



Disturbi cognitivi e diabete

Federica Limongi, Marianna Noale, Paola Siviero, Gaetano Crepaldi, Stefania Maggi

Consiglio Nazionale delle Ricerche, Istituto di Neuroscienze, sezione di Padova – Invecchiamento

L'incremento della prevalenza del diabete (DM) rappresenta un importante problema di salute pubblica soprattutto per le numerose complicanze fisiche e psicologiche ad esso associate. È, infatti, ampiamente dimostrato che il DM, oltre alle oramai note complicanze fisiche, è un importante fattore di rischio per lo sviluppo di disturbi del tono dell'umore come depressione e ansia ma anche di disturbi del funzionamento cognitivo. Per quanto riguarda il funzionamento cognitivo nelle persone con DM, sono stati osservati sia deficit cognitivi specifici sia deterioramento cognitivo e demenza conclamata: la natura, l'entità e il decorso delle alterazioni cognitive differiscono nei due tipi di DM.

MESSAGGI CHIAVE

- Il diabete è una patologia complessa e fattori associati alla patologia, al suo trattamento, le complicanze a lungo termine e la comorbidità possono avere un impatto negativo a livello cerebrale.
- Gli effetti a lungo termine a livello cerebrale comprendono deficit cognitivi specifici, deterioramento cognitivo e demenza conclamata.
- L'età di esordio del diabete, il tipo di diabete, le complicanze e le comorbidità hanno un ruolo fondamentale nel determinare natura, entità e decorso delle alterazioni cognitive.

DIABETE MELLITO DI TIPO 1 E DEFICIT COGNITIVI

Da una meta-analisi di 33 studi riguardanti il funzionamento cognitivo nei pazienti con diabete di tipo 1 (DMT1), è emersa una importante e significativa associazione tra DMT1 e alterazioni cognitive. Il profilo cognitivo dei pazienti con DMT1 sembra essere caratterizzato non da un deterioramento cognitivo generale bensì da performance significativamente ridotte in domini cognitivi specifici quali l'intelligenza, la velocità di elaborazione delle in-

FAD ECM "il Diabete"

Questa rassegna fa parte di un percorso di **formazione a distanza** accreditato a livello nazionale e disponibile gratuitamente nell'aula virtuale della SID (<http://sidfad.accmed.org>).

Per partecipare al corso occorre:

1. Leggere la rassegna (disponibile anche on-line)
2. Registrarsi all'aula e iscriversi al corso "il Diabete"
3. Rispondere on-line al quiz di verifica e compilare il questionario di valutazione dell'evento FAD.

Una volta eseguito con successo il test di valutazione e compilato il questionario di valutazione dell'evento, sarà cura della Segreteria ECM della SID far pervenire l'attestato ECM del corso ai diretti interessati nei tempi e nelle modalità stabiliti dalla regolamentazione vigente.

Per ulteriori informazioni: <http://sidfad.accmed.org>

formazioni, l'efficienza psicomotoria, l'attenzione visiva e sostenuta, la flessibilità cognitiva e la percezione visiva. La memoria e la capacità di apprendimento risultano invece preservate. I pazienti con DM1, rispetto ai soggetti di controllo non diabetici, sembrano essere meno capaci di utilizzare e adattare le conoscenze già acquisite alle situazioni nuove. I deficit cognitivi osservati, anche se di modesta entità, possono influenzare negativamente la capacità di gestire in modo autonomo le attività quotidiane e, di conseguenza, la qualità della vita dei pazienti con DM1. La performance cognitiva deficitaria osservata nei pazienti con DM1 è risultata associata a complicanze microvascolari (retinopatia) e complicanze neurologiche (1).

Poiché nel DM1 (insulino-dipendente) i pazienti possono essere soggetti a fluttuazioni della glicemia nell'arco della giornata, si è ipotizzato che l'esposizione a ripetuti episodi di grave ipoglicemia possa almeno in parte spiegare la presenza di questi deficit cognitivi. A questo riguardo i dati sono però contrastanti: una meta-analisi (1), due studi longitudinali, il Diabetes Control and Complications Trial (2-3) e lo Stockholm Diabetes Intervention Study (4), e uno studio trasversale di Ferguson (5) non hanno trovato alcuna associazione tra esposizione a ripetuti episodi di grave ipoglicemia e declino cognitivo. Altri studi invece hanno osservato l'esistenza di una associazione tra esposizione a ripetuti episodi di grave ipoglicemia e alterazioni cognitive (6-8).

