

Diabete e declino cognitivo: dall'epidemiologia ai test diagnostici

Diabetes and cognitive impairment: from epidemiology to diagnostic tests

Gianluigi Ferrazza, Alessandro Nucera, Stefano Rizza

Dipartimento di Medicina dei Sistemi, Università di Roma Tor Vergata

DOI: <https://doi.org/10.30682/ildia2204b>

ABSTRACT

Today, 463 million people worldwide suffer from diabetes, while 374 million have prediabetes. Unfortunately, this number is expected to double by 2030. However, data about the prevalence of diabetes are influenced by the age group to which it refers. For example, in 2000, 12% of people between 65 and 70 years old as well as 15% of the over 80s were affected by diabetes. Nowadays, the percentage of over 65s with diabetes is about 20-25%, with some geographical differences. Dementia is another critical health problem which is greatly increasing especially among the elderly. While it is well known that diabetes is a significant risk factor for worsening vision, renal function, and increased risk of cardiovascular disease, a number of recent epidemiological evidence reported that diabetes can also be considered a risk factor for cognitive dysfunction. Therefore, while basic research and trials on human models are focused on understanding the pathophysiological mechanisms underlying the development of cognitive decline in individuals with diabetes, in clinical practice the prevention of cognitive decline in the individual with diabetes is critically important. In this paper, we will discuss the pathogenetic mechanisms, clinical approach, and diagnostic strategies that can be used in a clinical-ambulatory setting for early diagnosis of cognitive decline in patients with diabetes.

KEYWORDS

Diabetes, dementia, elderly, cognitive evaluation, depression, quality of life.

INTRODUZIONE: EPIDEMIOLOGIA DEL DIABETE NELL'ANZIANO

Come noto, la prevalenza del diabete nella terza e quarta età è in continua crescita, con alcune differenze tra i diversi paesi (1). Negli Stati Uniti il diabete affligge più del 25% dei soggetti con età superiore a 65 anni mentre circa la metà (il 51% degli over-65) ha un prediabete. Inoltre, l'incidenza di neo-diagnosi di diabete tra le persone di età pari o superiore a 65 anni è di 11,5 casi ogni 1.000 persone all'anno (2).

In Europa, i dati sulla prevalenza sono leggermente inferiori, con un tasso di circa il 20% nelle persone over-65 (3), ma con alcune differenze tra le nazioni europee. Si va dal 14-16% in Danimarca (4), al 15%-18% nel Regno Unito (5) fino 19%-31% in Grecia (6). In Italia, paese che condivide con il Giappone il primato dell'aspettativa di vita alla nascita (7) la percentuale più alta di casi di diabete (66,3%) si verifica tra i pazienti di età superiore ai 65 anni. Questo dato, estremamente allarmante, rende particolarmente urgente e allo stesso tempo difficile la programmazione di strategie diagnostiche-terapeutiche dedicate a questa vasta popolazione di pazienti.

Le tre fonti amministrative da cui sono generati i dati epidemiologici italiani (farmaceutica territoriale, schede di dimissione ospedaliera e archivio delle esenzioni per patologia), fanno riferimento a circa 11,3 milioni di citta-

Tabella 1 ◆ **Caratteristiche demografiche delle persone con diabete in Italia (fonti amministrative)**

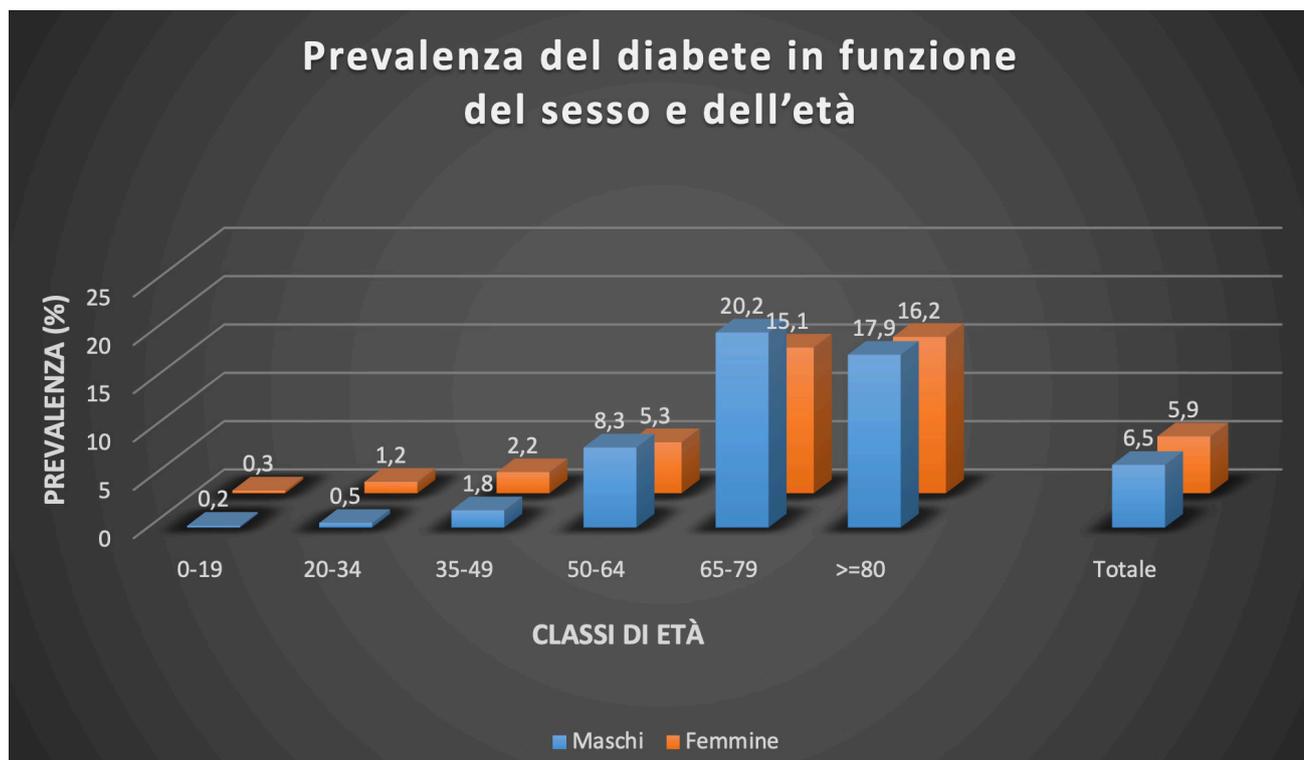
CLASSI DI ETÀ	MASCHI		FEMMINE		TOTALE	
	N	%	N	%	N	%
0-19	2.376	0,7	2.658	0,8	5.034	0,7
20-34	4.292	1,2	10.440	3,1	14.732	2,1
35-49	21.593	6,1	26.693	7,8	48.286	6,9
50-64	97.023	27,3	65.608	19,2	162.631	23,3
65-79	164.519	46,2	140.078	41,0	304.597	43,7
>=80	66.136	18,6	95.792	28,1	161.928	23,2
Totale	355.939	100,00	341.269	100,0	697.208	100,0

dini di ogni età (circa un sesto degli italiani). Esse hanno permesso di identificare circa 700 mila persone con diabete. Tale numero corrisponde ad una prevalenza del diabete pari al 6,2%, un dato quasi doppio rispetto a quello italiano di 20 anni prima, ma abbastanza stabile rispetto a quello di 2 anni fa. L'utilizzo dei dati che si riferiscono alle prescrizioni farmaceutiche ha permesso di identificare la quota maggiore di casi di diabete (circa 89%), seguiti da quelli forniti dai registri di esenzione ticket per patologia (circa 70%) e dai registri delle Schede di Dimissione Ospedaliera [SDO] (circa 7%). Quest'ultima percentuale, molto inferiore rispetto a quella fornita dagli altri due registri, sottostima largamente la presenza di diabete per un noto difetto di notifica che coinvolge i pazienti ricoverati in ospedale. La prescrizione farmacologica è l'unica fonte di identificazione nel 27% dei casi, mentre la scheda SDO è utile in meno dell'1% dei casi. Solo il 3,8% circa dei casi è rilevato da tutte e tre le fonti contemporaneamente.

Circa il 67% dei diabetici identificati con le tre fonti amministrative di cui sopra si colloca nella fascia di età pari o superiore ai 65 anni. Circa un paziente su 5 ha età pari o superiore a 80 anni, l'1% ha età inferiore a 20 anni e circa il 32% dei soggetti è in età lavorativa (20-64 anni). La prevalenza fra i 20 e i 49 anni è maggiore nelle femmine mentre fra i 50 e gli 80 anni è superiore nei maschi. La prevalenza complessiva, quindi, è maggiore nei maschi (tabella 1, grafico 1). Questi dati confermano il fatto che il diabete si colloca a diritto tra le patologie comuni dell'età geriatrica (8).

