuous positive airway pressure therapy on glycemic excursions and insulin sensitivity in patients with obstructive sleep apnea-hypopnea syndrome and type 2 diabetes. *Chin Med J*, 2015, 128: 2301–2306
- 15 Li C Y, Mokdad A H, Ford E S, et al. Prevalence of depression among US adults with diabetes-findings from the 2006 behavioral risk factor surveillance system. *Diabetes Care*, 2008, 31: 105–107
- 16 Duan X, Kang E, IAU C Y, et al. Development of neural stem cell in the adult brain. *Curr Opin Neurobiol*, 2008, 18: 108–115
- 17 刘彦君, 宋晓菲, 王莉, 等. 2型糖尿病患者抑郁症患病情况的调查. *中国糖尿病杂志*, 2004, 12: 123–125
- 18 Lustman P J, Clouse S R. Depression in diabetes patients: the relationship between mood and glycemic contr. *Diabetes Complicat*, 2005, 19: 113
- 19 Chiba M, Suzuki S, Hinokio Y, et al. Tyrosine hydroxylase gene microsatellite polymorphism associated with insulin resistance in depressive disorder. *Metabolism*, 2000, 49: 1145–1149
- 20 de Groot M, Crick K A, Long M, et al. Lifetime duration of depressive disorders in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care*, 2016, 39: 2174–2181

- 21 Schnaider Beeri M, Goldbourt U, Silverman J M, et al. Diabetes mellitus in midlife and the risk of dementia three decades later. *Neurology*, 2004, 63: 1902–1907
- 22 Cukierman T, Gerstein H C, Williamson J D. Cognitive decline and dementia in diabetes—systematic overview of prospective observational studies. *Diabetologia*, 2005, 48: 2460–2469
- 23 Arvanitakis Z, Wilson R S, Bienias J L, et al. Diabetes mellitus and risk of Alzheimer disease and decline in cognitive function. *Arch Neurol*, 2004, 61: 661–666
- 24 Nunley K A, Ibsano C, Ryan C M, et al. Clinically relevant cognitive impairment in middle-aged adults with childhood-onset type 1 diabetes. *Diabetes Care*, 2015, 38: 1768–1776
- 25 Risner M E, Saundem A M, Ahman J F, et al. Efficacy of rosiglitazone in a genetically defined population with mild-to-moderate Alzheimer's disease. *Pharmacogenomics J*, 2006, 6: 246–254
- 26 Ergul A, Elgebaly M M, Middlemore M L, et al. Increased hemorrhagic transformation and altered infarct size and localization after experimental stroke in a rat model type 2 diabetes. *BMC Neurol*, 2007, 7: 33
- 27 Coughlin S S, Calle E E, Teras L R, et al. Diabetes mellitus as a predictor of cancer mortality in a large cohort of US adults. *Am J Epidemiol*, 2004, 159: 1160–1167
- 28 Barone B B, Yeh H C, Snyder C F, et al. Long-term all-cause mortality in cancer patients with preexisting diabetes mellitus. *JAMA*, 2008, 300: 2754–2764

Diabetes mellitus and its comorbidity

ZHANG RenFei & GUO LiXin

Department of endocrinology of Beijing Hospital, the National Center for Geriatrics, Beijing 100730, China

The increase in the number of patients with diabetes has rendered diabetes a global public health concern. Diabetes-associated complications affect patients' expectancy and quality of life. Because diabetes prevention and control has become a key concern, many people have improved their understanding of the prevention and treatment of diabetes-related complications. Diabetes is associated with various diseases and metabolic abnormalities. Comorbidity in patients with diabetes can occur either concurrently with diabetes or later. Because comorbidities in diabetes possibly comprise diabetes pathogenesis, it might affect glycemic control and the occurrence of diabetes-related complications. However, this study aims to review diabetes and its related comorbidities owing to the inadequate understanding between endocrinologists and patients with diabetes.

diabetes mellitus, comorbidity

doi: [10.1360/N052018-00037](https://doi.org/10.1360/N052018-00037)