



Kognitivne motnje pri bolnikih s sladkorno boleznijo tipa 2

Cognitive dysfunction in patients with type 2 diabetes

Andreja Špeh,^{1,2} Nika Šatej,³ Andrej Janež,⁴ Milica Gregorič Kramberger^{1,2}

Izvleček

Prevalenci sladkorne bolezni in demence v zadnjih letih naraščata, bolezni pa si delita številne dejavnike tveganja, kot so hipertenzija, dislipidemija, čezmerna telesna teža, nezdrava prehrana in telesna neaktivnost. Pomanjkanje glikemičnega nadzora se povezuje z višjim tveganjem za kognitivni upad, mikrožilni in makrožilni zapleti sladkorne bolezni pa z višjim tveganjem za razvoj demence. Bolniki s sladkorno boleznijo imajo oškodovane različne kognitivne domene. Posebej izrazite so težave na področju spomina in izvršilnih funkcij. Tovrstne težave lahko vplivajo na potek sladkorne bolezni, posameznikove možnosti uvida v lastno bolezen in sposobnosti sledenja režimu zdravljenja. Kognitivne motnje pri bolnikih s sladkorno boleznijo se povezujejo s slabšim znanjem in slabšo skrbjo za lastno bolezen, pogostejšimi napakami pri spremljanju krvne glukoze in odmerjanju inzulinskih injekcij, pogosteje zamujenimi zdravstvenimi pregledi in večjim številom epizod hipoglikemije ter srčnožilnih zapletov. Pomembno je, da pri bolnikih s sladkorno boleznijo prepoznamo kognitivne težave in jih upoštevamo pri načrtovanju zdravljenja; opredelitvi tarčnih vrednosti, edukaciji, izbiri farmakoloških in nefarmakoloških načinov zdravljenja ter nudenju podpore bolnikom in njihovim svojcem oziroma skrbnikom. Pomembni so individualni pristop, postopno uvajanje sprememb in čim bolj enostaven protokol zdravljenja (npr. uporaba zdravil s podaljšanim učinkom, uporaba razdelilcev zdravil), ki upoštevajo tudi socialno situacijo posameznika.

Abstract

The prevalence of diabetes and dementia has been increasing in recent years. These two diseases share many risk factors, such as hypertension, dyslipidaemia, obesity, unhealthy diet, and physical inactivity. Poor glycaemic control is associated with a higher risk of cognitive decline, and both microvascular and macrovascular complications are related to a higher risk of dementia. Older people with diabetes experience deficits in several cognitive domains, especially memory and executive functions. Such problems can affect the course of the disease, individuals' ability to gain insight into their illness, and the ability to follow a treatment regimen. Cognitive dysfunction in diabetes patients relates to poorer diabetes knowledge and self-care, increased inaccuracies in blood glucose monitoring and insulin adjustment, frequently missed

¹ Klinični oddelek za bolezni živčevja, Nevrološka klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Ljubljana, Slovenija

² Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani, Ljubljana, Slovenija

³ Ambulanta za sladkorno bolezen, Zdravstveni dom Ljubljana, Ljubljana, Slovenija

⁴ Klinični oddelek za endokrinologijo, diabetes in presnovne bolezni, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Ljubljana, Slovenia

Korespondenca / Correspondence: Andreja Špeh, e: andreja.speh@kclj.si

Ključne besede: sladkorna bolezen; kognicija; dejavniki tveganja; kognitivne motnje; demenca

Key words: diabetes mellitus; cognition; risk factors; cognitive disorders; dementia

Prispelo / Received: 30. 8. 2021 | **Sprejeto / Accepted:** 28. 12. 2021

Citirajte kot/Cite as: Špeh A, Šatej N, Janež A, Gregorič Kramberger M. Kognitivne motnje pri bolnikih s sladkorno boleznijo tipa 2. Zdrav Vestn. 2022;91(11–12):496–506. DOI: <https://doi.org/10.6016/ZdravVestn.3302>



Avtorske pravice (c) 2022 Zdravniški Vestnik. To delo je licencirano pod Creative Commons Priznanje avtorstva-Nekomercialno 4.0 mednarodno licenco.

medical appointments, and a higher number of hypoglycaemic episodes and cardiovascular complications. It is important to identify cognitive dysfunction in diabetes patients and consider these problems in treatment planning, defining target glucose levels, planning education, choosing pharmacological and non-pharmacological methods, and providing supports to patients and their family members or caregivers. An individual approach, gradual changes, and a simple treatment regimen (e.g., use of extended-release drugs and pill dispensers) that consider the patient's social situation are of the utmost importance.

1 Uvod

Globalno prevalenco sladkorne bolezni so za leto 2000 ocenili na 171 milijonov ljudi, do leta 2030 pa naj bi se to število skoraj podvojilo (1). Povečanje prevalence sladkorne bolezni lahko pripišemo spreminjajočim se dejavnikom življenjskega sloga, kot so nezdrava prehrana, čezmerna telesna teža in telesna nedejavnost, ter podaljšani življenjski dobi in staranju populacije (2). Rezultati nakazujejo, da se bo t.i. epidemija sladkorne bolezni nadaljevala, če bodo ravni čezmerne teže ostale nespremenjene (1). Bolniki s sladkorno boleznijo imajo tudi višje tveganje za razvoj blage kognitivne motnje (BKM) in demence (3).

S pojmom demenca označujemo sindrom, navadno kroničen in napredujoč, za katerega je značilno izrazitejše poslabšanje kognitivnih sposobnosti delovanja, kot bi jih pričakovali ob običajnem staranju (4). Pri demenci ugotavljamo motnjo spomina, razmišljanja, orientacije, razumevanja, računanja, učenja, govora, presoje in funkcioniranja pri vsakodnevni dejavnosti. Alzheimerjeva demenca (AD) je najpogostejša nevrodegenerativna demenca, kateri po pogostosti sledijo demenca z Lewijevimi telesci, mešana demenca in žilna demenca. Blaga kognitivna motnja označuje posameznikove spremembe v kogniciji na eni ali na več domenah, vendar brez večjega vpliva na vsakdanje delovanje (5). Bolniki z BKM imajo večje tveganje za napredovanje kognitivnega upada in razvoj demence. Populacijski trendi sladkorne bolezni so zelo podobni trendom demence, 5–7 % oseb, starejših od 60 let, ima demenco, število ljudi z demenco pa naj bi se na vsakih 20 let skoraj podvojilo (6).

2 Dejavniki tveganja

2.1 Demenca

Dejavnike tveganja za razvoj demence lahko uvrstimo v dve skupini. V prvo skupino spadajo dejavniki, na katere imamo možnost vplivati ter lahko preko njihove spremembe zmanjšamo tveganje za razvoj oziroma hitrost napredovanja demence. Nedavna metaanaliza (7) je izpostavila 12 spremenljivih dejavnikov tveganja za

razvoj demence; nizko izobrazbo, izgubo sluha, travmatsko možgansko poškodbo, arterijsko hipertenzijo, čezmerno uživanje alkohola, čezmerno telesno težo, kajenje, depresijo, socialno osamitev, telesno nedejavnost, onesnaženost zraka in sladkorno bolezen. Teh 12 dejavnikov tveganja pojasni 40 % vseh demenc, ki bi jih lahko preprečili ali upočasnili s spremembo na teh področjih. Čeprav so nekateri dejavniki tveganja bolj izraziti v določenih obdobjih življenja, npr. izobrazba v zgodnjem življenju, avtorji opozarjajo, da nikoli ni prezgodaj oz. prepozno, da pričnemo izvajati preventivne dejavnosti za preprečevanje razvoja demence. V drugo skupino uvrščamo tiste dejavnike tveganja, na katere ne moremo vplivati oziroma jih spremeniti, in sicer starost, ženski spol in genotip za apolipoprotein (ApoE) ε4, ki je genetski označevalec za razvoj Alzheimerjeve bolezni (8,9).