EPIDEMIOLOGIA DEL DETERIORAMENTO COGNITIVO NELL'ANZIANO

Il 60-70% delle forme di demenza è rappresentato dalla demenza Alzheimer. Le demenze di origine vascolare invece rappresentano la seconda forma più comune, e costituiscono circa il 20% delle demenze. Meno frequenti, ma non per questo meno gravi, sono la demenza a corpi di Lewy, la demenza associata a malattia di Parkinson, la demenza frontotemporale, la demenza da malattia da prioni (Creutzfeldt-Jakob), la demenza da Corea di Huntington, la demenza da idrocefalo normoteso e la demenza da sindrome di Wernicke-Korsakoff. Attualmente 55 milioni di persone nel mondo vivono con la demenza. Si stima che il deterioramento cognitivo, che costituisce frequentemente uno stadio prodromico della demenza, colpisca il 20% delle persone di età pari o superiore a 65 anni, ma il dato più allarmante è che circa un terzo di questi casi evolverà in demenza entro 5 anni. In un recente studio canadese la prevalenza di demenza, che rappresenta la forma più severa di disfunzione cognitiva, è di circa l'8% tra le persone con età superiore ai 65 anni e del 34% in coloro che superano gli 85 anni (9). Esistono inoltre alcuni dati piuttosto solidi, emersi dall'analisi di alcuni grossi e famosi studi longitudinali, che confermano questa correlazione. In particolare, nel Framingham Study (10) 2.123 persone con età tra i 55 e gli 88 anni sono state sottoposte ad una valutazione cognitiva attraverso l'esecuzione di una batteria di test neuropsicologici. A distanza di circa 30 anni dalla prima visita le persone con diabete mostravano un declino cognitivo significativamente più marcato rispetto ai non diabetici. Nello studio giapponese Adult Health

Figura 1 ♦ Prevalenza del diabete in funzione del sesso e dell'età

Study (11), in cui gli autori hanno seguito negli anni i sopravvissuti alle bombe atomiche di Hiroshima e Nagasaki, a 40 anni di distanza i soggetti con diabete avevano un rischio di 1.3 volte più alto di sviluppare demenza vascolare e di 4.4 volte più alto di sviluppare demenza Alzheimer.

INVECCHIAMENTO, DIABETE E DETERIORAMENTO COGNITIVO

L'invecchiamento del nostro organismo determina alcuni cambiamenti nella composizione corporea. Tra i principali si annoverano la diminuzione della massa magra e il crollo della densità minerale scheletrica a cui si contrappone un aumento del grasso corporeo (12). La riduzione della massa magra determina una perdita di massa muscolare, la sarcopenia, a cui segue una diminuzione generale delle funzioni muscolari. Di contro, come noto, l'incremento della massa grassa corporea porta ad un rischio elevato di sviluppare il diabete. Ma quando il diabete si manifesta nei pazienti più anziani, in genere complica un quadro clinico già caratterizzato dalla presenza di multiple comorbidità. Queste spesso conducono a un regime farmacologico complesso che include un numero elevato di farmaci che è alla base di una condizione di fragilità e

di cattiva qualità di vita. In particolare, se ad una persona anziana viene posta la diagnosi di diabete nel 40% dei casi ha già almeno 4 patologie croniche, alcune molto gravi ed invalidanti come BPCO, artrosi, osteoporosi, incontinenza urinaria e demenza (13). Tra le varie comorbidità la demenza è tra le più comuni sindromi geriatriche associata al diabete nei pazienti con età superiore a 70 anni. Inoltre, il deterioramento cognitivo e la fragilità condividono meccanismi biomolecolari comuni come lo stress ossidativo, la frequente alterazione dei processi biologici riparativi, e l'autofagia. Essi sono strettamente correlati tra loro e tutti legati all'invecchiamento (14). La condizione di fragilità inoltre determina una maggiore vulnerabilità quando il paziente anziano è esposto a fattori di stress o ad eventi esterni, che anche quando relativamente modesti, lo espongono ad un rischio maggiore di esiti avversi, come la disabilità, l'ospedalizzazione e il pericolo di morte. Anche se i principali fattori di rischio riconosciuti per demenza sono il basso livello educativo, i deficit uditivi, il fumo, l'abuso di alcool, la depressione, la sedentarietà/inattività fisica, l'isolamento sociale e l'inquinamento, il diabete esercita un ruolo estremamente importante. Infatti, esiste una chiara relazione tra l'età di insorgenza del diabete ovvero il numero di anni in cui il paziente con-

vive con questa patologia, e le conseguenze negative sul tessuto cerebrale (15). È noto, infatti, che esiste una relazione diretta tra esordio precoce del diabete, come anche dell'ipertensione arteriosa, e il rischio di incorrere più rapidamente a danni strutturali come l'atrofia cerebrale ed eventualmente a deterioramento cognitivo o demenza (16). Pertanto, gli anziani con diabete dovrebbero essere seguiti clinicamente non solo per le note complicanze croniche micro- e macro-vascolari del diabete, ma anche per un rischio elevato di sviluppare deterioramento cognitivo (16), poiché certamente il diabete e le sue complicanze aumentano il rischio delle forme più comuni di demenza, come il morbo di Alzheimer e la demenza vascolare (17). Questo dato è stato confermato da numerose osservazioni cliniche che hanno descritto una progressiva riduzione delle funzioni intellettive precedentemente acquisite, come la memoria e il pensiero, e l'insorgenza di disturbi comportamentali nei pazienti anziani con diagnosi di diabete rispetto a persone delle stesse età ma con normale tolleranza al glucosio (18-19) (Tab. 2).

GLICEMIA E CERVELLO

La forma più comune di demenza, la demenza Alzheimer, riconosce una patogenesi principalmente metabolica. L'ipotesi patogenetica identifica nell'alterato metabolismo della proteina progenitrice della amiloide (APP) il meccanismo di innesco biochimico principale. Inoltre, l'incremento dello stress ossidativo e le alterazioni della proteina Tau condurrebbero ad un'aumentata sintesi di β -amiloide che, accumulandosi nel sistema nervoso centrale sotto forma di placche, determinerebbe un effetto tossico sui neuroni e sulle loro trasmissioni sinaptiche, a cui segue una diffusa apoptosi cerebrale e le fasi cliniche dello sviluppo della malattia.

Il diabete, quando mal controllato dalla terapia farmacologica, conduce ad ampie oscillazioni glicemiche che se diventano frequenti e di grave entità hanno delle conseguenze nefaste sul sistema nervoso centrale. L'ipoglicemia, soprattutto se severa, può determinare alterazione della funzione neuronale in pochi minuti.

Il glucosio, infatti, rappresenta per l'organismo il principale substrato energetico da cui ricavare energia di pronto utilizzo per lo svolgimento delle principali funzioni d'organo. Sebbene la maggior parte dei tessuti, in assenza di glucosio, sia in grado di ottenere energia da substrati

differenti, come acidi grassi e corpi chetonici, gli organi glucosio-dipendenti come cervello, midollo del surrene, retina necessitano costantemente di glucosio per portare avanti la propria macchina metabolica. Tuttavia, diversi studi hanno dimostrato che il cervello, in stato di digiuno prolungato, sia in effetti capace di ricavare energia da fonti energetiche alternative come i corpi chetonici o altre sostanze (20). Ciononostante, riduzioni repentine delle concentrazioni di glucosio nel sangue, come accade negli stati di ipoglicemia, non darebbero il tempo necessario alle strutture nervose di adattarsi alla condizione di stress. Il controllo dell'omeostasi glicidica e delle funzioni cerebrali è garantito da due strutture: a) i recettori dei neuroni gluco-sensibili, capaci di misurare la concentrazione plasmatica di glucosio cerebrale; b) gli astrociti, cellule di sostegno in grado di ricavare e fornire al cervello glucosio e lattato. I neuroni gluco-sensibili traducono il valore di concentrazione di glucosio sanguigno in un segnale elettrico capace di informare le strutture cerebrali circa la quota disponibile di substrato energetico, al fine di modulare l'attività cerebrale sulla base delle riserve pronte all'uso. Come avviene nelle cellule alfa e beta del pancreas, anche in questi particolari neuroni cerebrali l'alternarsi dell'attività eccitatoria e inibitoria garantisce il corretto funzionamento dell'omeostasi glicidica cerebrale. Quando la riduzione della concentrazione ematica di glucosio è brusca, come avviene in corso di ipoglicemia severa, questi neuroni andrebbero incontro a una sofferenza metabolica tale da far perdere le normali funzioni omeostatiche. Alcuni studi su modelli animali hanno altresì dimostrato che, nelle stesse condizioni, si assiste a un aumento delle aree di necrosi a livello ipotalamico e corticale, dove risiedono le strutture garanti dell'omeostasi glucidica (21). Venendo a mancare l'adeguato meccanismo di controllo e di modulazione, tutto il sistema entra in sofferenza. Già uno stato di ipoglicemia moderata ma ricorrente potrebbe condurre a una disfunzione sinaptica irreversibile, anche in assenza di necrosi (22). Tra i numerosi meccanismi coinvolti, peraltro non del tutto conosciuti, il basso livello ematico del glucosio determinerebbe una intensa depolarizzazione neuronale. Questa a sua volta stimolerebbe un aumento del rilascio di aspartato e glutammato, un passaggio dello zinco nello spazio extracellulare e ad un'attivazione massiva dell'enzima poly ADP-ribose polymerase-1 (23). Segue un danno neurotossico con conseguente morte neuronale,