Altri fattori patogenetici che potrebbero essere coinvolti nel determinare la presenza di deficit cognitivi nel DM1 sono l'iperglicemia e la produzione di prodotti terminali di glicosilazione avanzata, che comportano danni vascolari e danni a carico della funzione endoteliale, reazione infiammatoria e deposizione di amiloide. L'iperglicemia può inoltre influenzare il flusso cerebrale, la funzione dei neurotrasmettitori e l'apporto nutritivo al cervello, inducendo quindi una neuropatia cerebrale. Il danno cognitivo quindi, può essere conseguente a ictus o attacchi ischemici transitori più frequenti e con outcome peggiori nella popolazione diabetica (9).

MESSAGGI CHIAVE

- Il profilo cognitivo dei pazienti con DM1 è caratterizzato da deficit cognitivi specifici a carico dell'intelligenza, della velocità di elaborazione delle informazioni, dell'efficienza psicomotoria, dell'attenzione visiva e sostenuta, della fles-

sibilità cognitiva e della percezione visiva. La memoria e la capacità di apprendimento risultano invece preservate.

- Le complicanze microvascolari (la retinopatia) e le complicanze neurologiche sembrano avere un ruolo certo nella prestazione cognitiva deficitaria dei pazienti con DM1 mentre i risultati relativi all'esposizione a ripetuti episodi di ipoglicemia sono ancora pochi e contraddittori.

DIABETE MELLITO DI TIPO 2, DEFICIT COGNITIVI E DEMENZA

Secondo uno studio recente nel 2030 la prevalenza del diabete mellito di tipo 2 (DM2) aumenterà del 42%, rispetto alle stime del 2011 con particolare riferimento alle persone di età superiore ai 60 anni, fascia di età in cui aumenta contemporaneamente il rischio di sviluppare deterioramento cognitivo o demenza (10). Si assisterà, di conseguenza, ad un significativo incremento del numero di persone anziane affette sia da DM2 che da deterioramento cognitivo o demenza. Se negli ultimi anni sono stati fatti importanti progressi negli interventi per la prevenzione e il trattamento delle complicanze micro e macro vascolari classiche del diabete, adesso ci troviamo ad affrontare complicanze come i deficit cognitivi e la demenza per le quali non esistono ancora strategie di trattamento. La sfida futura sarà quindi trovare modalità di trattamento del DM2 che siano anche efficaci nella protezione del funzionamento cognitivo nel paziente anziano (11). I numerosi studi longitudinali svolti fino ad ora hanno fornito importanti informazioni non solo sull'impatto del DM2 sul funzionamento cognitivo ma anche sulla direzione della relazione casuale tra queste due patologie. Una review del 2010 di studi trasversali e longitudinali ha individuato nei pazienti con DM2 due tipologie di alterazioni cognitive differenti per età di esordio, gravità e decorso (12).

La prima tipologia di alterazioni, rilevata nei pazienti con DM2 senza demenza e di tutte le fasce di età, è rappresentata da deficit cognitivi di grado lieve-moderato a carico della memoria verbale, della velocità di elaborazione delle informazioni, dell'attenzione e delle funzioni esecutive. I deficit cognitivi di grado lieve-moderato esordiscono nella cosiddetta fase "prediabetica" e hanno una progressione lenta e modesta nel corso del tempo. I deficit cognitivi sono emersi dall'analisi e dal confronto di tre studi che hanno valutato il funzionamento cognitivo in

pazienti con DMT2 utilizzando la stessa batteria di test neuropsicologici: l'Addition Study (13), l'UDES Study (14) e l'Hoorn Study (15).

La seconda tipologia di alterazioni, osservata nei pazienti con DMT2 di età più avanzata (>70 anni), è rappresentata da deficit cognitivi gravi, dal rapido decorso e da un'elevata incidenza di demenza (Fig. 1).

Secondo gli autori della review i due tipi di deficit cognitivi rifletterebbero processi distinti caratterizzati da fattori di rischio e eziologia differenti e richiederebbero, di conseguenza, strategie di trattamento diverse.