2.2 Sladkorna bolezen

Med dejavniki tveganja za razvoj sladkorne bolezni se v zadnjih letih pogosto omenja skupek različnih kliničnih in presnovnih dejavnikov, ki jih združujemo pod pojmom metabolični sindrom. Čeprav se definicije za metabolični sindrom nekoliko razlikujejo, večinoma vključujejo dejavnike, ki se pogosto pojavljajo skupaj, in sicer so to: centralna debelost, motena toleranca na glukozo, anterogena dislipidemija in arterijska hipertenzija (10). Vzrok za nastanek metaboličnega sindroma ni popolnoma jasan, pri patogenezi igra pomembno vlogo insulinska rezistenca, ki povzroča nenormalen metabolizem glukoze in lipidov, kar lahko vpliva tudi na nastanek arterijske hipertenzije. Metabolični sindrom tako ni zgolj dejavnik tveganja za razvoj sladkorne bolezni, temveč ga povezujemo tudi s povišano verjetnostjo srčnožilnih bolezni in različnih oblik raka (11). Nedavna metaanaliza je pokazala, da so povezave metaboličnega sindroma s kognicijo pri starostnikih precej nekonsistentne (12). Posamezne komponentne metaboličnega sindroma kažejo različne vzorce povezanosti s kognicijo, kajti na te povezave vpliva tudi starost. Nekoliko starejša metaanaliza je potrdila povezavo med metaboličnim sindromom

in kognitivnim upadom pri mlajših starostnikih, ne pa tudi pri starejših starostnikih (13). Obenem se metabolični sindrom povezuje tudi s povečano incidenco žilne demence in večjim tveganjem za napredovanje stanja z BKM na demenco (14). Izjemno pomembno je, da poskušamo metabolični sindrom čim hitreje prepoznati in preprečiti ter s tem vplivati tudi na morebitne nadaljnje zaplete.

2.3 Posebnosti v dejavnikih tveganja v starosti

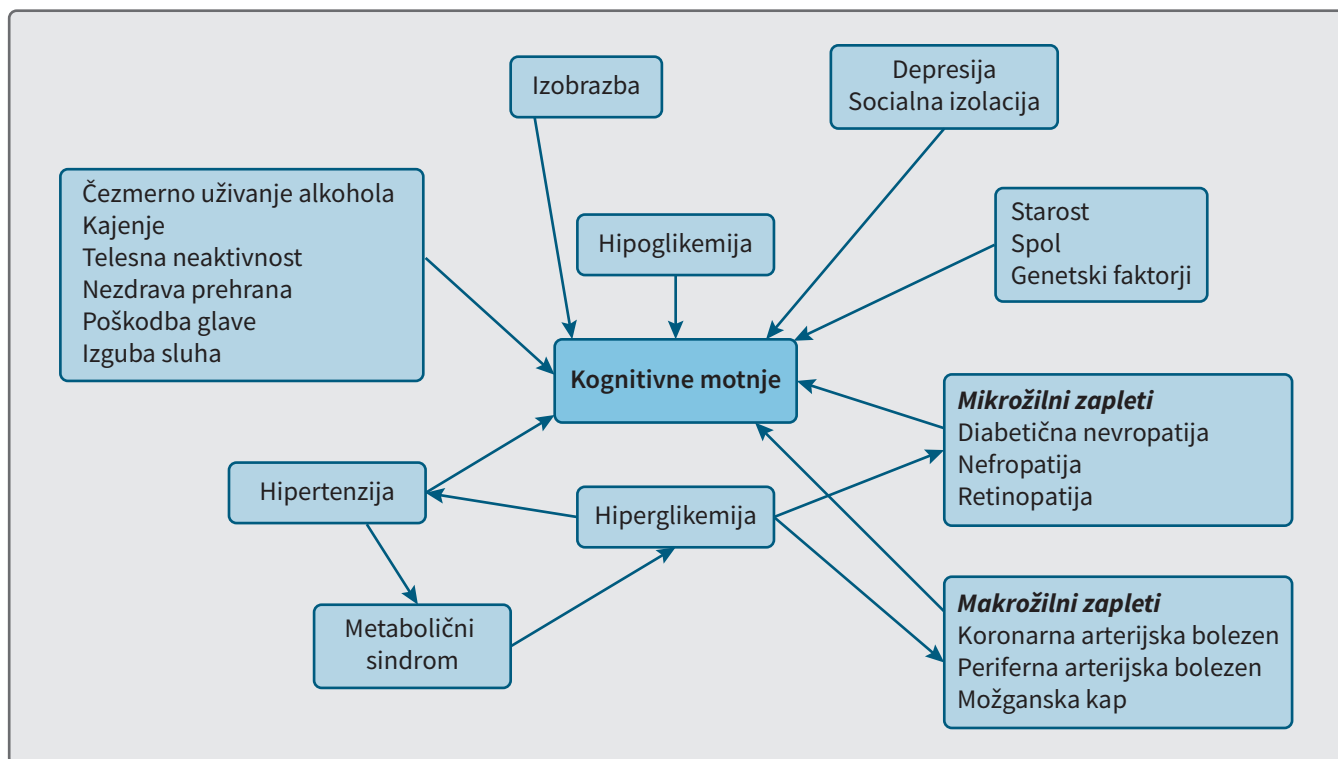
Telesna teža je eden od dejavnikov tveganja, ki povezuje sladkorno bolezen in demenco. Čeprav je povečana telesna teža splošno sprejeti dejavnik tveganja za razvoj demence (7), pa je odnos med telesno težo in demenco v starosti nekoliko bolj zapleten. V starosti se nižji indeks telesne mase (BMI) pogosto povezuje s slabšim kognitivnim delovanjem (15,16), ob dolgoročnem spremljanju bolnikov lahko opazimo škodljivi učinek povišane telesne teže, zato je ta trend jasno opazen v obdobju srednje odraslosti. V starosti pa je izguba telesne teže lahko posledica oziroma znak razvijajoče se demence, kar botruje k povezanosti višjega BMI z boljšim kognitivnim delovanjem, učinek, ki je opazen predvsem ob kratkotrajnem spremljanju bolnikov (17). Podobne vzorce so ugotovili tudi za holesterol (18) in krvni tlak (18); da torej izražajo

starostniki z višjimi ravnmi holesterola in višjim krvnim tlakom boljše kognitivno delovanje. Pomembno je, da se zavedamo spremembe v vzorcu povezav med določenimi dejavniki tveganja in kognicijo v obdobju (pozne) starosti ter temu posvetimo ustrezno pozornost, posebej ob hitrih spremembah posameznika na določenih področjih, kot je npr. nenadna izguba telesne teže.

Povezave med dejavniki tveganja, zapleti sladkorne bolezni in kognitivnimi motnjami so prikazane na Sliki 1.

3 Sladkorna bolezen in kognicija

Sladkorna bolezen je neodvisen dejavnik tveganja za slabše kognitivno delovanje pri starejših (19), hitrejši kognitivni upad (20) in diagnozo BKM (21). Sistematični pregled študij je pokazal, da imajo bolniki s sladkorno boleznijo oškodovane različne kognitivne domene, posebej izrazite pa so težave na področju izvršilnih funkcij in spomina (22). Poleg tega pa se sladkorna bolezen povezuje tudi s kognitivnim upadom na področjih globalne kognicije, spomina, izvršilnih funkcij in orientacije v opazovanem obdobju 10 let (23). Nekatere raziskave poročajo, da lahko spremembe na možganih oziroma kognitivne težave zaznamo že na predstopnji sladkorne bolezni (20), čeprav rezultati na tem področju niso povsem konsistentni (19).



Slika 1: Povezave med dejavniki tveganja, zapleti sladkorne bolezni in kognitivnimi motnjami.

3.1 Hiperglikemija in hipoglikemija

Pomanjkanje glikemičnega nadzora pri sladkorni bolezni, ki se odlikava tako v hiperglikemijah kot tudi hipoglikemijah, se močno povezuje s kognitivnimi motnjami (24). Nihanja v količini glukoze, ki doseže možgane, povzročijo širok obseg sprememb v delovanju možganov, in sicer od blagih motenj do demence in celo do smrti (25). Hipoglikemija je glavni razlog za začasno spremenjeno možgansko delovanje pri bolnikih s sladkorno boleznijo (25). Do kognitivnih težav prihaja, ker možgani nimajo zadostne količine glukoze, da bi lahko normalno delovali. Ko raven glukoze v krvi pade pod 3,5 mmol/L, lahko to vodi do različnih kognitivnih simptomov, kot so zmedenost, nenavadno vedenje, poslabšana koncentracija oz. osredotočenost in slaba koordinacija. S povišanjem ravni glukoze ti simptomi navadno izginejo, vendar lahko dolgotrajne, ponavljajoče se hipoglikemije vodijo do slabše kognicije. Zgodovina izrazitih hipoglikemij se povezuje z višjim tveganjem za kognitivni upad in razvoj demence (26), ponavljajoče se hipoglikemije pa vodijo tudi do slabšega spomina in počasnejšega procesiranja informacij (27).