Tabella 2 ♦ **Caratteristiche demografiche delle persone con diabete in Italia (fonti amministrative)**

STUDIO	NAZIONE POPOLAZIONE ETÀ MEDIA ANNI DI FOLLOW-UP	CRITERI DEMENZA	DEMENTIA RR (95 % RR)		
			TUTTE	ALZHEIMER	DEMENTIA VASCOLARE
Ott et al.	Olanda 6.370 anziani 11% con DM Età media 68,9 FU: 2,1 anni	DSM-III (demenza) NINCDS-ADRDA (DA) NINDS-AIREN (Dva)	1,9 (1,3-2,8)	1,9 (1,2-3,1)	2,0 (0,7-5,6)
Lunchsinger et al.	USA 1.262 soggetti sani 20 % con DM Età media: 75,6 FU: 4,3 anni	DSM-IV (demenza) NINCDS-ADRDA (DA) CJSAD (Dva)	-	1,3 (0,84-1,88)	3,4 (1,20-6,91)
Pella et al.	USA 2.574 anziani di etnia giapponese 35 % con DM Età media: 77 FU: 3 anni	DSM-III-R (demenza) NINDS-ARDA (DA) CADDTC (Dva)	1,5 (1,01-2,2)	1,8 (1,1-2,9)	2,3 (1,1-5,0)
Hassing et al.	Svezia 702 pazienti 15 % con DM Età media: 83 FU: 6-8 anni	DSM-III-R (demenza) NINCDS-ADRDA (DA) NINDS-AIREN (Dva)	-	0,85 (0,36-2,02)	3,63 (1,35-9,76)
MacKnight et al.	Canada 5574 anziani 9% con DM Età media: 74 FU: 5 anni	DSM-III-R (demenza) NINCDS-ADRDA (DA) ICD.10 (Dva)	1,26 (0,9-1,76)	1,30 (0,83-2,03)	2,03 (1,15-3,57)
Xu et al.	Canada 1301 anziani 8,8% con DM Età media: 81 FU: 4,7 anni	DSM-III-R (demenza) NINCDS-ADRDA (DA) NINDS-AIREN (Dva)	1,5 (1,0-2,1)	1,3 (0,9-2,1)	2,6 (1,2-6,1)
Akomolafe et al.	USA 2210 anziani 9,1 % con DM Età media: 70 FU: 12,7 anni	DSM-III-R (demenza) NINCDS-ADRDA (DA) CADDTC (Dva)	1,2 (0,74-1,96)	1,15 (0,65-2,05)	0,81 (0,18-3,70)
Hayden et al.	USA 3264 over 65 10,5 % con DM Età media: 70 FU: 12,7 anni	DSM-III-R (demenza) NINCDS-ADRDA (DA) NINDS-AIREN (Dva)	1,56 (0,90-2,56)	1,33 (0,66-2,05)	2,33 (0,88-5,17)
Iris et al.	USA 2574 anziani 12,6 % con DM Età media: 74,7 FU: 5,4 anni	Test neurofisiologici ed esame neurologico NINCDS-ADRDA (DA) NINDS-AIREN (Dva)	1,44 (1,03-2,01)	1,62 (0,96-2,67)	0,80 (0,30-2,09)

localizzata soprattutto a livello della corteccia, nel neostriato e nell'ippocampo.

DIABETE E DECLINO COGNITIVO

Sebbene i meccanismi coinvolti nel danno strutturale e funzionale cerebrale nel paziente diabetico siano noti (Fig. 2), il diabete mellito di tipo 1 (DMT1) e di tipo 2 (DMT2) possono presentare un decadimento cognitivo con caratteristiche cliniche diverse (Tab. 3). Il DMT1 esordisce bruscamente e richiede urgentemente una terapia insulinica sostitutiva. L'iperglicemia cronica che consegue ad un inadeguato regime insulinico sostitutivo aumenta il rischio di complicanze microvascolari come retinopatia, neuropatia e nefropatia (24). Uno schema insulinico intensivo riduce il rischio di queste complicanze, ma aumenta quello di ipoglicemie (25). Il verificarsi di ipoglicemie severe è in parte dovuto ad uno schema insulinico inadeguato, ma in parte anche alla difficoltà fisiopatologiche e comportamentali del soggetto con DMT1 a riconoscere i sintomi dell'ipoglicemia (26). Le continue ipoglicemie determinano un adattamento neuronale ed un abbassamento improprio della soglia glicemica superata la quale si attivano le contro-risposte, condizione conosciuta come "impaired hypoglycaemia awareness". Pertanto, il trattamento insulinico del soggetto con DMT1 è caratterizzato da profonde oscillazioni della glicemia e da disturbi metabolici ed ormonali che potrebbero contribuire allo sviluppo di una disfunzione cognitiva. In particolare, vengono danneggiati alcuni sottodomini cognitivi che includono l'intelligenza, l'attenzione, la velocità psicomotoria, la flessibilità cognitiva e la percezione visiva (27). L'età è un determinante fondamentale poiché il cervello dei giovani con DMT1 potrebbe essere particolarmente vulnerabile in quanto in loro è molto più complicato raggiungere un buon controllo glicemico rispetto ai soggetti con DMT2. Ne consegue che i pazienti con DMT1, soprattutto se particolarmente giovani, hanno un rischio molto elevato di sviluppare deficit cognitivi (28-29). Tuttavia, la severità della disfunzione cognitiva nei soggetti con DMT1 appare comunque modesta (30) e caratterizzata soprattutto da una ridotta velocità di risposta e da un rallentamento mentale generalizzato, sia nei bambini che negli adolescenti (31-32), mentre non appaiono modificate l'apprendimento e la memoria anche in pazienti francamente scompensati. Anche se le frequenti ipogli-

cemie sono considerate da tempo il meccanismo principale che causa il declino cognitivo nel DMT1 (33) alcuni studi più recenti suggeriscono invece che l'iperglicemia cronica e la malattia microvascolare sono alla base della patogenesi della demenza nel DMT1 (34). In ogni caso, i cambiamenti neurofisiologici alla base della disfunzione cognitiva nel DMT1 rimangono in larga parte sconosciuti. Studi elettroencefalografici in soggetti diabetici di varia età hanno registrato delle anomalie significative a carico dell'attività delle onde cerebrali (α , β e γ), in particolare nelle regioni temporo-occipitali rispetto ai controlli non diabetici, mentre l'attività delle onde δ e θ è aumentata nelle regioni frontali (35-36). Inoltre, altri studi funzionali hanno descritto anomalie a carico della connettività neuronale in persone con DMT1 (37), a prescindere dalla presenza di complicanze microvascolari. Altri autori hanno descritto una significativa variazione della perfusione cerebrale in pazienti con DMT1, soprattutto localizzata a carico del cervelletto, dei lobi frontali e fronto-temporali (38-39). In ogni caso, sebbene questi e altri studi abbiano descritto la presenza di alterazioni della perfusione ematica collegati al cattivo controllo glicemico, una vera e forte correlazione non è stata mai individuata e non esiste una reale evidenza che anomalie della perfusione possano giocare un ruolo cruciale nello sviluppo di disfunzione cognitiva nel DMT1. Dal punto di vista dell'anatomia cerebrale, alcuni studi hanno descritto che i soggetti con DMT1 mostrano una riduzione del 4-5% della materia grigia cerebrale, dato che correla con il compenso glicemico valutato attraverso l'emoglobina glicata (HbA1c), ma non con il declino cognitivo o con la storia di ipoglicemie (40). Altri studi con la risonanza magnetica con tensore di diffusione (in inglese "Diffusion Tensor Imaging, DTI) hanno descritto la presenza di alterazioni microstrutturali della materia bianca in giovani adulti con DMT1, localizzate soprattutto nella corona radiata e nelle diramazioni ottiche, e strettamente correlate alla durata del diabete, al controllo glicemico e ad alcuni specifici deficit cognitivi (41). Per quanto riguarda invece lo studio metabolico-funzionale del cervello del soggetto con DMT1, i dati disponibili non hanno fornito dei risultati di rilievo, probabilmente a causa della difficoltà di interpretare tali dati in condizione di iperglicemia marcata. Purtroppo, alcuni studi hanno descritto una correlazione tra il controllo glicemico e concentrazione glicemica e accumulo di neurotrasmettitori in regione frontale, dati che sugger-

scono un possibile cambiamento fisiopatologico nel cervello dei soggetti con DMT1 (42).