Diversi studi longitudinali hanno dimostrato che, rispetto alla popolazione generale, le persone con DMT2 hanno un rischio tra 1,5 e 2,5 volte superiore di sviluppare demenza (16-18). Una recente meta-analisi quantitativa di 19 studi longitudinali ha indagato l'associazione tra diabete e demenza, analizzando nello specifico la relazione con la Malattia di Alzheimer (MA), la Demenza Vascolare (DV), demenza di altra tipologia e il deterioramento cognitivo lieve. La meta-analisi, che ha confrontato i dati di 6184 soggetti con diabete con quelli di 38.530

soggetti senza diabete, tutti senza demenza o deterioramento cognitivo lieve alla valutazione basale, conferma il ruolo del diabete come fattore di rischio per lo sviluppo di MA, DV, demenza di altra tipologia e deterioramento cognitivo lieve. Rispetto ai soggetti senza diabete le persone con diabete hanno un rischio più che raddoppiato di sviluppare DV, un rischio relativo (RR) di sviluppare MA, demenza di altra tipologia e deterioramento cognitivo lieve pari rispettivamente a 1,46, 1,51 e 1,22 (Tab. 1).

Il rischio di sviluppare MA è stato calcolato su 16 studi comprendenti 5706 soggetti con diabete e 36.191 senza diabete; il rischio di sviluppare DV è stato calcolato su 10 studi comprendenti 3519 soggetti con diabete e 23.026 soggetti senza diabete; il rischio di sviluppare una demenza di altra tipologia è stato calcolato su 11 studi comprendenti 5247 soggetti con diabete e 32.900 senza diabete; per finire, il rischio di deterioramento cognitivo lieve è stato calcolato solo su 2 studi comprendenti 393 soggetti con diabete e 2091 senza diabete. Come sottolineato dagli stessi autori, sono ancora pochi i dati relativi alla relazione tra diabete e ad altre forme di demenza, come ad

Figura 1 ◆ Rappresentazione grafica delle due diverse tipologie di alterazioni cognitive osservate nei pazienti con DMT2

Nei pazienti con DMT2 dai 50 agli 80 anni, rispetto ai soggetti di controllo (CON), sono stati rilevati deficit cognitivi di grado lieve-moderato, rappresentati in figura da un piccolo spostamento tra le due curve Gaussiane (freccia tratteggiata). Nei pazienti con DMT2, in modo particolare in quelli di età superiore ai 70 anni, sono stati osservati deficit cognitivi gravi rappresentati in figura dalle aree ombreggiate presenti sotto la curva Gaussiana. In aggiunta alle alterazioni cognitive gravi, nei pazienti con DMT2, in modo particolare in quelli di età superiore ai 70 anni, è stata rilevata un'elevata incidenza di demenza, rappresentata in figura dalle icone umane: le icone colorate di nero rappresentano l'incidenza di demenza in base all'età nella popolazione generale, mentre le icone vuote rappresentano l'incidenza di demenza aggiunta attribuibile al DMT2.

Mod. da (12)

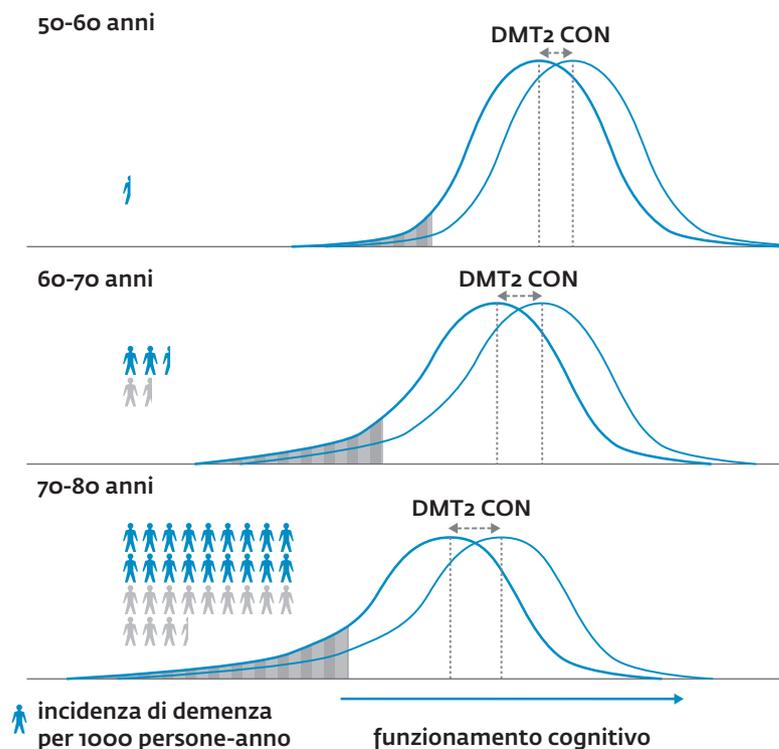


Tabella 1 ♦ **RR di sviluppare MA, DV, demenza di altra tipologia e deterioramento cognitivo lieve nei soggetti con diabete rispetto ai soggetti senza diabete. Mod. da (19)**