Obenem se tudi kronična hiperglikemija povezuje z višjim tveganjem za razvoj kognitivnih motenj (28). V stanju akutne hiperglikemije bolniki izražajo slabše delovanje na področju hitrosti procesiranja informacij, delovnega spomina in pozornosti, poleg tega pa v tem stanju izražajo tudi spremenjeno razpoloženje; doživljajo več žalosti in anksioznosti ter zmanjšane občutke živahnosti oziroma aktivnosti (29). Avtorji so pokazali, da lahko skupek različnih mer hiperglikemije pojasni spremembe v hitrosti procesiranja in izvršilnih funkcijah pri sladkorni bolezni (30). Hiperglikemija se povezuje z dvema skupinama tipičnih zapletov sladkorne bolezni, ki pa povečujeta tveganje za razvoj demence (24). V prvo skupino uvrščamo mikrožilne zaplete, in sicer diabetično nevropatijo, nefropatijo in retinopatijo. Med najpogostejše makrožilne zaplete pa spadajo koronarna arterijska bolezen, periferna arterijska bolezen in možganska kap (31). Visoke ravni glukoze pospešijo proces ateroskleroze, kar vodi do pomembnih mikro- in makrožilnih bolezni, ki vplivajo na srce in možgane ter povzročajo spremembe v možganskem delovanju (25). Epidemiološke študije kažejo, da se sladkorna bolezen in z njo povezana stanja povezujejo tako z žilnimi kot nevrodegenerativnimi oblikami kognitivnih motenj, vendar je povezava med sladkorno boleznijo in žilnimi oblikami kognitivnih motenj močnejša in bolj konsistentna (32).

3.2 Vrste kognitivnih motenj pri bolnikih s sladkorno boleznijo

Pri bolnikih s sladkorno boleznijo lahko opazimo različne izraženosti kognitivnih težav. Koekkoek in sod. (33) v svojem članku predstavijo tristopenjski model kognitivnih motenj pri sladkorni bolezni. Posamezne stopnje ne predstavljajo nujno kontinuiranega procesa, temveč imajo lahko različen izid. Avtorji razlikujejo med kognitivnim upadom, vezanim na sladkorno bolezen, BKM in demenco. Za zadnji dve motnji veljajo enaka diagnostična merila kot za bolnike brez sladkorne bolezni, pogosto pa so spregledane rahle težave s kognicijo, ki se pojavijo pri bolnikih s sladkorno boleznijo. Do teh manjših sprememb prihaja pri vseh starostnih skupinah, spremembe pa z leti zelo počasi napredujejo. Kognitivni upad, vezan na sladkorno bolezen, navadno prepoznamo po tem, da bolnik sam izrazi pritožbe v povezavi z lastnim kognitivnim delovanjem, navadno poroča o povečanem mentalnem trudu, medtem ko njegovo poklicno in socialno udejstvovanje ostaja neprizadeto. Hkrati ne obstaja nobena alternativna razlaga, s katero bi pojasnili te pritožbe. Težave s kognicijo pa ne smejo biti tako izrazite, da bi bile lahko klasificirane kot BKM. Kognitivni upad, vezan na sladkorno bolezen, pravzaprav ustreza klinični diagnozi subjektivne kognitivne motnje. Čeprav so težave pri teh bolnikih precej neizrazite, pa je diagnoza kljub temu pomembna, saj priznava težave, ki jih bolniki doživljajo, obenem pa je subjektivna kognitivna motnja pogosto tudi izraz predklinične faze Alzheimerjeve demence (34).

Poleg ocene izraženosti težav s kognicijo je izredno pomembno, da prepoznamo tudi, katere kognitivne domene so oškodovane (35), saj le-te vplivajo na specifične težave, ki jih bolniki imajo pri skrbi za lastno zdravljenje. Na podlagi teh težav lahko bolniku prilagodimo zdravljenje in mu nudimo ustrezno podporo. Pri bolnikih, ki imajo težave s spominom, npr. lahko pride do tega, da pozabijo (pravočasno) vzeti zdravila ali pa pravočasno jesti. Bolnik s težavami z izvršilnimi funkcijami ima načeloma ohranjen delovni spomin in si lahko zapomni navodila, vendar težko opusti staro vedenje in rutino ter prične z novimi. Zato si lahko bolnikovo vedenje napačno interpretiramo kot neskladno ali trmasto. Posamezniki, ki imajo težave z mentalno prožnostjo in hitrostjo procesiranja informacij, bodo imeli težave, če režimi zdravljenja postanejo preveč zapleteni. Doživljajo lahko anksioznost in strah, da ne bodo sposobni slediti načrtu zdravljenja. Tisti, ki imajo težave z reševanjem problemov, pa si navodila lahko zapomnijo, vendar jih niso sposobni integrirati v prakso. Pri njih so pogoste tudi

težave s prepoznavanjem in zdravljenjem hipoglikemij.

3.3 Prepoznavna bolnikov s kognitivnimi motnjami

Pojavlja se vprašanje, ali bi morali pri bolnikih s sladkorno boleznijo rutinsko preverjati tudi morebitne težave na področju kognitivnega delovanja. Ameriško združenje za sladkorno bolezen (36) priporoča, da se pri bolnikih s sladkorno boleznijo, starejših od 65 let, opravi nevropsihološka ocena ob njihovem prvem obisku, po potrebi pa tudi redna letna testiranja z uporabo testov, kot so na primer Kratki preizkus spoznavnih sposobnosti (KPSS), Montrealska lestvica ocenjevanja spoznavnih sposobnosti (MoCA) in Mini-Cog. Priporočila evropske delovne skupine za sladkorno bolezen pri starostnikih (37) narekujejo, da mora letna ocena kognitivnega statusa vključevati področja globalnega oziroma fizičnega, kognitivnega in afektivnega delovanja.

Avtorji prej predstavljenega tristopenjskega modela kognitivnih težav pri sladkorni bolezni (33) predlagajo strategijo »iskanja primera« v kombinaciji z ustrezno podporo pri zdravljenju sladkorne bolezni. Navedena strategija se osredinja na prepoznavo BKM in demence, saj le-ti vplivata tako na posameznikovo vsakodnevno delovanje kot tudi na njegovo sposobnost samooskrbe. Osredinjati se je treba na posameznike, pri katerih obstaja večja verjetnost, da pri njih pride do kognitivnih težav, kot so na primer bolniki s pogostimi hipoglikemičnimi dogodki, ali bolniki, ki so pričeli z uporabo novih zdravil, ker s prejšnjimi niso dosegli želene učinkovitosti. Eden možnih pristopov je ocena posameznikovega tveganja za razvoj demence. Primer tega je kratek test oziroma vprašalnik, ki napoveduje 10-letno tveganje za razvoj demence, oblikovan posebej za bolnike s sladkorno boleznijo tipa 2 (38). Vključuje oceno dejavnikov, ki najmočneje napovedujejo razvoj demence, in sicer starost, izobrazbo, mikrožilne, možganskožilne in srčnožilne bolezni, akutne metabolične dogodke in depresijo. Pri diagnosticiranju je pomembno, da posvetimo pozornost morebitni depresiji, ki se lahko povezuje s kognitivnimi težavami. Možne razlage za kognitivne pritožbe so tudi hipotiroidizem, pomanjkanje vitaminov, anemija, bolezen jeter in bolezen ledvic (33).

