



Artículo de revisión

Función cognitiva y factores cardiometabólicos en diabetes mellitus tipo 2

Amin Cervantes-Arriaga, */** Juan Calleja-Castillo, */** Mayela Rodríguez-Violante */**

RESUMEN

Antecedentes: el deterioro cognitivo en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 es un fenómeno bien reconocido; sin embargo, su causa es compleja debido a la diversidad de mecanismos fisiopatológicos potencialmente involucrados y a la alta prevalencia de comorbilidades, como: hipertensión arterial, obesidad y dislipidemia que, a su vez, pueden asociarse con alteraciones cognitivas y vasculares.

Material y método: revisión de la evidencia reciente acerca de los factores de riesgo relacionados con el decremento de la función cognitiva en la población diabética. Los factores revisados incluyen no sólo la glucemia y resistencia a la insulina sino también obesidad, hipertensión arterial y síndrome metabólico.

Resultados: el deterioro en la función cognitiva en pacientes con diabetes mellitus parece estar primordialmente relacionado con el control glucémico.

Conclusión: al momento, la evidencia sugiere un origen multifactorial del que destacan el descontrol crónico de la glucemia y como su marcador la HbA1c; sin embargo, para la detección oportuna se requiere atención integral de las comorbilidades y evaluaciones regulares de la función cognitiva.

Palabras clave: deterioro cognitivo, función cognitiva, diabetes mellitus, hiperglucemia, factores de riesgo

ABSTRACT

Background: Cognitive decline in diabetes mellitus type 2 is well recognized; its etiology is complex due to the diversity of physiopathologic mechanisms potentially involved as well as the high prevalence of comorbidity including hypertension, obesity and dyslipidemia.

Material and Method: In the review we present recent evidence regarding risk factors related with cognitive decline in diabetic population. Risk factors reviewed included glycemic control, insulin resistance but also obesity, hypertension and metabolic syndrome.

Results: Cognitive decline in diabetic patients appear to be mainly related with glycemic control.

Conclusion: Current evidence suggests a multifactorial etiology with uncontrolled chronic glycemia and HbA1c as a marker standing out. Nevertheless, an integral treatment of comorbidities and regular evaluations of cognitive function are required.

Key words: Cognitive decline, cognitive function, diabetes mellitus, hyperglycemia, risk factors.

Los factores de riesgo asociados con el deterioro cognitivo son diversos e incluyen: edad, género, antecedentes familiares, grado de escolaridad y otros casi siempre relacionados con enfermedad cardio y cerebrovascular que favorecen alteraciones por hipoperfusión, desmielinización y lesiones isquémicas subcorticales de sustancia blanca. Entre los factores cerebrocardiovasculares destacan: diabetes

mellitus, hipertensión arterial, dislipidemia, tabaquismo, hiperhomocisteinemia y concentraciones elevadas de proteína C reactiva de alta sensibilidad.¹

También se conocen otros factores predictivos de evolución del decremento de funciones cognitivas e, incluso, mortalidad, entre los que destacan: la edad, APOE4, manifestaciones de enfermedad macrovascular y diabetes mellitus.²

Las personas con diabetes mellitus tienen mayor riesgo de decremento de la función cognitiva. El deterioro cognitivo leve se denomina encefalopatía diabética o disfunción cognitiva diabética e, incluso, se ha diferenciado en encefalopatía diabética primaria y secundaria. La primaria causada por hiperglucemia y alteración en la acción de la insulina, relacionada con el tiempo de evolución de la hiperglucemia y se asocia con pérdida neuronal apoptótica y deterioro cognitivo; en contraparte, la encefalopatía diabética secundaria parece ser resultado de enfermedad microvascular subyacente o consecuencia de hipoglucemias.^{3,4} En la actualidad existe mayor interés en el deterioro cognitivo debido al avance reciente en

* Laboratorio Clínico de Enfermedades Neurodegenerativas.

** Medicina Interna.

*** Neurología.

Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía, México.