	ETEROGENEITÀ DEL TEST			EFFETTI CASUALI		EFFETTI FISSI	
	CHI	D.F	P	RR	95% IC	RR	95% IC
RISCHIO DI DV	6,3	9	0,71	2,49	2,09-2,97	2,48	2,08-2,96
RISCHIO DI MA	47,3	15	<0,0001	1,46	1,20-1,77	1,54	1,40-1,70
RISCHIO DI DEMENZA DI ALTRA TIPOLOGIA	28,9	10	0,001	1,51	1,31-1,74	1,54	1,41-1,67
RISCHIO DI DETERIORAMENTO COGNITIVO LIEVE	0,1	1	0,76	1,22	1,0-1,45	1,21	1,02-1,45

esempio, la malattia di Parkinson e la demenza a Corpi di Lewy, così come quelli relativi al deterioramento cognitivo lieve (19).

Un'altra evidenza del ruolo del DMT2 come fattore di rischio di declino cognitivo negli anziani viene dall'Italian Longitudinal Study on Aging (ILSA), studio longitudinale condotto su 5632 soggetti di età compresa tra i 65 e gli 84 anni, con una valutazione basale (1992) e due follow-up (1996, 2000) (20).

Dalle analisi emerge come primo dato che nella popolazione anziana italiana, con un tasso di prevalenza del diabete intorno al 13%, le complicanze e la disabilità cognitiva ad esso associate, sono elevate. Per quanto riguarda l'associazione tra DMT2 e deficit cognitivi, non sono stati osservati punteggi medi significativamente differenti nei maschi con diabete rispetto a quelli senza diabete nelle prove che valutano lo stato cognitivo globale e la memoria a lungo termine verbale; sono emerse, invece, differenze significative tra i due gruppi per quanto riguarda l'attenzione selettiva visiva. Nelle femmine, al contrario, la presenza di diabete è risultata associata a punteggi medi più bassi nelle prove che valutano lo stato cognitivo globale, la memoria a lungo termine e l'attenzione selettiva visiva. Dalle analisi emerge, inoltre, che nei soggetti con elevati valori di emoglobina glicata, indipendentemente dalla diagnosi di diabete, vi è un rischio di alterazione dello stato cognitivo globale (misurato con il Mini Mental State Examination) superiore del 70% nelle donne e del 60% negli uomini (21).

I dati presenti in letteratura riguardanti l'effetto del controllo glicemico sulle prestazioni cognitive sono controversi: alcuni studi riportano che nei soggetti con DMT2

ad elevati livelli di emoglobina glicata corrisponde una performance peggiore nelle prove neuropsicologiche (22-23) mentre in altri lavori questa relazione non viene confermata (24-25).

MESSAGGI CHIAVE

- Nei pazienti con DMT2 sono state osservate due diverse tipologie di alterazioni cognitive: deficit cognitivi di grado lieve-moderato a carico della memoria verbale, della velocità di elaborazione delle informazioni, dell'attenzione e delle funzioni esecutive, e deficit cognitivi gravi e elevata incidenza di demenza.
- Questi due tipi di deficit cognitivi rifletterebero processi distinti caratterizzati da fattori di rischio e eziologia differenti.
- I pazienti con DMT2 hanno un rischio tra 1,5 e 2,5 volte superiore di sviluppare demenza.

MECCANISMI IMPLICATI NELLA RELAZIONE TRA DMT2, DEFICIT COGNITIVI E DEMENZA

Sono diversi i meccanismi fisiopatologici attraverso i quali il diabete potrebbe influenzare l'esordio e la progressione delle diverse patologie associate a demenza. Alcuni di questi sono comuni sia alla MA che alla DV, così come al processo di invecchiamento. La Figura 2 propone uno schema dei possibili meccanismi che collegano il diabete e i fattori di rischio ad esso associati, alla demenza e ai cambiamenti cerebrali correlati all'invecchiamento (26). Lo schema riprende e integra un modello precedentemente proposto da Biessels e colleghi (27). La fisiopatologia del