4 Vpliv kognitivnih težav na vsakdanje življenje ter sposobnosti zdravljenja

Skrb za zdravljenje sladkorne bolezni vključuje številne kognitivne sposobnosti, kot so spomin, pozornost, načrtovanje in računanje (Biessels, 2008). Zato se

kognitivne motnje pri bolnikih s sladkorno boleznijo povezujejo s slabšo skrbjo za samo bolezen (39,40). Težave na področju spomina in izvršilnih funkcij se povezujejo s slabšim znanjem o sladkorni bolezni, slabšo sposobnostjo prilagajanja količin inzulina ter odmerjanja inzulinskih injekcij, pogostejšimi napakami pri spremljanju krvne glukoze ter bolj pogostimi zamujalnimi zdravstvenimi pregledov (22). Obenem so kognitivne motnje pomemben napovednik večjega števila epizod hipoglikemij, srčnožilnih zapletov ter smrti zaradi srčnožilnih in drugih razlogov (41). Feil in sod. (42) so s pomočjo izbranih skupin preučevali, kakšne težave imajo skrbniki pri skrbi za bolnike s sladkorno boleznijo, ki imajo pridruženo tudi diagnozo demence. Sodelujoči so omenili tri pereče teme. Zaradi težav s spominom bolniki zanemarjajo svojo lastno skrb za zdravljenje, kar vodi do potrebe po ukrepanju skrbnikov. Poleg tega vedenjski in psihološki simptomi demence negativno vplivajo na dnevno rutino zdravljenja. Med najpogostejšimi težavami je bilo zanikanje lastne bolezni. Kot zadnjo težavo so skrbniki poudarili, da je skrb za obvladovanje demence in sladkorne bolezni hkrati izredno naporna, sami se pogosto počutijo preobremenjene ter si želijo več podpore od drugih družinskih članov in zdravstvenega osebja. Pri načrtovanju zdravljenja je pomembno, da posvetimo pozornost tudi skrbnikom tako, da so tudi oni deležni edukacij o bolezni in zdravljenju ter da prejmejo ustrezno podporo (43).

5 Zdravljenje

5.1 Parametri dobrega vodenja bolnika s sladkorno boleznijo

Preden se lahko osredinimo na strategije zdravljenja sladkorne bolezni, je pomembno, da opredelimo primerne tarčne vrednosti glukoze za populacijo starejših sladkornih bolnikov s pridruženimi kognitivnimi motnjami. Evropska delovna skupina za sladkorno bolezen pri starostnikih je objavila smernice za zdravljenje oseb s sladkorno boleznijo, starih ≥ 70 let (37). Priporočajo, da odločitev o zdravljenju temelji na oceni razmerja med koristmi in tveganjem za vsakega posameznika, v obzir pa je treba vzeti dejavnike, kot so tveganje za hipoglikemijo, zmožnost samovodenja sladkorne bolezni, prisotnost oziroma odsotnost drugih bolezni, kognitivni status in pričakovano trajanje življenja. Priporočene vrednosti hemoglobina A1c so tako odvisne od starosti in soobolevnosti. Obseg 7–7,5 % priporočajo za starejše bolnike s sladkorno boleznijo brez pomembnejših drugih bolezni in vrednosti 7,6–8,5 % za bolnike z izraženo

krhkostjo (vključno s tistimi z demenco), kjer je tveganje za hipoglikemijo visoko in so verjetne koristi zdravljenja sorazmerno nizke. Članek, ki opisuje soglasje strokovnjakov na področju zdravljenja sladkorne bolezni, govori o tem, da zdravstveni status s prisotnostjo in številom drugih prisotnih bolezni oz. motenj funkcionalnega statusa, vodi do prepoznave treh večjih skupin bolnikov (44). Vsaki od teh skupin priporočajo specifične tarčne vrednosti glukoze. Zdravim posameznikom oziroma posameznikom z malo pridruženimi kroničnimi boleznimi ter neprizadetim kognitivnim in funkcionalnim stanjem, priporočajo vrednosti $A1c < 7,5$. Tisti s srednje dobrim oziroma kompleksnim zdravstvenim statusom naj bi dosegli vrednosti $A1c < 8,0$. Gre za posameznike s številnimi pridruženimi kroničnimi boleznimi, a z blažjo do srednjo izrazito kognitivno oškodovanostjo oz. okvaro. Pri posameznikih s t.i. kompleksnim oziroma slabim zdravjem in pri tistih, ki potrebujejo dolgoročno nego ali trpijo za končnim stadijem kroničnih bolezni ali pa imajo močnejše do zelo močne kognitivne motnje, priporočajo $A1c < 8,5$. Pred kratkim so pričeli raziskovalci vse pogosteje opozarjati, naj se za opredelitev glikemičnih ciljev pri starejši populaciji ne uporablja le vrednosti $A1c$ kot edini uporabljeni parameter. Študije so namreč pokazale, da vrednosti $A1c$ pri starejši populaciji nujno ne zrcalijo enakih ocenjenih povprečnih vrednosti glukoze kot pri mlajši populaciji (35). Za bolj realno oceno $A1c$ pri starejših bolnikih s pridruženimi boleznimi priporočajo tudi samonadzorovanje glukoze.

5.2 Nefarmakološko zdravljenje in podpora

Bunn in sod. (43) poudarjajo pomen individualiziranega pristopa k zdravljenju. V zgodnjih stadijih demence, ko imajo posamezniki še vedno dovolj funkcionalnosti za sprejemanje odločitev o zdravljenju, sta pomembna tako individualni pristop kot tudi oblikovanje odnosov med bolnikom, njegovim skrbnikom ter osebnim zdravnikom. Ko demenca napreduje in postane bolnikovo samostojno delovanje oteženo, pa se je potrebno v večji meri usmeriti k bolj natančnemu spremljanju bolezni, tako na strani skrbnika kot tudi osebnega zdravnika. Avtorji poudarjajo, da sta emocionalna podpora in praktična pomoč, ki jo nudijo družinski člani, pri tem ključnega pomena.

Munshi (35) podaja številne praktične nasvete za pomoč ljudem s sladkorno boleznijo in pridruženimi kognitivnimi težavami. Če imajo bolniki težave s pozabljanjem (jemanja tablet in dajanja inzulinskih injekcij, spremljanja ravni glukoze), priporočajo uporabo razdelilnikov zdravil in pošiljanje večjega števila opomnikov

pred obiskom zdravnika. Samokontrolo naj bolniki izvajajo ob prisotnosti skrbnikov oziroma z njihovo pomočjo. Zdravila s podaljšanim učinkom lahko zmanjšajo pogostost jemanja in tudi število inzulinskih injekcij. Pri bolnikih, ki imajo težave s prepoznavanjem in zdravljenjem hipoglikemij ter sledenjem novim navodilom, se priporoča, da se izogibamo uporabi zapletenih režimov zdravljenja, spremembe pa naj uvajamo postopno. Bolnikom lahko koristi tudi ponavljanje edukacij in navodil pri vsakem obisku. Pri posameznikih, ki imajo posebej izrazite težave z vzpostavljanjem novih vedenj, lahko prosimo skrbnike za pomoč ob spremembi protokola.

Izredno pomembno področje je tudi edukacija bolnikov, ki pa se mora pri izraženih kognitivnih težavah prilagoditi njim. Nemški raziskovalci so primerjali učinkovitost standardne edukacije o sladkorni bolezni v primerjavi s programom edukacije, prilagojenim za geriatrične bolnike s kognitivnimi težavami (45). Ta program se je bolj kot na teoretično znanje osredinil na praktične veščine (npr. vbrizgavanje inzulina) in ponavljanje le-teh. Čeprav sta obe skupini udeležencev po zaključku edukacij dosegali enake rezultate na področju skrbi za lastno zdravljenje, pa so imeli 6 mesecev po zaključku programa boljše rezultate tisti, ki so se udeležili prilagojene edukacije, obenem pa so izrazili tudi višje zadovoljstvo s samim programom. Avtorji zaključujejo, da zgolj teoretične edukacije niso dovolj za zagotavljanje dolgoročnega učenja pri starejših bolnikih.

5.3 Medikamentno zdravljenje

Znano je, da se slab nadzor glukoze pri bolnikih s sladkorno boleznijo tipa 2 povezuje s slabšim kognitivnim delovanjem in s hitrejšim kognitivnim upadom (46). Študije na ljudeh so hkrati pokazale, da lahko jemanje določenih oralnih zdravil proti sladkorni bolezni izboljša kognicijo pri bolnikih z BKM in demenco, še vedno pa ostaja nejasno, ali lahko zdravljenje sladkorne bolezni zmanjša tudi incidenco BKM in Alzheimerjeve bolezni (Alagiakrishnan et al., 2013). Za številna antidiabetična zdravila velja, da ugodno vplivajo na nevrogenozo in klinično izboljšajo kognitivne težave in težave s spominom (47), vplivajo pa lahko tudi na izboljšanje delovnega spomina (48).