Correspondencia: Dr. Amin Cervantes Arriaga. Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía. Av. Insurgentes Sur 3877, colonia La Fama, México 14269, DF. Correo electrónico: acervantes@innn.edu.mx

Recibido: junio, 2009. Aceptado: julio, 2009.

Este artículo debe citarse como: Cervantes-Arriaga A, Calleja-Castillo J, Rodríguez-Violante M. Función cognitiva y factores cardiometabólicos en diabetes mellitus tipo 2. Med Int Mex 2009;25(5):386-92.

La versión completa de este artículo también está disponible en: www.nietoeditores.com.mx

técnicas de imagen y en pruebas neurocognitivas; sin embargo, aún se conoce poco su fisopatogenia.⁵

Función cognitiva en diabetes mellitus tipo 2

La diabetes mellitus tipo 2 se asocia con alteraciones en las funciones cerebrales que, a su vez, implican: deterioro cognitivo, demencia, depresión y enfermedad cerebrovascular.⁶ El deterioro cognitivo también puede ser consecuencia de depresión, hipertensión y enfermedad cardio y cerebrovascular.^{7,8} Las personas con diabetes mellitus tipo 2 tienen mayor tasa de declinación de funciones cognitivas e incremento de hasta 15 veces en el riesgo de deterioro cognitivo e, incluso, demencia.⁹⁻¹⁴ La mayor parte de los estudios indica que las alteraciones cognitivas en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 involucran múltiples factores mediante igual número de mecanismos fisiopatológicos que incluyen, principalmente, glucemia, perfil de lípidos, presión arterial, insulinemia, medicamentos hipoglucemiantes y complicaciones crónicas micro y macrovasculares.¹⁵

Se ha sugerido que existe un efecto directo de la regulación de glucosa (-2.58 95% IC -5.0 a -0.1) en el desempeño cognitivo de pacientes con diabetes mellitus distinto a un efecto secundario a enfermedad macrovascular;¹⁶ aunque se ha propuesto que la hiperglucemia aguda se asocia también con una leve disfunción cognitiva.^{17,18}

El deterioro cognitivo asociado con diabetes mellitus tipo 2, al parecer, sólo se modifica por el estado de tabaquismo¹⁹ porque no se ha encontrado ninguna otra relación con respecto a factores del estilo de vida. La optimización del control glucémico con hipoglucemiantes orales mejora la función cognitiva en pacientes con diabetes mellitus tipo 2, independientemente del mecanismo de acción del fármaco;^{20,21,22} sin embargo, otros estudios no han demostrado mejoría alguna en la función cognitiva enseguida del control, por lo que también se sugiere que esto podría estar relacionado con el tipo específico de hipoglucemiente oral.²³

Desde el punto de vista neuropsicológico se ha descrito que el patrón de deterioro cognitivo en personas con diabetes mellitus sugiere una disfunción frontal subcortical, como se observa en la enfermedad de pequeño vaso cerebral.²⁴ Los dominios afectados con mayor frecuencia en el diabético tipo 2 incluyen: atención, función ejecutiva, memoria verbal y velocidad de procesamiento, principalmente, respetando funciones visuoespaciales, de atención, semánticas y de lenguaje.^{25,26}

Mecanismos fisiopatológicos

En estudios clínicos y en modelos animales se ha documentado que la diabetes mellitus induce trastornos cognitivos y alteraciones en la potenciación a largo plazo en el hipocampo y que esta potenciación es regulada por propiedades intrínsecas de los receptores de glutamato, particularmente del subtipo NMDA.²⁷ También se ha estudiado la relación entre diabetes mellitus y cambios en la cognición a través de alteraciones en la estructura y función de la barrera hematoencefálica.²⁸ Los mecanismos fisiopatológicos también se encuentran en relación con los factores de riesgo que se exponen en las siguientes secciones.