Anche se il cervello è certamente un organo target del DMT2, i meccanismi fisiopatologici attraverso cui questa malattia determini lo sviluppo delle disfunzioni cognitive rimangono difficili da individuare con chiarezza a causa della coesistenza di numerose comorbidità che possono contribuire ad aggravare un deficit cognitivo. Tra queste, la malattia cerebrovascolare è la principale. Come noto il diabete aumenta il rischio di stroke di 1.5-2 volte, con un aumento di circa 1.15 (95% CI 1.08-1.23) per ogni incremento di 1% di HbA1c (43). Nello specifico, sebbene il peggioramento della velocità psicomotoria e di altre funzioni cognitive siano state oggetto di studio, i deficit di memoria e della sfera dell'apprendimento sono le caratteristiche che maggiormente caratterizzano il decadimento cognitivo nel DMT2 (44). Inoltre, anche se esistono alcuni dati che mettono in dubbio il ruolo del DMT2 nel favorire lo sviluppo del declino cognitivo (45-46), studi longitudinali che hanno arruolato un numero elevato di pazienti con DMT2 confermano che il diabete aumenti il rischio di sviluppo di demenza (47). In particolare, il DMT2 determina un incremento del 50-100% del rischio della demenza Alzheimer e del 100-150% quello della demenza vascolare (47). Tuttavia, sebbene sia noto che la base fisiopatologica condivisa da diabete e demenza sia fondata su sostanziali anomalie metaboliche e vascolari, tra le quali si annoverano la malattia cerebrovascolare ischemica, la gluco-tossicità neuronale, il metabolismo alterato dell'amiloide, lo stress ossidativo e l'incremento marcato dell'infiammazione cronica sistemica (48-49), il meccanismo biomolecolare che spieghi la forte associazione epidemiologica di queste due malattie rimane ancora da chiarire. Se si paragonano i risultati dei test cognitivi dei pazienti con DMT1 con quelli dei soggetti con DMT2 emergono delle sostanziali differenze (50). In effetti, i pazienti con DMT2 hanno una durata della malattia in genere più breve, un controllo glicemico migliore, e meno complicanze microvascolari rispetto ai soggetti con DMT1. Al contrario i pazienti con DMT2 presentano più frequentemente complicanze macrovascolari, e sono più frequentemente affetti da ipercolesterolemia, ipertrigliceridemia, ipertensione arteriosa ed obesità. È plausibile, pertanto, che nel paziente con DMT2 la macroangiopatia determini atrofia corticale e disfunzione cognitiva mentre nel soggetto con DMT1 sarebbe più la

glucotossicità e la malattia microvascolare a causare la demenza. Diversi lavori inoltre hanno dimostrato che i pazienti con DMT2, con segni di atrofia corticale e subcorticale, presentano un flusso sanguigno cerebrale ridotto rispetto ai controlli sani (51). I pazienti affetti da DMT2 presentano anomalie strutturali cerebrali molto evidenti. Lesioni della sostanza bianca, atrofia cerebrale ed infarti lacunari sono molto frequenti e correlati alla presenza di altre complicanze macrovascolari (52), nonostante la velocità con cui peggiora l'atrofia cerebrale nel soggetto con DMT2 sembri piuttosto lenta (incremento del volume ventricolare dello 0.11% in 4 anni) (53). Tra le lesioni descritte, gli infarti lacunari sono molto frequenti nel paziente diabetico, ma spesso sono silenti (54). Altra lesione anatomica frequente nel soggetto con DMT2 è l'atrofia dell'ippocampo. L'atrofia dell'ippocampo è spesso l'unica anomalia strutturale riscontrabile in diabetici di mezza età e senza altre comorbidità rispetto a controlli sani senza diabete (44). L'ippocampo è particolarmente suscettibile a cambiamenti metabolici improvvisi come le crisi ipoglicemiche (55). Tra l'altro, la degenerazione atrofica dell'ippocampo è tra le più precoci a comparire ed è stata descritta anche nei soggetti anziani con un prediabete (54). L'atrofia dell'ippocampo correla con il deficit di memoria a breve termine ed è correlata significativamente con i livelli di HbA1c (44). Inoltre, l'atrofia dell'ippocampo è una delle caratteristiche neuro-strutturali più tipica del DMT2. Sia il DMT1 che il DMT2 presentano una ridotta densità della materia grigia e lesioni della materia bianca, ma l'atrofia corticale è più evidente nel DMT2, che colpisce spesso le persone più anziane. La ragione per cui l'atrofia dell'ippocampo è più comune nel paziente con DMT2 non è chiara, anche perché la regione ippocampale rimane molto suscettibile alla marcata variabilità glicemica, caratteristica più tipica del DMT1. Infine, i pazienti con DMT2 presentano una concentrazione di metaboliti cerebrali specifici differente rispetto ai soggetti sani e con DMT1 (56). Per esempio, il mioinositolo, che è normalmente presente negli astrociti, aumenta considerevolmente nella materia bianca frontale dei pazienti anziani con DMT2 (57). Esso correla con la presenza di macroangiopatia ma non correla con i livelli di HbA1c; questo indica che la gliosi frontale aumenta secondariamente alle complicanze macrovascolari e non per effetto della glucotossicità neuronale. Nel cervello del paziente

Tabella 3 ◆ Alterazioni delle funzioni cognitive più presenti nei pazienti con diabete

DIABETE DI TIPO 1	DIABETE DI TIPO 2
Attenzione Memoria Apprendimento Efficienza psicomotoria Problem solving Vocabolario Intelligenza generale Abilità visuocostruttive Percezione visuale Flessibilità mentale Funzioni esecutive	Memoria Velocità psicomotoria Funzioni esecutive Velocità di processamento Funzionalità motrici complesse Fluidità verbale Attenzione Depressione

con DMT1 invece sono aumentati la colina e il N-acetilspartato (un marker di danno neuronale) (56).

PAZIENTE DIABETICO ANZIANO CON DECADIMENTO COGNITIVO

L'età anagrafica non è un buon indicatore dello stato di salute di un soggetto, e in assoluto, non permette di immaginare il quadro clinico di una persona. È possibile imbattersi infatti in un soggetto ultranovantenne che è invecchiato senza grosse problematiche di salute e che corre la maratona, o in un settantenne più sfortunato, affetto da sarcopenico, con lesioni da decubito, con catetere vescicale a permanenza e disfagia. Quando il paziente anziano è anche diabetico, il quadro si complica ulteriormente. A causa del diabete, infatti, può soffrire di deficit visivi, di instabilità posturale (a causa di una neuropatia periferica o da ripetute ipoglicemie), di aumentato rischio di depressione e di declino cognitivo. Pertanto, esiste una grande eterogeneità clinica in funzione del grado di fragilità del paziente diabetico anziano, soprattutto se affetto da decadimento cognitivo. Ne deriva che la cura dei pazienti diabetici anziani è particolarmente ardua a causa di questa marcata eterogeneità clinica e funzionale, della quale si deve tener conto nel definire gli obiettivi del trattamento. In tal senso può essere di aiuto la Valutazione Multidimensionale.

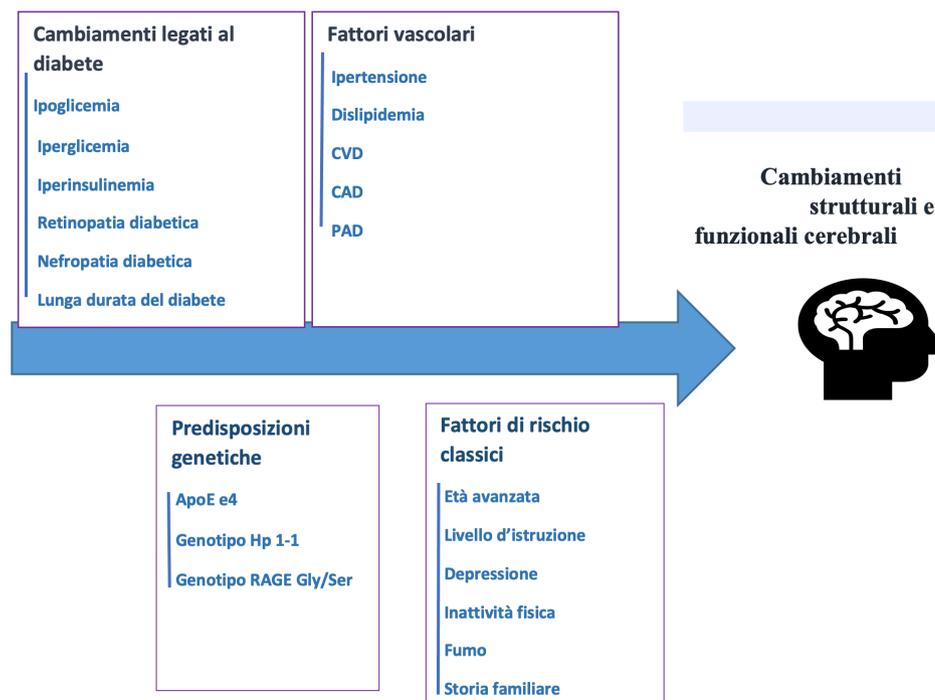
VALUTAZIONE MULTIDIMENSIONALE

La Valutazione Multidimensionale (VMD) è un processo diagnostico multidisciplinare utile a determinare le condizioni cliniche, lo stato psicologico e le capacità

funzionali di una persona anziana fragile, al fine di sviluppare un piano coordinato e integrato per una gestione più corretta che permetta di stabilire anche le necessità future di quel paziente anziano (58). Attraverso l'utilizzo di alcuni test, i diversi aspetti del paziente vengono considerati e integrati in un piano coordinato di assistenza indispensabile per l'inquadramento iniziale del paziente, per quantificare il fabbisogno assistenziale e per individuare i soggetti a rischio di perdita di "autonomia". La conseguenza del mancato approccio multidisciplinare del paziente anziano è costituita dal frequente uso errato ed eccessivo di farmaci e da un eccesso di prescrizioni di esami ematochimici e strumentali (59). Pertanto, l'eterogeneità clinica e funzionale del paziente diabetico anziano impone un differente atteggiamento clinico nella sua totalità, sia per quanto riguarda la ricerca e il trattamento delle complicanze cliniche che per l'eventuale gestione farmacologica. Sono infatti determinanti alcuni parametri geriatrici normalmente trascurati nel trattamento della malattia diabetica, come per esempio il diverso grado di fragilità, lo stato di dipendenza e l'aspettativa di vita.