Še vedno obstaja odprto vprašanje, ali je strog (intenziven) režim farmakološkega zdravljenja boljši od standardnega načina zdravljenja. Nekatere študije poročajo o določenih pozitivnih učinkih intenzivnega zdravljenja na področju kognicije (49), medtem ko drugi avtorji niso našli dokazov, da različni načini zdravljenja sploh vplivajo na kognitivne motnje (50). Poleg tega se strožji

režim zdravljenja povezuje tudi z višjim številom epizod hipoglikemije in višjo smrtnostjo (49,50). Vsak primer se mora tako obravnavati individualno, da lahko ocenimo prednosti strogega glikemičnega nadzora ob opaženem tveganju. Glede na to, da so zapleti bolj pogosti pri starejših, je intenzivni nadzor morda varnejši in se bolj priporoča za sladkorno bolezen tipa 1, bolnikom s sladkorno boleznijo tipa 2 pa se priporoča standardno zdravljenje (49).

5.4 Navodila za farmakološko zdravljenje hiperglikemij pri bolnikih s sladkorno boleznijo (in s pridruženimi kognitivnimi težavami)

Zdravljenje z zdravili oziroma medikamentno zdravljenje je nadgradnja nefarmakološkega zdravljenja. V nadaljevanju, na podlagi Slovenskih smernic za klinično obravnavo sladkorne bolezni tipa 2 (51), povzemamo navodila za zdravljenje hiperglikemije pri bolnikih s sladkorno boleznijo (Tabela 1). Temelj zdravljenja mora biti izboljšanje življenjskega sloga, vendar prizadevanja za te spremembe niso razlog, da bi odlašali s pričetkom farmakološkega zdravljenja. Protokol zdravljenja hiperglikemij naj bo čim bolj enostaven, da s tem zagotovimo redno jemanje zdravil. Priporočljivo je stopenjsko uvajanje zdravil glede na raven glikemije (HbA1c) in

izraženost simptomov hiperglikemije. Zdravljenje praviloma začnemo z metforminom v majhnem odmerku, ki ga postopno povečujemo. Pri tem je potrebno spremljati delovanje ledvic. Pri oceni glomerulne filtracije (oGF) pod 30 ml/min/1,73m² je metformin namreč kontraindiciran.

Če so kljub uporabi metformina še vedno izraženi simptomi hiperglikemije, je potrebno zdravljenje s sulfonilureo ali z inzulinom. Obe zdravili povečujeta tveganje za hipoglikemijo, zato zdravljenje pričnemo z nizkimi odmerki zdravila, ki ga postopno povečujemo, dokler se ne doseže nadzor nad glikemijo.

Kadar bolnik nima izraženih simptomov hiperglikemije, pri stopnjevanju zdravljenja raje posežemo po zdravilih, ki ne povečujejo tveganja za hipoglikemijo, kot so zaviralci dipeptidil peptidaze 4 (DPP-4), zaviralci natrijevih glukoznih koprenašalcev 2 (SGLT2) in analogi glukagonu podobnega peptida-1 (GLP-1). Zaviralci DPP-4 so varna zdravila, ker stranski učinki niso pogosti, vendar manj učinkovito znižajo glukozo v primerjavi s solfonilsečninom in metforminom. Možna je fiksna kombinacija z metforminom, pri čemer je pomembno redno jemanje zdravil. Zaviralci SGLT2 so zelo učinkovita zdravila, saj znižujejo glukozo preko delovanja na trebušno slinavko. Najpogostejši stranski učinek so urogenitalne okužbe, povečano pa je tudi tveganje za hipovolemijo in dehidriranje. Pri bolnikih, ki jemljejo

Tabela 1: Navodila za izbiro hiperglikemičnih zdravil pri zdravljenju sladkorne bolezni tipa 2.

Zdravilo	Učinkovitost	Tveganje za hipoglikemijo	Opozorila	Režim jemanja	Oblika
metformin	++	-	spremljaj oGF	1-krat dnevno	tableta
sulfonilsečnina	+++	+		1- do 2-krat dnevno	tableta
repaglinid	++	+		1- do 3-krat dnevno pri obroku	tableta
DPP4 zaviralec	++	-		1-krat dnevno, v trajni kombinaciji z metforminom 2-krat dnevno	tableta
SGLT2 zaviralec	+++	-	dehidracija urogenitalne infekcije	1-krat dnevno, v trajni kombinaciji z metforminom 2-krat dnevno	tableta
GLP-1 analog	+++	-	slabost, bruhanje, zaprtje	1-krat dnevno do 1-krat tedensko	injekcija
akarboza	+	-	napenjanje, vetrovi	1- do 3-krat dnevno pri obroku	tableta
inzulin	+++	+		1- do -4-krat dnevno	injekcija

Legenda: DPP4 – dipeptidil peptidaza 4; SGLT2 – natrijev glukozni soprenašalec 2; GLP-1 – glukagonu podoben peptid-1; oGF – ocena glomerulne filtracije.

zaviralce SGLT2, sta tako pomembni dobra hidriranost in dosledna higiena intimnih delov telesa, kar je pa lahko pri kognitivnem upadu težavno. Analogi GLP-1 so varna zdravila, saj ne povzročajo hipoglikemij. Stranski učinki so še posebej na začetku zdravljenja pogosti, vendar ponavadi v nekaj tednih izzvenijo. Primerni so za osebe z BMI nad 30. Na voljo so oblike za enkratredenski vnos, kar je pomembno, če breme dajanja zdravil bolniku pade na svojce.

Če bolniki izražajo težave, povezane s sposobnostjo slediti zdravljenju, se lahko olajšajo tudi s prilagoditvijo protokola zdravljenja (35). V primeru, da bolniki pogosto pozabijo vzeti inzulin ob obroku hrane, se priporoča uporaba bazalnega inzulina in neinzulinskih pripravkov, ki nadzorujejo hiperglikemije po obroku hrane. Če bolniki delajo napake pri odmerjanju inzulina, je morda bolj smiselno odmerke določiti vnaprej. Če se uporabi sheme ne moremo izogniti, lahko le-te nekoliko poenostavimo. Na primer: za glukozo > 15 mmol/L predpišemo uporabo ene enote in za glukozo > 20 mmol/l uporabo štirih enot inzulina. V primeru, da bolniki več ur po obroku doživljajo hipoglikemije, hkrati pa imajo čez dan visoke vrednosti glukoze, se zjutraj priporoča uporaba bazalnega inzulina ter titiranje odmerka, da zagotovimo nadzor nad glukozo do naslednjega jutra. Možna rešitev je tudi prej omenjena kombinacija inzulina z neinzulinskimi pripravki. V primeru, da bolniki potrebujejo skrbnika za dajanje inzulina, je potrebno izbrati strategijo s čim manjšim številom injekcij. Težave s pravočasnim jemanjem zdravil lahko olajšamo z uporabo razdelilnikov zdravil in uporabo zdravil s podaljšanim učinkom.

Trenutno še ni jasno, ali uporaba inhibitorjev acetilholinesteraze (zdravil, ki so registrirana za zdravljenje Alzheimerjeve demence), prinaša posebne koristi bolnikom s sladkorno boleznijo, saj tega doslej posebej za to podskupino še niso ocenjevali.

6 Rezultati MOPEAD

6.1 Opis študije

V nadaljevanju predstavljamo slovenske rezultate evropskega projekta MOPEAD (Models of Patient Engagement for Alzheimer's Disease) (52), katerega namen je bil uvajanje novih pristopov za zgodnje odkrivanje oseb z znaki Alzheimerjeve bolezni. S primerjavo novih pristopov smo želeli odkriti boljše možnosti za prepoznavanje in diagnosticiranje te bolezni. Osredinjali smo se na posameznike, katerih težave v skupnosti se pogosto spregledajo, in sicer smo pri tem primerjali štiri

različne strategije; a) spletno nevropsihološko testiranje b) nevropsihološko testiranje na Nevrološki kliniki oz. t.i. »Odprta hiša« c) testiranja v posameznih ambulantah družinske medicine in č) testiranja v specialističnih terciarnih ambulantah za sladkorno bolezen. Pri posameznikih iz specialističnih ambulant za sladkorno bolezen sta bili merili za uvrstitev v študijo dosežek ≤ 27 na KPSS in ≥ 7 točk na lestvici ocene tveganja za razvoj demence pri sladkornih bolnikih. Lestvica ocene tveganja za razvoj demence je vključevala več kliničnih in demografskih spremenljivk, in sicer starost, spol, izobrazbo, pojav diabetičnega stopala, pojav akutnih metabolnih dogodkov, depresijo, mikrožilne bolezni, srčnožilne bolezni in možganskožilne bolezni. Pri posameznikih, ki so se uvrstili v študijo, smo opravili popolno diagnostično oceno, ki je vključevala nevrološki in telesni pregled, nevropsihološko oceno, oceno funkcionalnega statusa, uporabo virov in afektivnih simptomov, pregled krvi, preiskave možganov z magnetnoresonančnim slikanjem in po želji tudi pregled cerebrospinalnega likvorja z lumbalno punkcijo ter določitev genotipa Apoe.