DMT2 è il risultato di una complessa interazione tra alterazioni di tipo metabolico, endocrino e vascolare, molte delle quali sono a loro volta implicate nella fisiopatologia della DV e della MA, indipendentemente dal DMT2. In alcune persone con diabete può essere predominante il danno vascolare che porta a sviluppare una forma di demenza classificabile a livello clinico come “DV pura”; in altri pazienti sono, invece, predominanti i meccanismi associati alla formazione delle placche beta amiloidi che porteranno a sviluppare un quadro clinico classificabile come “MA pura”. La maggior parte dei pazienti presenta, invece, un quadro clinico intermedio tra queste due forme di demenza classificabile come “misto”. È, infatti, oramai risaputo che il cervello delle persone con demenza, soprattutto in età avanzata, mostra frequentemente un quadro clinico misto di patologie riconducibili sia alla MA che alla DV.

Come sintetizzato dalla Figura 2, la malattia vascolare, le alterazioni nel metabolismo dell'insulina, del glucosio e dell'amiloide, potrebbero essere alcuni tra i fattori più importanti nell'associazione tra diabete e demenza.

- **Patologia cerebrovascolare ischemica:** l'ictus e la co-morbidità vascolare contribuiscono in maniera determinante al rischio di sviluppare demenza nelle persone con diabete. Il diabete è un noto fattore di rischio per l'ictus, rischio che però non è attribuibile esclusivamente al diabete, ma anche ai fattori di rischio per la malattia vascolare. Il DMT2 si sviluppa in un contesto di associazione di fattori di rischio vascolari quali l'obesità, l'insulino-resistenza, la dislipidemia aterogenica, l'ipertensione, stati pro trombotici e pro-infiammatori. Alcuni di questi fattori, che nel loro insieme costituiscono la sindrome metabolica, potrebbero essere fattori predittivi di malattia cerebrovascolare, di ictus ischemico, di declino cognitivo accelerato e demenza.
- **Tossicità del glucosio:** l'esposizione cronica all'iperglicemia nel diabete potrebbe portare ad anomalie nei capillari cerebrali, così come ad ispessimento della membrana basale. Queste alterazioni a livello microvascolare potrebbero a loro volta favorire lo sviluppo di ischemia cerebrale. Diverse evidenze suggeriscono il ruolo fondamentale degli effetti tossici dell'iperglicemia nel determinare alterazioni funzionali e strutturali lentamente progressive a livello cerebrale, comprese quindi le alterazioni di tipo cognitivo osservate

nelle persone con DMT2. Gli effetti tossici dell'iperglicemia vengono mediati da un incremento del flusso di glucosio, da alterazioni della trasduzione del segnale intracellulare, da disturbi del rapporto di formazione/rimozione dei radicali liberi, e dalla glicazione avanzata di proteine funzionali e strutturali. Questi processi possono influenzare il tessuto cerebrale in modo diretto, ma potrebbero anche determinare alterazioni a livello microvascolare. Il diabete potrebbe quindi provocare alterazioni microvascolari più generalizzate e diffuse nel cervello, causando microinfarti, portando ad atrofia generalizzata e a cambiamenti della sostanza bianca. Questi effetti sul funzionamento cognitivo e sulla struttura cerebrale mediati dal glucosio potrebbero essere definiti come “invecchiamento cerebrale accelerato”. Molti dei meccanismi che mediano gli effetti tossici dell'iperglicemia, come lo stress ossidativo, l'accumulo dei prodotti finali della glicazione avanzata e le patologie microvascolari, sono infatti anche implicati nel processo di invecchiamento cerebrale.

- **Alterazioni del metabolismo dell'insulina e del metabolismo amiloide:** l'insulino-resistenza, almeno nelle fasi precoci del DMT2, è associata a iperinsulinemia compensatoria che numerosi studi hanno identificato come fattore di rischio per il declino cognitivo e la demenza. Questa associazione potrebbe essere almeno in parte mediata dalla patologia vascolare, poiché l'insulina ha un effetto vasoattivo. L'insulina potrebbe, inoltre, agire direttamente sul cervello: è, infatti, trasportata attivamente attraverso la barriera emato-encefalica e viene prodotta anche a livello locale nel cervello dove è associata all'apprendimento e alla memoria. I recettori dell'insulina sono distribuiti su tutto il cervello, in modo particolare a livello dell'ippocampo e della corteccia. L'invecchiamento è associato a cambiamenti nei livelli di insulina e dei suoi recettori nel cervello, cambiamenti che potrebbero essere ancora più accentuati nei pazienti con MA. Le alterazioni nell'omeostasi dell'insulina e del glucosio potrebbero, inoltre, influenzare il metabolismo amiloide sia modificando l'insulina cerebrale e i suoi recettori sia attraverso la formazione dei prodotti terminali della glicazione avanzata.