A tal proposito, le linee guida IDF e le ultime linee guida Italiane per il trattamento del diabete suggeriscono di caratterizzare tutti i pazienti diabetici anziani in funzione del grado di fragilità (Tab. 4).

La fragilità è una sindrome derivante dall'interazione complessa fra variabili sociali, biologiche e psicologiche, che conduce ad una maggiore vulnerabilità, al declino funzionale, a cadute, all'ospedalizzazione e, in ultima analisi, alla morte. Sulla base della fragilità possiamo immaginare tre categorie: a) soggetti anziani diabetici con funzione cognitiva conservata e senza grosse comor-

Figura 2 ◆ Principali meccanismi coinvolti nel danno strutturale e funzionale cerebrale nel paziente diabetico

bilità, funzionalmente indipendente e con un'aspettativa di vita medio-lunga; b) pazienti anziani diabetici parzialmente indipendenti, con deterioramento cognitivo lieve-moderato, con perdita di almeno 2 delle normali attività strumentali di vita quotidiana (usare il telefono, cucinare, ecc.), con un'aspettativa di vita medio-breve, a rischio di ipoglicemie e di cadute a terra; c) pazienti estremamente complessi o con aspettativa di vita molto breve (inferiore ad 1 anno) (60). Queste tre categorie sono molto utili per stabilire il target della terapia ipoglicemizzante in funzione del grado di robustezza del paziente anziano diabetico. Nei diabetici anziani appartenenti alle categorie b) e c) il target terapeutico suggerito, e costituito dal valore dell'emoglobina glicata (HbA_{1c}) è >8%. Tuttavia, lo scopo di questo obiettivo molto conservativo, è legato all'importanza fondamentale di ridurre al minimo il rischio di ipoglicemia nel paziente anziano diabetico fragile (61) con aspettativa di vita limitata.

FUNZIONE COGNITIVA NEL PAZIENTE DIABETICO ANZIANO

La valutazione multidimensionale e i test neuropsicologici sono in grado di identificare sia processi di invecchiamento normali (62) che patologici (63). Una vasta

letteratura scientifica, infatti, ha dimostrato che esiste una forte concordanza tra i risultati dei test cognitivi e le alterazioni strutturali e funzionali del cervello, con una accuratezza vicino al 90% nel riclassificare i soggetti normali da quelli con fase precoce di demenza Alzheimer (64). Pertanto, eseguire i test cognitivi durante una visita diabetologica è molto utile per identificare i pazienti diabetici a rischio di sviluppare un deterioramento cognitivo. In particolare, indagare la funzione cognitiva è fondamentale per i seguenti motivi: 1) può essere utilizzata come un marcatore per la diagnosi clinica di demenza; 2) fotografare in quel momento le abilità funzionali e cognitive del paziente diabetico; 3) essere in grado di predire lo sviluppo di deterioramento cognitivo e/o demenza; 4) individuare il momento critico in cui peggiorano le funzioni cognitive in un paziente con diabete; 5) fornire alcuni possibili target per un intervento terapeutico precoce. Tuttavia, nella pratica clinica quotidiana, nel contesto di una visita diabetologica, a causa del tempo estremamente limitato a disposizione, è auspicabile utilizzare un gruppo di test allo stesso tempo efficaci e somministrabili in poco tempo. Di seguito, elenchiamo una serie di test utili ad esplorare la funzione cognitiva e che rispondono a queste esigenze:

Tabella 4 ◆ **Identificazione dei target terapeutici del trattamento diabetologico secondo le linee guida IDF e Linee Guida Italiane (2021)**

CARATTERISTICHE DEL PAZIENTE/STATO DI SALUTE	RAZIONALE	OBIETTIVO ACCETTABILE DI HBA1C	GLICEMIA A DIGIUNO O PRE-PRANDIALE	GLICEMIA PRIMA DI ANDARE A DORMIRE	PRESSIONE ARTERIOSA	LIPIDI
Sano (poche patologie croniche coesistenti, stato cognitivo e funzionale inalterato)	Maggiore aspettativa di vita residua	<7.5% (58 mmol/mol)	90-130 mg/dl (5.0-7.2 mmol/L)	90-150 mg/dl (5.0-8.3 mmol/L)	<140/90 mmHg	Statina a meno che non sia controindicata o non tollerata
Complesso/intermedio (più malattie croniche coesistenti o 2+ compromissioni delle ADL funzionali o deterioramento cognitivo lieve-moderato)	Aspettativa di vita residua intermedia, elevato carico terapeutico, vulnerabilità all'ipoglicemia, rischio di cadute	<8.0% (64 mmol/mol)	90-150 mg/dL (5.0-8.3 mmol/L)	100-180 mg/dL (5.6-10.0 mmol/L)	<140/90 mmHg	Statina a meno che non sia controindicata o non tollerata
Condizioni di salute molto complesse/scarse /LTC o malattie croniche in fase terminale o deterioramento cognitivo da moderato a grave o 2+ dipendenze ADL)	La limitata aspettativa di vita residua rende incerto il beneficio	<8.5% (69 mmol/mol)	100-180 mg/dL (5.6-10.0 mmol/L)	110-200 mg/dL (6-2.22.2 mmol/L)	<150/90 mmHg	Esaminare la probabilità di beneficio con una statina (prevenzione secondaria più che primaria)

Mimi Mental State Examination (MMSE) (65): è un test neuropsicologico utile per la valutazione dei disturbi dell'efficienza intellettiva e della presenza di deterioramento cognitivo. Il MMSE è spesso utilizzato come strumento di screening nell'indagine di soggetti con demenza, per tale motivo molto utile nel contesto diabetologico. Il test è costituito da trenta domande che esplorano sette aree cognitive differenti: a) orientamento nel tempo, b) orientamento nello spazio, c) registrazione di parole, d) attenzione e calcolo, e) rievocazione, f) linguaggio, e g) prassia costruttiva. Il punteggio totale è compreso tra un minimo di 0 ed un massimo di 30 punti. Un punteggio uguale o inferiore a 18 è indice di una grave compromissione delle abilità cognitive; un punteggio compreso tra 18 e 24 è indice di una compromissione da moderata a lieve, un punteggio pari a 25 è considerato borderline, da 26 a 30 è indice di normalità cognitiva. Il test inoltre prevede una correzione per età e per scolarità del paziente. Infine, essendo stato progettato per indagare la presenza dei sintomi di patologie neurodegenerative ad esordio funzionale (come, ad esempio, la malattia di Alzheimer), è par-

ticolarmente indicato per il paziente diabetico. Il tempo necessario per la sua somministrazione è di 5-6 minuti. Short Portable Mental State Questionary (SPMSQ) o Test di Pfeiffer (66). Questo è un test semplice e valido nell'identificare la presenza ed il grado di compromissione della funzione cognitiva. Lo SPMSQ è un breve questionario composto da dieci domande che indagano alcuni aspetti delle capacità cognitive: 7 domande indagano sull'orientamento (spazio-temporale, personale e circostante), 2 items valutano la memoria a lungo, 1 domanda esamina la capacità di concentrazione. Il grosso vantaggio di questo test è la rapidità nei tempi di somministrazione, il tempo per la sua esecuzione è di circa 2-3 minuti. Nel complesso aiuta a definire la presenza e l'intensità (lieve, moderata e grave) dei deficit cognitivi ed è estremamente utile nel paziente diabetico anziano che ha disabilità motoria sull'arto superiore dominante o che è ipovedente o non vedente. Infine, è somministrabile sia da personale medico che da altri operatori sanitari e utilizzabile in qualsiasi setting (ambulatoriale od ospedaliero).

The Montreal Cognitive Assessment (MoCA) (67): questo test è stato originariamente utilizzato e validato per identificare la presenza di disfunzione cognitiva moderata. Successivamente, è stato largamente utilizzato in diversi setting clinici, e frequentemente anche in studi clinici randomizzati in ambito diabetologico (68) per la diagnosi clinica di demenza. Il test utilizza 30 domande e sono necessari circa 8 minuti per la sua somministrazione. Vengono indagate le seguenti funzioni: memoria e breve termine, orientamento, abilità visuo-spaziale, funzione esecutiva, attenzione, concentrazione, memoria esecutiva, linguaggio e pensiero astratto. Il punteggio finale va da 0 a 30 (69). Uno score maggiore o uguale a 26 è considerato normale. I soggetti con deterioramento cognitivo lieve hanno un punteggio intorno a 22, mentre i pazienti con demenza non superano il punteggio di 16.