6.2 Rezultati

Od vseh štirih vključenih skupin so na večini področij najslabše rezultate dosegali udeleženci, napoteni preko ambulant za sladkorno bolezen. V Tabeli 2 so predstavljeni rezultati za slovensko kohorto, in sicer primerjava skupin udeležencev, ki sta bili vključeni preko ambulant družinske medicine (N = 16) in ambulant za sladkorno bolezen (N = 18). Posamezniki s sladkorno boleznijo so dosegali nižje rezultate na večini testiranih področij, statistično značilne pa so bile te razlike na KPSS ($p < 0,001$). Razlika v kognitivnem delovanju se je zaznala tudi s Ponovljivo testno baterijo za oceno nevropsihološkega statusa (RBANS) ($p = 0,051$). Zanimivo je, da so bolniki iz ambulant za sladkorno bolezen poročali o nižji anksioznosti ($p = 0,004$) in depresivnosti ($p = 0,072$). Kljub temu so povprečni rezultati anksioznosti in depresivnosti za obe skupini v mejah normale, kar kaže na to, da na našem vzorcu ni klinično pomembnih razpoloženskih motenj. Enako lahko zaključimo tudi glede krhkosti v obeh skupinah. Likvorski biološki označevalci demence (Tau, PTAu, A β 42, A β 40 in 10x A β 42/40) ne odkrivajo, da bi se skupini razlikovali v likvorskih značilnostih demence. V skupini udeležencev, napoteni preko ambulant za sladkorno bolezen, je imel večji delež diagnozo BKM oziroma demenca (83 % proti 63 %). Podobno so tudi na španski kohorti sladkornih bolnikov projekta MOPEAD (53) poročali o visoki prevalenci kognitivnih motenj, in sicer je imelo 87,2 %

Tabela 2: Primerjava opisnih statistik dveh skupin udeležencev iz ambulant družinske medicine in ambulant za sladkorno bolezen.

	Ambulanta družinske medicine	Ambulanta za sladkorno bolezen	p
N	16	18	
starost, M (SD)	73,9 (4,3)	73,5 (5,7)	.807
leta izobrazbe, M (SD)	12,7 (2,4)	12,2 (3,0)	.588
krhkost, M (SD)	3,3 (1,8)	3,8 (1,5)	.564
anksioznost, M (SD)	7,1 (3,9)	3,5 (2,2)	.004
depresivnost, M (SD)	4,9 (3,0)	3,2 (2,1)	.072
KPSS, M (SD)	27,9 (1,4)	25,6 (1,9)	.000
RBANS, M (SD)	90,5 (14,2)	81,7 (8,1)	.051
BMI, M (SD)	32,6 (9,1)	30,6 (4,8)	.458
MRI, Fazekas, Deep	1,00 (0,6)	1,33 (0,7)	.187
Tau [pg/ml]	412,9 (150,1)	424,7 (248,8)	.915
Ptau [pg/ml]	67,7 (23,7)	69,0 (32,0)	.932
A β 42 [pg/ml]	990,4 (375,5)	1144,4 (359,4)	.456
A β 40 [pg/ml]	14.682,7 (3.362,8)	14.850,5 (7.628,5)	.957
10x A β 42/40	0,7 (0,2)	0,9 (0,3)	.225

Legenda: krhkost – rezultat na Edmontonski lestvici krhkosti (0–17 točk); anksioznost – dosežek na podlestvici anksioznosti na Lestvici bolnišnične tesnobe in depresije (0–21 točk); depresivnost – dosežek na podlestvici depresivnosti na Lestvici bolnišnične tesnobe in depresije (0–21 točk); KPSS – Kratki preizkus spoznavnih sposobnosti; RBANS – Ponovljiva testna baterija za oceno nevropsihološkega statusa; BMI – Indeks telesne mase; MRI – magnetnoresonančno slikanje; FAZEKAS – vizualna ocena prisotnosti žilnih sprememb v beli možganovini (0–3); A β 42 – amiloid beta 42; A β 40 – amiloid beta 40; A β 42/20 – razmerje amiloid beta 42/40.

udeležencev BKM in 7,7 % AD. Zaključimo lahko, da se skupini med seboj pomembno razlikujeta v kognitivnem delovanju, teh razlik pa na podlagi trenutnih rezultatov ne moremo pojasniti ne s prisotnostjo žilnih in tudi ne nevrodegenerativnih procesov. Ena od možnih razlag bi bila, da na razlike v kogniciji vpliva sladkorna bolezen.

7 Zaključek

Prepoznavanje naraščajoče pojavnosti sladkorne bolezni in demence je ključnega pomena za ustrezno, pravočasno in kakovostno obravnavo bolnikov. Številne skupne dejavnike tveganja in njihovo medsebojno sovplivanje je v klinični praksi zdravnika specialista družinske medicine, diabetologa, nevrologa ali drugega

strokovnjaka, ki obravnava takšnega bolnika, ključno zgodaj prepoznati in ustrezno obravnavati. Presejalna ocena kognitivnih sposobnosti bolnika s sladkorno boleznijo je ključnega pomena za ustrezno izbiro farmakološkega in nefarmakološkega načina zdravljenja.

Izjava o navzkrižju interesov

Avtorji nimamo navzkrižja interesov.

Vir financiranja

Projekt MOPEAD je bil financiran s sredstvi pobude za inovativna zdravila (Innovative Medicine Initiative – IMI) 2 s pogodbo št. 115975. V skupnem podjetju sta bila partnerja Evropska unija s programom Horizon 2020 in Evropska federacija farmacevtske industrije in združenj (EFPIA).