Studi condotti su topi geneticamente modificati hanno dimostrato che l'attivazione prolungata ed esagerata dei recettori dell'insulina in determinate aree del cervello,

può alterarne alcune funzioni. Gli stessi studi hanno, inoltre, dimostrato che la resistenza neuronale all'insulina può interagire con altri fattori di rischio nel determinare l'insorgenza della MA (28).

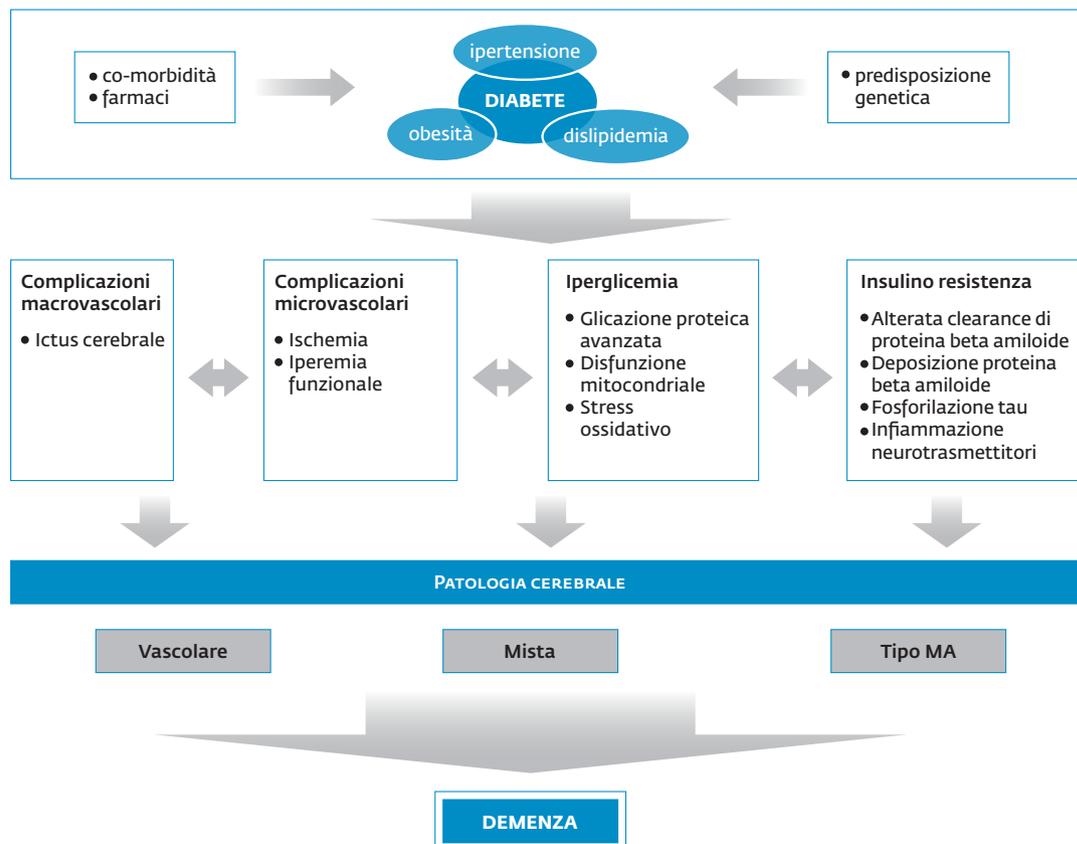
Quello che ancora non conosciamo è quale di tutti questi meccanismi fisiopatologici abbia un ruolo determinante nella relazione tra diabete e demenza (27).