Factores de riesgo

Se ha descrito que el control inadecuado medido mediante HbA1c es el factor más vinculado con el deterioro cognitivo.²⁹ Una revisión sistemática reciente encontró que los pacientes diabéticos tienen mayor riesgo de demencia en comparación con los no diabéticos con un riesgo relativo entre 1.26 y 2.83, aunque el riesgo relativo de demencia vascular está entre 2 a 2.6, mientras que el riesgo de Alzheimer está entre 1.3 y 2.³⁰ (Figura 1)

Roberts y colaboradores compararon sujetos con deterioro cognitivo leve y sujetos con función cognitiva normal y encontraron que la frecuencia de diabetes mellitus era similar en ambos grupos (RM 1.16; 95% CI 0.85-1.57); sin embargo, el deterioro cognitivo ajustado para edad, género y escolaridad se vinculó con inicio de la diabetes antes de los 65 años (RM, 2.20; 95% CI, 1.29-3.73), duración de diabetes mellitus de 10 años o más (RM, 1.76; 95% CI, 1.16-2.68), tratamiento con insulina (RM, 2.01; 95% CI, 1.22-3.31) y complicaciones de diabetes mellitus (RM, 1.80; 95% CI, 1.13-2.89).³¹

Finalmente, Bruce y sus colaboradores³² analizaron 205 pacientes con diabetes mellitus con un seguimiento de año y medio. Luego de controlar para edad y educación mediante regresión logística múltiple se encontró que la razón albúmina-creatinina en orina predecía deterioro en la función cognitiva (RM 1.37, 95% CI 1.05-1.78, P = 0.021), mientras que el tratamiento con inhibidor de la ECA o bloqueador de receptores de angiotensina otorgaba un efecto protector (RM 0.28 [0.12-0.65], P = 0.003).³² El estudio ACCORD-MIND (Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes Memory in Diabetes Study) pretende determinar si el tratamiento intensivo a largo plazo tiene mayor repercusión que el convencional en el decremento de la función cognitiva.³³