Literatura

- 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*. 2004;27(5):1047-53. DOI: [10.2337/diacare.27.5.1047](https://doi.org/10.2337/diacare.27.5.1047) PMID: [15111519](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15111519/)
- Biessels GJ, Despa F. Cognitive decline and dementia in diabetes mellitus: mechanisms and clinical implications. *Nat Rev Endocrinol*. 2018;14(10):591-604. DOI: [10.1038/s41574-018-0048-7](https://doi.org/10.1038/s41574-018-0048-7) PMID: [30022099](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30022099/)
- Cheng G, Huang C, Deng H, Wang H. Diabetes as a risk factor for dementia and mild cognitive impairment: a meta-analysis of longitudinal studies. *Intern Med J*. 2012;42(5):484-91. DOI: [10.1111/j.1445-5994.2012.02758.x](https://doi.org/10.1111/j.1445-5994.2012.02758.x) PMID: [22372522](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22372522/)
- American Psychiatric Association. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*. 5th ed. Arlington (VA): American Psychiatric Association; 2013.
- Knopman DS, Petersen RC. Mild cognitive impairment and mild dementia: a clinical perspective. *Mayo Clin Proc*. 2014;89(10):1452-9. DOI: [10.1016/j.mayocp.2014.06.019](https://doi.org/10.1016/j.mayocp.2014.06.019) PMID: [25282431](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25282431/)
- Prince M, Bryce R, Albanese E, Wimo A, Ribeiro W, Ferri CP. The global prevalence of dementia: a systematic review and metaanalysis. *Alzheimers Dement*. 2013;9(1):63-75.e2. DOI: [10.1016/j.jalz.2012.11.007](https://doi.org/10.1016/j.jalz.2012.11.007) PMID: [23305823](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23305823/)
- Livingston G, Huntley J, Sommerlad A, Ames D, Ballard C, Banerjee S, et al. Dementia prevention, intervention, and care: 2020 report of the Lancet Commission. *Lancet*. 2020;396(10248):413-46. DOI: [10.1016/S0140-6736\(20\)30367-6](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30367-6) PMID: [32738937](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32738937/)
- Campbell NL, Unverzagt F, LaMantia MA, Khan BA, Boustani MA. Risk factors for the progression of mild cognitive impairment to dementia. *Clin Geriatr Med*. 2013;29(4):873-93. DOI: [10.1016/j.cger.2013.07.009](https://doi.org/10.1016/j.cger.2013.07.009) PMID: [24094301](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24094301/)
- Zhang Q, Wu Y, Han T, Liu E. Changes in cognitive function and risk factors for cognitive impairment of the elderly in China: 2005–2014. *Int J Environ Res Public Health*. 2019;16(16):E2847. DOI: [10.3390/ijerph16162847](https://doi.org/10.3390/ijerph16162847) PMID: [31404951](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31404951/)
- Kozamernik KM, Kogoj TK, Sever MJ, Janež A. Metabolični sindrom - Od patofiziologije do klinične prepoznave. *Farm Vestn*. 2014;65:207-20.
- O'Neill S, O'Driscoll L. Metabolic syndrome: a closer look at the growing epidemic and its associated pathologies. *Obes Rev*. 2015;16(1):1-12. DOI: [10.1111/obr.12229](https://doi.org/10.1111/obr.12229) PMID: [25407540](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25407540/)
- Assuncao N, Sudo FK, Drummond C, de Felice FG, Mattos P. Metabolic Syndrome and cognitive decline in the elderly: A systematic review. *PLoS One*. 2018;13(3):e0194990. DOI: [10.1371/journal.pone.0194990](https://doi.org/10.1371/journal.pone.0194990) PMID: [29579115](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29579115/)
- Siervo M, Harrison SL, Jagger C, Robinson L, Stephan BC. Metabolic syndrome and longitudinal changes in cognitive function: a systematic review and meta-analysis. *J Alzheimers Dis*. 2014;41(1):151-61. DOI: [10.3233/JAD-132279](https://doi.org/10.3233/JAD-132279) PMID: [24577475](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24577475/)
- Atti AR, Valente S, Iodice A, Caramella I, Ferrari B, Albert U, et al. Metabolic Syndrome, Mild Cognitive Impairment, and Dementia: A Meta-Analysis of Longitudinal Studies. *Am J Geriatr Psychiatry*. 2019;27(6):625-37. DOI: [10.1016/j.jagp.2019.01.214](https://doi.org/10.1016/j.jagp.2019.01.214) PMID: [30917904](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30917904/)
- Suemoto CK, Gilsanz P, Mayeda ER, Glymour MM. Body mass index and cognitive function: the potential for reverse causation. *Int J Obes*. 2015;39(9):1383-9. DOI: [10.1038/ijo.2015.83](https://doi.org/10.1038/ijo.2015.83) PMID: [25953125](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25953125/)
- Arvanitakis Z, Capuano AW, Bennett DA, Barnes LL. Body mass index and decline in cognitive function in older black and white persons. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2018;73(2):198-203. DOI: [10.1093/gerona/glx152](https://doi.org/10.1093/gerona/glx152) PMID: [28961897](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28961897/)
- Kivimäki M, Luukkonen R, Batty GD, Ferrie JE, Pentti J, Nyberg ST, et al. Body mass index and risk of dementia: analysis of individual-level data from 1.3 million individuals. *Alzheimers Dement*. 2018;14(5):601-9. DOI: [10.1016/j.jalz.2017.09.016](https://doi.org/10.1016/j.jalz.2017.09.016) PMID: [29169013](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29169013/)
- Wendell CR, Zonderman AB, Katzel LI, Rosenberger WF, Plamadeala VV, Hoseney MM, et al. Nonlinear associations between plasma cholesterol levels and neuropsychological function. *Neuropsychology*. 2016;30(8):980-7. DOI: [10.1037/neu0000298](https://doi.org/10.1037/neu0000298) PMID: [27280580](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27280580/)
- Papunen S, Mustakallio-Könönen A, Auvinen J, Timonen M, Keinänen-Kiukaanniemi S, Sebert S. The association between diabetes and cognitive changes during aging. *Scand J Prim Health Care*. 2020;38(3):281-90. DOI: [10.1080/02813432.2020.1802140](https://doi.org/10.1080/02813432.2020.1802140) PMID: [32777967](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32777967/)
- Marseglia A, Fratiglioni L, Kalpouzos G, Wang R, Bäckman L, Xu W. Prediabetes and diabetes accelerate cognitive decline and predict microvascular lesions: A population-based cohort study. *Alzheimers Dement*. 2019;15(1):25-33. DOI: [10.1016/j.jalz.2018.06.3060](https://doi.org/10.1016/j.jalz.2018.06.3060) PMID: [30114414](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30114414/)
- Luchsinger JA, Reitz C, Patel B, Tang MX, Manly JJ, Mayeux R. Relation of diabetes to mild cognitive impairment. *Arch Neurol*. 2007;64(4):570-5. DOI: [10.1001/archneur.64.4.570](https://doi.org/10.1001/archneur.64.4.570) PMID: [17420320](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17420320/)
- Tomlin A, Sinclair A. The influence of cognition on self-management of type 2 diabetes in older people. *Psychol Res Behav Manag*. 2016;9:7-20. PMID: [26855601](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26855601/)
- Zheng F, Yan L, Yang Z, Zhong B, Xie W. HbA1c, diabetes and cognitive decline: the English Longitudinal Study of Ageing. *Diabetologia*. 2018;61(4):839-48. DOI: [10.1007/s00125-017-4541-7](https://doi.org/10.1007/s00125-017-4541-7) PMID: [29368156](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29368156/)
- McCrimmon RJ, Ryan CM, Frier BM. Diabetes and cognitive dysfunction. *Lancet*. 2012;379(9833):2291-9. DOI: [10.1016/S0140-6736\(12\)60360-2](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(12)60360-2) PMID: [22683129](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22683129/)
- Wilson V. Cognitive impairment in patients with diabetes. *Nurs Stand*. 2012;27(15-17):44-9. DOI: [10.7748/ns2012.12.27.15.44.c9484](https://doi.org/10.7748/ns2012.12.27.15.44.c9484) PMID: [23346706](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23346706/)
- Lee AK, Rawlings AM, Lee CJ, Gross AL, Huang ES, Sharrett AR, et al. Severe hypoglycaemia, mild cognitive impairment, dementia and brain volumes in older adults with type 2 diabetes: the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) cohort study. *Diabetologia*. 2018;61(9):1956-65. DOI: [10.1007/s00125-018-4668-1](https://doi.org/10.1007/s00125-018-4668-1) PMID: [29961106](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29961106/)
- Chen YX, Liu ZR, Yu Y, Yao ES, Liu XH, Liu L. Effect of recurrent severe hypoglycemia on cognitive performance in adult patients with diabetes: A meta-analysis. *J Huazhong Univ Sci Technol Med Sci*. 2017;37(5):642-8. PMID: [29058275](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29058275/)
- Kim HG. Cognitive dysfunctions in individuals with diabetes mellitus. *Yeungnam Univ J Med*. 2019;36(3):183-91. DOI: [10.12701/yujm.2019.00255](https://doi.org/10.12701/yujm.2019.00255) PMID: [31620632](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31620632/)
- Sommerfield AJ, Deary IJ, Frier BM. Acute hyperglycemia alters mood state and impairs cognitive performance in people with type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 2004;27(10):2335-40. DOI: [10.2337/diacare.27.10.2335](https://doi.org/10.2337/diacare.27.10.2335) PMID: [15451897](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15451897/)
- Geijselaers SL, Sep SJ, Claessens D, Schram MT, van Boxtel MP, Henry RM, et al. The role of hyperglycemia, insulin resistance, and blood pressure in diabetes-associated differences in cognitive performance - The Maastricht study. *Diabetes Care*. 2017;40(11):1537-47. DOI: [10.2337/dc17-0330](https://doi.org/10.2337/dc17-0330) PMID: [28842522](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28842522/)
- Mastro A, Caputo JB, Vagula MC. Cognitive impairment and dementia in type 2 diabetes mellitus. *US Pharm*. 2014;39(10).
- Luchsinger JA. Type 2 diabetes and cognitive impairment: linking mechanisms. *J Alzheimers Dis*. 2012;30(s2):S185-98. DOI: [10.3233/JAD-2012-111433](https://doi.org/10.3233/JAD-2012-111433) PMID: [22433668](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22433668/)
- Koekkoek PS, Kappelle LJ, van den Berg E, Rutten GE, Biessels GJ. Cognitive function in patients with diabetes mellitus: guidance for daily care. *Lancet Neurol*. 2015;14(3):329-40. DOI: [10.1016/S1474-4422\(14\)70249-2](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(14)70249-2) PMID: [25728442](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25728442/)
- Lin Y, Shan PY, Jiang WJ, Sheng C, Ma L. Subjective cognitive decline: preclinical manifestation of Alzheimer's disease. *Neurol Sci*. 2019;40(1):41-9. DOI: [10.1007/s10072-018-3620-y](https://doi.org/10.1007/s10072-018-3620-y) PMID: [30397816](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30397816/)