TONO DELL'UMORE NEL PAZIENTE DIABETICO ANZIANO

L'interazione tra i disturbi dell'umore e il diabete è conosciuta da molto tempo; tuttavia solo negli ultimi decenni questo argomento ha riscosso un interesse particolare nel campo della comunità scientifica. In particolare, è noto che il diabete può predisporre allo sviluppo di alcuni disturbi dell'affettività come la depressione (71) e che la depressione nell'anziano è un fattore di rischio per lo sviluppo della demenza (70). Infatti, nel 2017 l'Organizzazione Mondiale della Sanità ha dichiarato che la demenza e la depressione sono le più comuni malattie psichiatriche degli anziani. Tuttavia, i primi sintomi delle due malattie sono molto simili, e distinguerli con sicurezza rimane un grosso problema clinico (72). Per tale motivo, nella valutazione del rischio di deterioramento cognitivo del paziente diabetico anziano è molto utile prendere in considerazione la presenza di una depressione che possa mascherare o simulare una demenza. A conferma di ciò, la depressione nel soggetto anziano è anche chiamata pseudo-demenza (73) perché la ricorda per la condivisione di alcuni disturbi come i deficit della memoria e dell'attenzione. Durante l'esecuzione di una visita diabetologica consigliamo pertanto di eseguire uno dei seguenti test: Seconda versione del Beck Depression Inventory (BDI-2) (74): questo è uno strumento di autovalutazione composto da 21 item a scelta multipla. Misura la gravità della depressione nei pazienti giovani-adulti. Per valutare lo

stato depressivo il test esplora gli aspetti più peculiari come il sonno, l'appetito, le volontà autolesioniste, il pessimismo. Per interpretare i disturbi della sfera affettiva si fa riferimento ai percentili finali. Il soggetto non soffre di disturbi depressivi se ha un punteggio finale al di sotto dell'85° percentile. Se il percentile è compreso tra l'85° e il 90° il soggetto ha un disturbo di grado lieve. Se il test indica un percentile tra il 91° e il 95° allora siamo di fronte ad un disturbo moderato del tono dell'umore. Se il punteggio finale è oltre il 95° percentile allora la depressione può essere classificata come grave. Il tempo di somministrazione di questo test è di circa 15-20 minuti.

Shorter Form of the Geriatric Depression Scale (SF-GDS) (75): il Geriatric Depression Scale (GDS) è un test costituito da 30 domande utili ad identificare una depressione nel paziente anziano. Esiste tuttavia una forma più breve costituita da 15 domande (SF-GDS), che si somministra in 3 minuti, altrettanto utile ed efficace nell'identificare un disturbo depressivo. Un punteggio fino a 5 corrisponde all'assenza di depressione, da 6 a 10 suggerisce la presenza di una lieve depressione, da 11 a 15 identifica la presenza di una grave depressione nel paziente anziano.

QUALITÀ DI VITA DEL SOGGETTO DIABETICO ANZIANO

Altro punto cruciale del soggetto anziano con diabete, declino cognitivo e multiple comorbilità è la polifarmaco-terapia (76-77). Gli anziani diabetici infatti, dopo essersi recati da più medici specialisti per il controllo delle diverse malattie croniche di cui sono affetti, si ritrovano ad assumere un numero di compresse giornaliere che frequentemente supera le 10 pillole. A prescindere dalla valutazione sull'effettiva necessità di ciascuna molecola proposta dai vari specialisti, la polifarmaco-terapia peggiora la qualità di vita e aumenta il rischio di morte. A tal proposito, recentemente l'Organizzazione Mondiale della Sanità ha lanciato il "Third Global Patient Safety Challenge, "Medication Without Harm" (78), un programma che sottolinea l'importanza di ridurre il numero di farmaci prescritto ai pazienti complessi, molti dei quali non necessari. È infatti ormai chiaro che i pazienti diabetici anziani, soprattutto se affetti da deterioramento cognitivo, se sottoposti ad un regime terapeutico che include più di 3 o 4 somministrazioni di farmaci al giorno si espongono ad un rischio elevato di effetti collaterali o di

interazioni farmacologiche che determinano tossicità, crisi ipoglicemiche e rovinose cadute (79-80). Ne consegue che durante la visita ambulatoriale ovvero in corso di dimissione ospedaliera è mandatorio impegnarsi a revisionare criticamente la terapia in atto con il chiaro intento di ridurre per quanto possibile il numero delle molecole e delle assunzioni farmacologiche prescritte. Il diabetologo deve pertanto compiere uno sforzo e fare di tutto per porre la massima attenzione al miglioramento della qualità della vita e di scegliere le terapie più semplici e sicure per i pazienti più fragili o che si approssimano alla fine della vita. Purtroppo, non esistono strategie riconosciute e codificate che aiutino lo specialista diabetologo a mettere in atto una deprecrizione farmacologica in estrema sicurezza. Recentemente, il nostro gruppo ha pubblicato un lavoro che dimostra che riducendo il numero di somministrazioni di farmaci ipoglicemizzanti, inclusa o meno l'insulina, si ottiene un miglioramento della qualità di vita percepita nel soggetto diabetico anziano (81). Nel nostro studio abbiamo sostituito i farmaci ipoglicemizzanti somministrati più volte al giorno con una singola somministrazione di IDegLira, che è una combinazione a dose fissa di Deglutec e Liraglutide. La semplificazione del regime terapeutico ci ha garantito un miglioramento del tono dell'umore, della funzione cognitiva, dell'infiammazione cronica circolante senza determinare un peggioramento del controllo glicemico o incorrere in crisi ipoglicemiche.

Per valutare la qualità di vita del soggetto anziano con diabete suggeriamo di somministrare questi test:

Control, Autonomy, Self-Realization and Pleasure-19 (Casp-19): questo test è stato creato per misurare la qualità di vita nei pazienti anziani. Valuta l'impatto che le criticità mediche e sociali esercitano sul vivere quotidiano dei pazienti con età superiore ai 65 anni. Il questionario esplora 4 aree di interesse geriatrico come l'autonomia, il controllo, la realizzazione e il piacere. È un test somministrabile in un tempo relativamente contenuto (10 min), ha buone proprietà psicometriche, ed è stato largamente utilizzato in più di 20 paesi dimostrandosi efficace nel descrivere la qualità di vita di popolazione anziane appartenenti a diverse etnie e a contesti sociali molto differenti (82-84).

Diabetes Treatment Satisfaction Questionnaire (DTQS): questo test valuta il livello di soddisfazione percepito dal paziente diabetico nei confronti dello schema terapeuti-

co che sta seguendo. Si è dimostrato molto utile anche nel paziente anziano diabetico in un contesto ambulatoriale (81). Sono sufficienti 3-4 minuti per la sua somministrazione. È composto da 8 domande. Le prime 6 vengono condensate in una scala, mentre le restanti due valutano la frequenza percepita di episodi di iperglicemia e ipoglicemia. Il punteggio varia da 0 a 36. Il punteggio più alto indica un livello di maggiore soddisfazione.

CONCLUSIONI

Gli anziani con diabete hanno un rischio molto elevato di comorbidità e quindi di essere affetti dalle comuni sindromi geriatriche come la polifarmacoterapia, le reazioni avverse da farmaci, la depressione, l'incontinenza urinaria e fecale, le cadute e le conseguenti fratture traumatiche, la sincope, e il dolore cronico. Ma tra tutte le comorbidità dell'anziano fragile con diabete la demenza è probabilmente la complicanza sempre più frequente. La demenza, tuttavia, rappresenta una complicanza sia del DM1 che del T2D. Anche se i meccanismi fisiopatologici che determinano lo sviluppo di demenza sembrano essere solo in parte sovrapponibili, in entrambe le forme di diabete l'iperglicemia, l'ipoglicemia e le coesistenti malattie cardiovascolari sono strettamente correlate ai danni strutturali alla base della demenza nel diabete. Ciononostante, a causa dell'altissima prevalenza in età geriatrica, la diagnosi e la gestione clinica della demenza riguardano soprattutto gli anziani con diabete di tipo 2. Nel caso in cui invece la demenza non è stata ancora diagnosticata, i pazienti anziani diabetici meritano un'attenzione clinica e diagnostica particolare. Pertanto, è necessario trovare il tempo per sottoporre il paziente diabetico anziano ad alcuni test che possano certificare precocemente un deterioramento cognitivo non ancora conosciuto.

BIBLIOGRAFIA

1. Wild S, Roglic G, Green A, Sicree R, King H. Global prevalence of diabetes: estimates for the year 2000 and projections for 2030. *Diabetes Care* 27: 1047-53, 2004.
2. Centers for Disease Control and Prevention National diabetes statistics report: estimates of diabetes and its burden in the United States, 2014.