E SE L'ALZHEIMER FOSSE UNA FORMA DI DIABETE MELLITO? IL DIABETE DI TIPO 3

Il termine diabete mellito di tipo 3 (DMT₃) è stato coniato per la prima volta nel 2005 da un team di ricercatori americani dopo la scoperta che esiste un'insulino-resistenza anche nel cervello (29). La constatazione che un deficit nell'utilizzo del glucosio a livello cerebrale e nel metabolismo energetico rappresentano alterazioni molto precoci che precedono o accompagnano le fasi iniziali del dete-

rioramento cognitivo, ha portato i ricercatori ad ipotizzare che la compromissione del segnale dell'insulina svolga un ruolo importante nella patogenesi della MA. La MA sarebbe quindi una forma di diabete mellito, chiamata DMT₃, che colpirebbe in maniera progressiva e selettiva il cervello. Le conferme di questa ipotesi arriverebbero dall'analisi post mortem dei cervelli di persone con documentata MA, da modelli animali sperimentali, da esperimenti in vitro e dalla dimostrazione che le persone con DMT₂ hanno una maggiore probabilità di sviluppare MA. Secondo questa ipotesi, la MA sarebbe quindi una malattia neuroendocrina progressiva causata da deficit selettivi dei meccanismi di segnale dell'insulina e dei fattori di crescita insulino-simile, con carenze di insulina a livello cerebrale e di produzione dei fattori di crescita insulino-simile. Il DMT₂ da solo non sarebbe in grado di causare lo sviluppo della MA ma potrebbe agire come co-fattore nella patogenesi o progressione della demenza. Il DMT₃,

Figura 2 ♦ Meccanismi potenzialmente implicati nell'associazione tra diabete e demenza. Mod. da (26)



così come il DMT2, è caratterizzato da una significativa attivazione dei mediatori dell'infiammazione, da stress ossidativo, da danno al DNA e da disfunzione mitocondriale, tutti fattori che contribuiscono ad una cascata degenerativa che a sua volta andrebbe ad esacerbare l'insulino-resistenza (30).

La MA e il DMT2 riconoscono diversi tratti comuni, quali l'aumentata prevalenza con l'età, una predisposizione genetica e caratteristiche patogenetiche comuni quali l'accumulo di amiloide nelle isole pancreatiche dei pazienti con DTM2 e nel cervello dei pazienti con MA (31).

Alla luce di queste importanti scoperte, risulta quindi fondamentale sviluppare nuovi approcci diagnostici e terapeutici della MA che prendano in considerazione il ruolo fondamentale svolto dai deficit del metabolismo energetico, dall'incremento dello stress ossidativo, dall'infiammazione, dall'insulino-resistenza, dalla carenza di insulina e dei fattori di crescita insulino-simili (32).

BIBLIOGRAFIA

- Brands AM, Biessels GJ, de Haan EH, et al. The effects of type 1 diabetes on cognitive performance: a meta-analysis. *Diabetes Care* 28(3): 726-735, 2005.
- The DCCT Research Group. Effects of intensive diabetes therapy on neuropsychological function in adults in the Diabetes Control and Complications Trial. *Ann Intern Med.* 124: 379-388, 1996.
- Austin EJ, Deary IJ. Effects of repeated hypoglycaemia on cognitive function: a psychometrically validated re-analysis of the Diabetes Control and Complications Trial data. *Diabetes Care* 22: 1273-1277, 1999.
- Reichard P, Britz A, Rosenqvist U, et al. Complications in IDDM are caused by elevated blood glucose level: the Stockholm Diabetes Intervention Study (SDIS) at 10-years follow-up. *Diabetologia* 39: 1483-1488, 1996.
- Ferguson SC, Blane A, Perros P, et al. Cognitive ability and brain structure in type 1 diabetes: relation to microangiopathy and preceding severe hypoglycemia. *Diabetes* 52(1): 149-156, 2003.
- Deary IJ, Crawford JR, Hepburn DA, et al. Severe hypoglycemia and intelligence in adult patients with insulin-treated diabetes. *Diabetes* 42: 341-344, 1993.
- Wredling R, Levander S, Adamson U, et al. Permanent neuropsychological impairment after recurrent episodes of severe hypoglycaemia in man. *Diabetologia* 33: 152-157, 1990.
- Lincoln NB, Faleiro RM, Kelly C, et al. Effect of long-term glycemic control on cognitive function. *Diabetes Care* 19: 656-658, 1996.
- Biessels GJ. Cerebral complications of diabetes: clinical findings and pathogenetic mechanism. *The Netherlands Journal of Medicine* 54: 35-45, 1999.
- Whiting DR, Guariguata L, Weil C, et al. IDF diabetes atlas: global estimates of the prevalence of diabetes for 2011 and 2030. *Diabetes Res Clin Pract* 94(3): 311-321, 2011.
- Umegaki H, Hayashi T, Nomura H, et al. Cognitive dysfunction: an emerging concept of a new diabetic complication in the elderly. *Geriatr Gerontol Int* 13(1): 28-34, 2013.
- Reijmer YD, van den Berg E, Ruis C, et al. Cognitive dysfunction in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Metab Res Rev* 26: 507-519, 2010.
- Ruis C, Biessels GJ, Gorter KJ, et al. Cognition in the early stage of type 2 diabetes. *Diabetes Care* 32: 1261-1265, 2009.
- Brands AMA, van den Berg E, Manschot SM, et al. A detailed profile of cognitive dysfunction and its relation to psychological distress in patients with type 2 diabetes mellitus. *J Int Neuropsychol Soc* 13: 288-297, 2007.
- van den Berg E, Dekker JM, Nijpels G, et al. Cognitive functioning in elderly persons with type 2 diabetes and metabolic syndrome: the Hoorn study. *Dement Geriatr Cogn Disord* 26: 261-269, 2008.
- Cukierman T, Gerstein HC, Williamson J.D. Cognitive decline and dementia in diabetes-systematic overview of prospective observational studies. *Diabetologia* 48: 2460-2469G, 2005.
- Biessels J, Staekenborg S, Brunner E, et al. Risk of dementia in diabetes mellitus: a systematic review *Lancet Neurol* 5: 64-74, 2006.
- Strachan MW, Reynolds RM, Marioni RE, et al. Cognitive function, dementia and type 2 diabetes mellitus in the elderly. *Nat Rev Endocrinol* 7: 108-114, 2011.
- Cheng G, Huang C, Deng H, et al. Diabetes as a risk factor for dementia and mild cognitive impairment: a meta-analysis of longitudinal studies. *Intern Med J* 42(5): 484-491, 2012.
- Maggi S, Zucchetto M, Grigoletto F, et al. for the ILSA group. The Italian Longitudinal Study on Aging (ILSA): design and methods. *Aging (Milano)* 6(6): 464-473, 1996.