35. Munshi MN. Cognitive dysfunction in older adults with diabetes: what a clinician needs to know. *Diabetes Care*. 2017;40(4):461-7. DOI: [10.2337/dc16-1229](https://doi.org/10.2337/dc16-1229) PMID: 28325796
36. American Diabetes Association. 12. Older adults: standards of medical care in diabetes- 2020. *Diabetes Care*. 2020;43:S152-62. DOI: [10.2337/cc20-S012](https://doi.org/10.2337/cc20-S012) PMID: 31862755
37. Sinclair AJ, Paolisso G, Castro M, Bourdel-Marchasson I, Gadsby R, Rodríguez Mañas L; European Diabetes Working Party for Older People. European Diabetes Working Party for Older People 2011 clinical guidelines for type2 diabetes mellitus. Executive summary. *Diabetes Metab*. 2011;37:S27-38. DOI: [10.1016/S1262-3636\(11\)70962-4](https://doi.org/10.1016/S1262-3636(11)70962-4) PMID: 22183418
38. Exalto LG, Biessels GJ, Karter AJ, Huang ES, Katon WJ, Minkoff JR, et al. Risk score for prediction of 10 year dementia risk in individuals with type 2 diabetes:a cohort study. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2013;1(3):183-90. DOI: [10.1016/S2213-8587\(13\)70048-2](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(13)70048-2) PMID: 24622366
39. Świętoniowska-Lonc N, Polański J, Tański W, Jankowska-Polańska B. Impact of Cognitive Impairment on Adherence to Treatment and Self-Care in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus. *Diabetes Metab Syndr Obes*. 2021;14:193-203. DOI: [10.2147/DMSO.S284468](https://doi.org/10.2147/DMSO.S284468) PMID: 33488107
40. Thabit H, Kennelly SM, Bhagarva A, Ogunlewe M, McCormack PM, McDermott JH, et al. Utilization of Frontal Assessment Battery and Executive Interview 25 in assessing for dysexecutive syndrome and its association with diabetes self-care in elderly patients with type 2 diabetes mellitus. *Diabetes Res Clin Pract*. 2009;86(3):208-12. DOI: [10.1016/j.diabres.2009.09.004](https://doi.org/10.1016/j.diabres.2009.09.004) PMID: 19783061
41. de Galan BE, Zoungas S, Chalmers J, Anderson C, Dufouil C, Pillai A, et al.; ADVANCE Collaborative group. Cognitive function and risks of cardiovascular disease and hypoglycaemia in patients with type 2 diabetes: the Action in Diabetes and Vascular Disease: Preterax and Diamicon Modified Release Controlled Evaluation (ADVANCE) trial. *Diabetologia*. 2009;52(11):2328-36. DOI: [10.1007/s00125-009-1484-7](https://doi.org/10.1007/s00125-009-1484-7) PMID: 19688336
42. Feil DG, Lukman R, Simon B, Walston A, Vickrey B. Impact of dementia on caring for patients' diabetes. *Aging Ment Health*. 2011;15(7):894-903. DOI: [10.1080/13607863.2011.569485](https://doi.org/10.1080/13607863.2011.569485) PMID: 21547750
43. Bunn F, Goodman C, Reece Jones P, Russell B, Trivedi D, Sinclair A, et al. What works for whom in the management of diabetes in people living with dementia:a realist review. *BMC Med*. 2017;15(1):141. DOI: [10.1186/s12916-017-0909-2](https://doi.org/10.1186/s12916-017-0909-2) PMID: 28750628
44. Kirkman MS, Briscoe VJ, Clark N, Florez H, Haas LB, Halter JB, et al. Diabetes in older adults. *Diabetes Care*. 2012;35(12):2650-64. DOI: [10.2337/dc12-1801](https://doi.org/10.2337/dc12-1801) PMID: 23100048
45. Braun A, Muller UA, Muller R, Leppert K, Schiel R. Structured treatment and teaching of patients with Type 2 diabetes mellitus and impaired cognitive function—the DICOE trial. *Diabet Med*. 2004;21(9):999-1006. DOI: [10.1111/j.1464-5491.2004.01281.x](https://doi.org/10.1111/j.1464-5491.2004.01281.x) PMID: 15317605
46. Yaffe K, Falvey C, Hamilton N, Schwartz AV, Simonsick EM, Satterfield S, et al. Diabetes, glucose control, and 9-year cognitive decline among older adults without dementia. *Arch Neurol*. 2012;69(9):1170-5. DOI: [10.1001/archneurol.2012.1117](https://doi.org/10.1001/archneurol.2012.1117) PMID: 22710333
47. Zhong KL, Chen F, Hong H, Ke X, Lv YG, Tang SS, et al. New views and possibilities of antidiabetic drugs in treating and/or preventing mild cognitive impairment and Alzheimer's Disease. *Metab Brain Dis*. 2018;33(4):1009-18. DOI: [10.1007/s11011-018-0227-1](https://doi.org/10.1007/s11011-018-0227-1) PMID: 29626315
48. Ryan CM, Freed MI, Rood JA, Cobitz AR, Waterhouse BR, Strachan MW. Improving metabolic control leads to better working memory in adults with type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 2006;29(2):345-51. DOI: [10.2337/diacare.29.02.06.dc05-1626](https://doi.org/10.2337/diacare.29.02.06.dc05-1626) PMID: 16443885
49. Peñaherrera-Oviedo C, Moreno-Zambrano D, Palacios M, Duarte-Martínez MC, Cevallos C, Gamboa X, et al. Does Intensive Glucose Control Prevent Cognitive Decline in Diabetes? A Meta-Analysis. *Int J Chronic Dis*. 2015;2015:680104. DOI: [10.1155/2015/680104](https://doi.org/10.1155/2015/680104) PMID: 26464871
50. Areosa Sastre A, Vernooij RW, González-Colaço Harmand M, Martínez G. Effect of the treatment of Type 2 diabetes mellitus on the development of cognitive impairment and dementia. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017;6(6). DOI: [10.1002/14651858.CD003804.pub2](https://doi.org/10.1002/14651858.CD003804.pub2) PMID: 28617932
51. Zaletel J, Pongrac Barlovič D. Zdravljenje hperglikemije z zdravili. In: Zaletel J, Ravnik Oblak M, ur. Slovenske smernice za klinično obravnavo sladkorne bolezni tipa 2. Ljubljana: Diabetološko združenje Slovenije; 2016.
52. Rodríguez-Gómez O, Rodrigo A, Iradier F, Santos-Santos MA, Hundemer H, Ciudin A, et al.; MOPEAD Consortium. The MOPEAD project: advancing patient engagement for the detection of "hidden" undiagnosed cases of Alzheimer's disease in the community. *Alzheimers Dement*. 2019;15(6):828-39. DOI: [10.1016/j.jalz.2019.02.003](https://doi.org/10.1016/j.jalz.2019.02.003) PMID: 31076376
53. Ortiz Zuñiga AM, Simó R, Rodríguez-Gómez O, Hernández C, Rodrigo A, Jamilis L, et al. Clinical Applicability of the Specific Risk Score of Dementia in Type 2 Diabetes in the Identification of Patients with Early Cognitive Impairment: results of the MOPEAD Study in Spain. *J Clin Med*. 2020;9(9):2726. DOI: [10.3390/jcm9092726](https://doi.org/10.3390/jcm9092726) PMID: 32847012