3. International Diabetes Federation IDF atlas. 7th ed. International Diabetes Federation, Brussels, Belgium, 2015: 1-144.
4. Carstensen B, Kristensen JK, Ottosen P, Borch-Johnsen K. The Danish National Diabetes Register: trends in incidence, prevalence and mortality. *Diabetologia* 51: 2187-96, 2008.
5. Holman N, Forouhi NG, Goyder E, Wild SH. The Association of Public Health Observatories (APHO) diabetes prevalence model: estimates of total diabetes prevalence for England, 2010-2030. *Diabet Med* 28: 575-82, 2011.
6. Liatis S, Dafoulas GE, Kani C, Politi A, Litsa P, Sfrikakis PP., et al. The prevalence and treatment patterns of diabetes in the Greek population based on real-world data from the nation-wide prescription database. *Diabetes Res Clin Pract* 118: 162-7, 2016.
7. Coley N, Giulioli C, Aisen PS, Vellas B, Andrieu S. Randomised Controlled Trials for the Prevention of Cognitive Decline or Dementia: A Systematic Review. *Ageing Res Rev.* 2022 Nov 3; 101777. doi: 10.1016/j.arr.2022.101777.
8. Osservatorio ARNO Diabete. Il profilo assistenziale della popolazione con diabete. Rapporto 2019-Volume XXXI - Collana Rapporti ARNO.
9. Thomas VS, Darvesh S, MacKnight C, Rockwood K. Estimating the prevalence of dementia in elderly people: a comparison of the Canadian Study of Health and Aging and National Population Health Survey approaches. *Int Psychogeriatr* 13(Suppl 1): 169-75, 2001.
10. Elias PK, Elias MF, D'Agostino RB, et al. NIDDM and blood pressure as risk factors for poor cognitive performance. The Framingham Study. *Diabetes Care* 20: 1388-95, 1997.
11. Yamada M, Kasagi F, Sasaki H, Masunari N, Mimori Y, Suzuki G. Association between dementia and midlife risk factors: the Radiation Effects Research Foundation Adult Health Study. *J Am Geriatr Soc* 51: 410-4, 2003.
12. St-Onge MP, Gallagher D. Body composition changes with aging: the cause or the result of alterations in metabolic rate and macronutrient oxidation?. *Nutr (Burbank, Los Angeles County, CA)* 26: 152-5, 2010.
13. Huang ES. Management of diabetes mellitus in older people with comorbidities. *BMJ* 353: i2200, 2016.
14. Searle SD, Rockwood K. Frailty and the risk of cognitive impairment. *Alzheimer's Res Ther* 7: 54, 2015.
15. Barbiellini Amidei C, Fayosse A, Dumurgier J, et al. Association Between Age at Diabetes Onset and Subsequent Risk of Dementia. *JAMA* 325(16): 1640-1649, 2021. doi:10.1001/jama.2021.400.
16. Roberts RO, Knopman DS, Przybelski SA, Mielke MM, Kantarci K, Preboske GM, et al. Association of type 2 diabetes with brain atrophy and cognitive impairment. *Neurology* 82: 1132-41, 2014.
17. Marseglia A, Xu W, Rizzuto D, Ferrari C, Whisstock C, Brocco E, et al. Cognitive functioning among patients with diabetic foot. *J Diabetes Complicat* 28: 863-868, 2014.
18. American Diabetes Association Sec 11. Older Adults. In Standards of medical care in diabetes. *Diabetes Care* 40: S99-S104, 2017.
19. von Strauss E, Qiu CX, Winblad B, Fratiglioni L. Uncontrolled diabetes increases the risk of Alzheimer's disease: a population-based cohort study. *Diabetologia* 52: 1031-39, 2009.
20. Omori NE, Woo GH, Mansor LS. Exogenous Ketones and Lactate as a Potential Therapeutic Intervention for Brain Injury and Neurodegenerative Conditions. *Front Hum Neurosci.* 2022 Apr 28; 16: 846183. doi: 10.3389/fnhum.2022.846183.
21. Sanchez-Rangel E, Deajon-Jackson J, Hwang JJ. Pathophysiology and management of hypoglycemia in diabetes. *Ann NY Acad Sci.* 2022 Oct 6. doi: 10.1111/nyas.14904.
22. Bello-Chavolla OY, Antonio-Villa NE, Vargas-Vazquez A, Avila-Funes JA, Aguilar-Salinas CA. Pathophysiological Mechanisms Linking Type 2 Diabetes and Dementia: Review of Evidence from Clinical, Translational and Epidemiological Research. *Curr Diabetes Rev* 15, 456-70, 2019.
23. Borshchev YY, Uspensky YP, Galagudza MM. Pathogenetic pathways of cognitive dysfunction and dementia in metabolic syndrome. *Life Sci* 237: 116932, 2019.
24. The Diabetes Control and Complications Trial Research Group. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med* 329: 977-86, 1993.
25. The Diabetes Control and Complications Trial Research Group. Hypoglycemia in the diabetes control and complications trial. *Diabetes* 46: 271-86, 1997.
26. McCrimmon RJ, Sherwin RS. Hypoglycemia in type 1 diabetes. *Diabetes* 59: 2333-39, 2010.
27. Brands AMA, Biessels G-J, De Haan EHF, Kappelle LJ, Kessels RPC. The effects of type 1 diabetes on cognitive

- performance: a meta-analysis. *Diabetes Care* 28: 726-35, 2005.
28. Ryan CM. Diabetes and brain damage: more (or less) than meets the eye? *Diabetologia* 49: 2229-33, 2006.
 29. Ryan C, Vega A, Drash A. Cognitive deficits in adolescents who developed diabetes early in life. *Pediatrics* 75: 921-27, 1985.
 30. Ryan CM. Diabetes, aging, and cognitive decline. *Neurobiol Aging* 26(Suppl 1): 21-25, 2005.
 31. Patiño-Fernández AM, Delamater AM, Applegate EB, et al. Neurocognitive functioning in preschool-age children with type 1 diabetes mellitus. *Pediatr Diabetes* 11: 424-30, 2010.
 32. Northam EA, Anderson PJ, Jacobs R, Hughes M, Warne GL, Werther GA. Neuropsychological profiles of children with type 1 diabetes 6 years after disease onset. *Diabetes Care* 24: 15, 2001.
 33. Gold AE, Deary IJ, Frier BM. Recurrent severe hypoglycaemia and cognitive function in type 1 diabetes. *Diabetic Med* 10: 503-8, 1993.
 34. Wessels AM, Scheltens P, Barkhof F, Heine RJ. Hyperglycaemia as a determinant of cognitive decline in patients with type 1 diabetes. *Eur J Pharmacol* 585: 88-96, 2008.
 35. Brismar T, Hyllienmark L, Ekberg K, Johansson B-L. Loss of temporal lobe beta power in young adults with type 1 diabetes mellitus. *Neuroreport* 13: 2469-73, 2002.
 36. Hyllienmark L, Maltez J, Dandenell A, Ludvigsson J, Brismar T. EEG abnormalities with and without relation to severe hypoglycaemia in adolescents with type 1 diabetes. *Diabetologia* 48: 412-19, 2005.
 37. van Duinkerken E, Klein M, Schoonenboom NS, et al. Functional brain connectivity and neurocognitive functioning in patients with long-standing type 1 diabetes with and without microvascular complications: a magnetoencephalography study. *Diabetes* 58: 2335-43, 2009.
 38. Jiménez-Bonilla JF, Quirce R, Hernández A, et al. Assessment of cerebral perfusion and cerebrovascular reserve in insulin-dependent diabetic patients without central neurological symptoms by means of 99mTc-HMPAO SPET with acetazolamide. *Eur J Nucl Med* 28: 1647-55, 2001.
 39. Quirce R, Carril JM, Jiménez-Bonilla JF, et al. Semi-quantitative assessment of cerebral blood flow with 99mTc-HMPAO SPET in type 1 diabetic patients with no clinical history of cerebrovascular disease. *Eur J Nucl Med* 24: 1507-13, 1997.
 40. Musen G, Lyoo IK, Sparks CR, et al. Effects of type 1 diabetes on gray matter density as measured by voxel-based morphometry. *Diabetes* 55: 326-33, 2006.
 41. Kodl CT, Franc DT, Rao JP, et al. Diffusion tensor imaging identifies deficits in white matter microstructure in subjects with type 1 diabetes that correlate with reduced neurocognitive function. *Diabetes* 57: 3083-89, 2008.
 42. Lyoo IK, Yoon SJ, Musen G, et al. Altered prefrontal glutamate-glutamine-gamma-aminobutyric acid levels and relation to low cognitive performance and depressive symptoms in type 1 diabetes mellitus. *Arch Gen Psychiatry* 66: 878-87, 2009.
 43. Selvin E, Bolen S, Yeh HC, et al. Cardiovascular outcomes in trials of oral diabetes medications: a systematic review. *Arch Intern Med* 168: 2070-80, 2008.
 44. Gold SM, Dziobek I, Sweat V, et al. Hippocampal damage and memory impairments as possible early brain complications of type 2 diabetes. *Diabetologia* 50: 711-19, 2007.
 45. van den Berg E, Reijmer YD, de Bresser J, et al. A 4 year follow-up study of cognitive functioning in patients with type 2 diabetes mellitus. *Diabetologia* 53: 58-65, 2010.
 46. Biessels GJ, Deary IJ, Ryan CM. Cognition and diabetes: a lifespan perspective. *Lancet Neurol* 7: 184-90, 2008.
 47. Biessels GJ, Staekenborg S, Brunner E, Scheltens P. Risk of dementia in diabetes mellitus: a systematic review. *Lancet Neurol* 5: 64-74, 2006.
 48. Haan MN. Therapy insight: type 2 diabetes mellitus and the risk of late-onset Alzheimer's disease. *Nat Rev Neuro*; 2: 159-66, 2006.
 49. Whitmer RA. Type 2 diabetes and risk of cognitive impairment and dementia. *Curr Neurol Neurosci Rep* 7: 373-80, 2007.
 50. Brands AMA, Biessels GJ, Kappelle LJ, et al. Cognitive functioning and brain MRI in patients with type 1 and type 2 diabetes mellitus: a comparative study. *Dement Geriatr Cogn Disord* 23: 343-50, 2007.
 51. Last D, Alsop DC, Abduljalil AM, et al. Global and regional effects of type 2 diabetes on brain tissue volumes and cerebral vasoreactivity. *Diabetes Care*;30: 1193-99, 2007.
 52. Kumar A, Haroon E, Darwin C, et al. Gray matter prefrontal changes in type 2 diabetes detected using MRI. *J Magn Reson Imaging* 27: 14-19, 2008.