21. Maggi S, Limongi F, Noale M, et al. ILSA Study Group. Diabetes as a risk factor for cognitive decline in older patients. *Dement Geriatr Cogn Disord* 27(1): 24-33, 2009.
22. Reaven G, Thompson L, Nahum D, et al. Relationship between hyperglycemia and cognitive function in older NIDDM patients. *Diabetes Care* 13: 16-21, 1990.
23. Perlmutter L, Hakami M, Harrington C, et al. Decreased cognitive function in aging non-insulin-dependent-diabetic patients. *Am J Med* 77: 1043-1048, 1984.
24. Worrall GJ, Chaulk PC, Moulton N. Cognitive function and glycosylated hemoglobin in older patients with type II diabetes. *Journal of Diabetes and Its Complications* 10: 320-324, 1996.
25. Hewer W, Mussel M, Rist F, et al. Short-term effect of improved glycemic control on cognitive function in patients with type 2 diabetes. *Gerontology* 49: 86-92, 2003.
26. Exalto LG, Whitmer RA, Kappele LJ, et al. An update on type 2 diabetes, vascular dementia and Alzheimer's disease. *Exp Gerontol* 47(11): 858-864, 2012.
27. Biessels GJ, Staekenborg S, Brunner E, et al. Risk of dementia in diabetes mellitus: a systematic review. *Lancet Neurol* 5(1): 64-74, 2006.
28. Kahn RC, Suzuki R. Insulin Action in the Brain and the Pathogenesis of Alzheimer's Disease. In: *Diabetes, Insulin and Alzheimer's Disease. Research and Perspectives in Alzheimer's Disease* Ed. S. Craft and Y. Christen, pp. 1-20, 2010.
29. Steen E, Terry BM, Rivera EJ, et al. Impaired insulin and insulin-like growth factor expression and signaling mechanisms in Alzheimer's disease - is this type 3 diabetes? *J Alzheimers Dis* 7(1): 63-80, 2005.
30. de la Monte SM, Wands JR. Alzheimer's Disease Is Type 3 Diabetes - Evidence Reviewed. *J Diabetes Sci Technol* 2(6): 1101-1113, 2008.
31. Janson J, Laedtke T, Parisi JE, et al. Increased risk of type 2 diabetes in Alzheimer disease. *Diabetes* 53(2): 474-481, 2004.
32. de la Monte SM. Brain insulin resistance and deficiency as therapeutic targets in Alzheimer's disease. *Curr Alzheimer Res* 9(1): 35-66, 2012.