53. de Bresser J, Tiehuis AM, van den Berg E, et al. Progression of cerebral atrophy and white matter hyperintensities in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 33: 1309-14, 2010.
54. van Harten B, de Leeuw FE, Weinstein HC, Scheltens P, Biessels GJ. Brain imaging in patients with diabetes: a systematic review. *Diabetes Care* 29: 2539-48, 2006.
55. Convit A, Wolf OT, Tarshish C, De Leon MJ. Reduced glucose tolerance is associated with poor memory performance and hippocampal atrophy among normal elderly. *Proc Natl Acad Sci USA* 100: 2019-22, 2003.
56. Northam EA, Rankins D, Lin A, et al. Central nervous system function in youth with type 1 diabetes 12 years after disease onset. *Diabetes Care* 32: 445-50, 2009.
57. Ajilore O, Haroon E, Kumaran S, et al. Measurement of brain metabolites in patients with type 2 diabetes and major depression using proton magnetic resonance spectroscopy. *Neuropsychopharmacology* 32: 1224-31, 2007.
58. Dove A, Shang Y, Xu W, Grande G, Laukka EJ, Fratiglioni L, Marseglia A. The impact of diabetes on cognitive impairment and its progression to dementia. *Alzheimers Dement* 17(11): 1769-78, 2021.
59. Di Mauro M, D'Urso C, Di Mauro M. Diabete e Decadimento Cognitivo, *FOCUS MEDIA* 16: 214-18, 2017.
60. Ellis G, Whitehead M, O'Neill D, Langhorne P, Robinson D. Comprehensive geriatric assessment for older adults admitted to hospital. *Cochrane Database Syst Rev*, 2011. doi:10.1002/14651858.CD006211.pub2.
61. Hubbard RE et al. Comparison of the prognostic importance of diagnosed diabetes, comorbidity and frailty in older people. *Diabet Med* 27: 603-60, 2010.
62. Eyler LT, Sherzai A, Kaup AR, Jeste DV. A review of functional brain imaging correlates of successful cognitive aging. *Biol Psychiatry*. 2011 Jul 15; 70(2): 115-22. doi: 10.1016/j.biopsych.2010.12.032.
63. Weissberger GH, Strong JV, Stefanidis KB, Summers MJ, Bondi MW, Stricker NH. Diagnostic Accuracy of Memory Measures in Alzheimer's Dementia and Mild Cognitive Impairment: a Systematic Review and Meta-Analysis. *Neuropsychol Rev*. 2017 Dec; 27(4): 354-88. doi: 10.1007/s11065-017-9360-6.
64. Chapman RM, Mapstone M, Porsteinsson AP, Gardner MN, McCrary JW, DeGrush E, Reilly LA, Sandoval TC, Guillily MD. Diagnosis of Alzheimer's disease using neuropsychological testing improved by multivariate analyses. *J Clin Exp Neuropsychol*. 2010 Oct; 32(8): 793-808. doi: 10.1080/13803390903540315.
65. Folstein MF, Folstein SE, McHugh PR. "Mini-mental state". A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *Journal of psychiatric research* 12(3): 189-98, 1975. doi:10.1016/0022-3956(75)90026-6.
66. Pfeiffer E. A short portable mental status questionnaire for the assessment of organic brain deficit in elderly patients. *J Am Geriatr Soc*. 1975 Oct; 23(10):433-41. doi: 10.1111/j.1532-5415.1975.tb00927.x.
67. Nasreddine ZS, Phillips NA, Bédirian V, Charbonneau S, Whitehead V, Collin I, Cummings JL, Chertkow H. The Montreal Cognitive Assessment, MoCA: a brief screening tool for mild cognitive impairment. *J Am Geriatr Soc*. 2005 Apr; 53(4):695-9. doi: 10.1111/j.1532-5415.2005.53221.x.
68. Cukierman-Yaffe T, Gerstein HC, Basile J, Bethel MA, Cardona-Muñoz EG, Conget I, Dagenais G, et al. Novel Indices of Cognitive Impairment and Incident Cardiovascular Outcomes in the REWIND Trial. *J Clin Endocrinol Metab*. 2022 Jul 14; 107(8): e3448-e3454. doi: 10.1210/clinem/dgac200.
69. Montreal Cognitive Assessment (MoCA) Test: Scoring & Accuracy. Verywell. Retrieved 12 June 2017.
70. Ferretti L, McCurry, SM, Logsdon R, Gibbons L, Teri L. Anxiety and Alzheimer's Disease. *J Geriatr Psychiatry Neurol* 14, 52-8, 2001.
71. Arnold, SE, Arvanitakis Z, Macauley-Rambach SL, Koenig AM, Wang HY, et al. Brain insulin resistance in type 2 diabetes and Alzheimer disease: Concepts and conundrums. *Nat Rev Neurol* 14, 168-81, 2018.
72. Enache, D, Winblad B, Aarsland D. Depression in dementia: epidemiology, mechanisms, and treatment. *Curr Opin Psychiatry* 24: 461-72, 2011. <https://doi.org/10.1097/YCO.0bo13e32834bb9d4>.
73. Byers AL, Yaffe K. Depression and risk of developing dementia. *Nat Rev Neurol* 7: 323-31, 2011. <https://doi.org/10.1038/nrneurol.2011.60>
74. Ghisi M, Flebus GB, Montano A, Sanavio E, & Sica C. Beck Depression Inventory - II (BDI-II) Manuale. Firenze: O.S. Organizzazioni Speciali, 2006.
75. Sheikh JI, Yesavage JA. Geriatric Depression Scale; recent evidence and development of a shorter version. *Clin Gerontol* 5: 165-72, 1986.

76. Pasina L, Brucato AL, Falcone C, Cucchi E, Bresciani A, Sottocorno M, Taddei GC, Casati M, Franchi C, Djade CD, Nobili A. Medication non-adherence among elderly patients newly discharged and receiving polypharmacy. *Drugs and Aging* 31: 283-89, 2014.
77. Page AM, Potter K, Clifford R, Etherton-Beer C. Deprescribing in older people. *Maturitas* 2016, doi: [10.1016/j.maturitas.2016.06.006](https://doi.org/10.1016/j.maturitas.2016.06.006).
78. World Health Organization. Medication without harm. WHO global patient safety challenge on medication safety. World Health Organization. Geneva, Switzerland. 2017. <https://www.who.int/patientsafety/medication-safety/medication-without-harm-brochure/en/>. Accessed June 20, 2019.
79. Cukierman T, Gerstein HC, Williamson JD. Cognitive decline and dementia in diabetes: systematic overview of prospective observational studies. *Diabetologia* 48(12): 2460-9, 2012.
80. International Diabetes Federation. Managing older people with type 2 diabetes global guideline IDF, Diabetes Atlas, 6th edn. IDF. Brussels, 2013.
81. Rizza S, Piciucchi G, Mavilio M, Longo S, Montagna M, Tatonetti R, Nucera A, Federici M. Effect of deprescribing in elderly patients with type 2 diabetes: iDegLira might improve quality of life. *Biomed Pharmacother.* 2021 Dec; 144: 112341. doi: [10.1016/j.biopha.2021.112341](https://doi.org/10.1016/j.biopha.2021.112341).
82. Bowling A. The Psychometric Properties of the Older People's Quality of Life Questionnaire, Compared with the CASP-19 and the WHOQOL-OLD. *Current gerontology and geriatrics research: 298950*, 2009.
83. de Lima FM, Lima de Petribu KC, Campos de Almeida MS, da Cunha Junqueira FA, Correia CC and Lima Ferreira MdN. The perception of quality of life through of the CASP-19 of the elderly community in Recife. *Revista Brasileira De Psiquiatria* 33: S23-S23, 2011.
84. Ejechi EO. The Quality of Life of Retired Reengaged Academics in Nigeria. *Educational Gerontology* 38(5): 328-37, 2012.