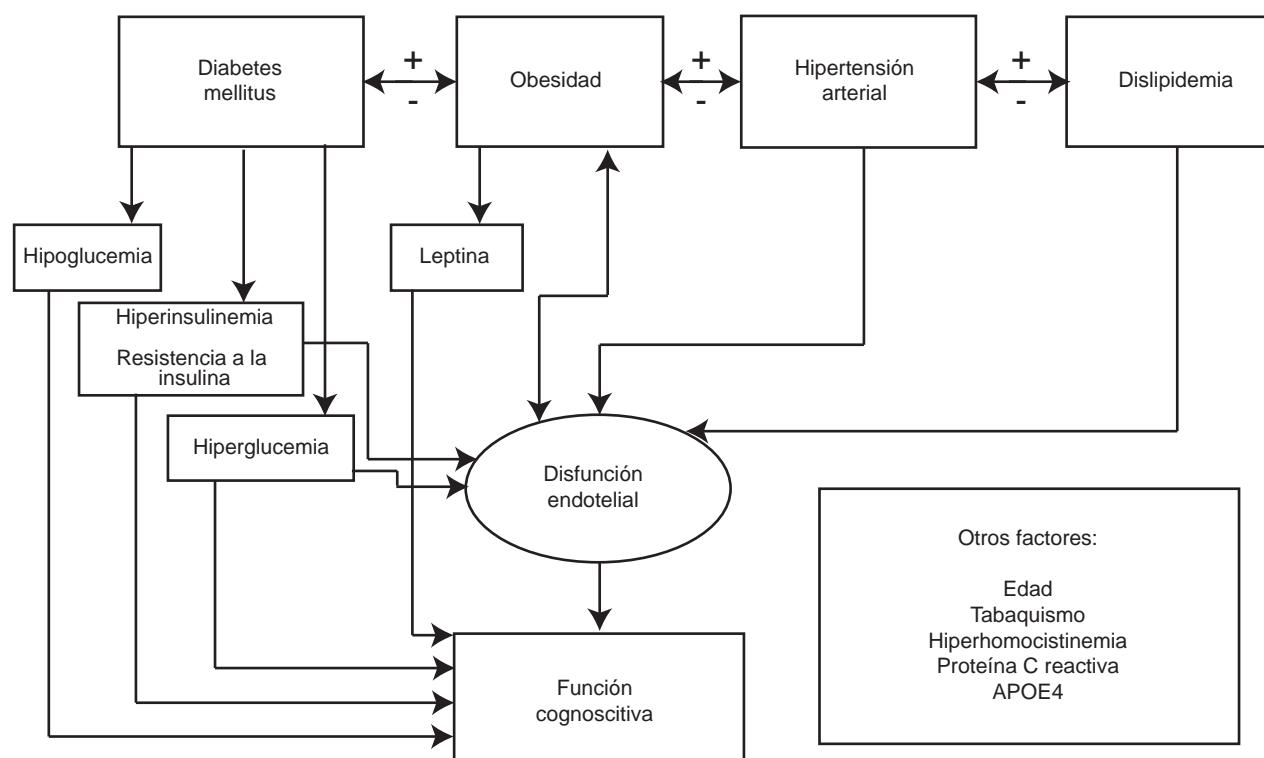


Figura 1. Los factores de riesgo potencialmente implicados en la fisiopatogenia del deterioro cognitivo en el síndrome metabólico incluyen: hipertensión arterial y dislipidemia a través de disfunción endotelial, obesidad mediante disfunción endotelial o a través de la leptina y diabetes mellitus. Esta última mediada por uno o varios de los siguientes factores: hiperglucemias, hiperinsulinemias, resistencia a la insulina e hipoglucemias, además de los efectos de estos mismos en la disfunción endotelial.

Además de los factores metabólicos debe considerarse la esfera neuropsiquiátrica porque se ha descrito una asociación entre la depresión y el control glucémico; es decir, la depresión se relaciona con mal control.³⁴ También existen reportes de alteraciones en estudios de imagen en depresión, particularmente lesiones de sustancia blanca.³⁵

Estudios de neuroimagen

Los estudios de neuroimagen, particularmente la imagen por resonancia magnética de encéfalo, tienen un papel primordial en los estudios clínicos de la función cognitiva en diabéticos debido a la alta prevalencia de infartos lacunares y corticales, así como de atrofia cortical³⁶ en estos pacientes en comparación con población no diabética. También se ha reportado que la diabetes no asocia lesiones focales o atrofia subcortical; en estos casos existe una interacción con hipertensión arterial.³⁷

Por estudios de resonancia magnética se ha descrito una correlación entre la función cognitiva y el control metabólico en personas con diabetes mellitus tipo 2 ca-

racterizada por una relación inversamente proporcional entre la función cognitiva y las lesiones de sustancia blanca, atrofia e infartos en asociación con la duración de la diabetes y la HbA1c.³⁸ Se ha reportado una correlación negativa entre el puntaje de minimental y las lesiones de sustancia blanca en el lóbulo parietal e hiperintensidades en el tálamo.³⁹ También se ha encontrado una correlación negativa entre el grado de atrofia hipocampal y el puntaje del minimental, esta correlación es incluso mayor que la encontrada con lesiones profundas de sustancia blanca e hiperintensidades periventriculares.⁴⁰ Otro estudio encontró asociación entre edad y antecedente de evento vascular cerebral con lesiones de sustancia blanca periventriculares, mientras que las lesiones profundas de sustancia blanca se relacionaron con: edad, hipertensión arterial y diabetes mellitus.⁴¹ En lo referente a atrofia cerebral se ha descrito que la diabetes mellitus se asocia con mayor atrofia cerebral (RM 1.63 95% IC 1.19 a 2.24), con incremento de la razón de momios de 1.07 (95% IC 1.02 - 1.10) por cada 10 mg/dL de aumento en la glucosa en ayuno.

A pesar de las descripciones anteriores, un estudio reciente concluyó que las alteraciones en las mediciones por resonancia magnética son equívocas en lo referente a su asociación con el deterioro cognitivo en pacientes con diabetes mellitus tipo 2, mientras que la HbA1c y la duración de la diabetes sí muestran una asociación significativa.⁴²

Abordaje integral de la función cognitiva en pacientes con diabetes mellitus tipo 2

Debido al gran número de factores potencialmente involucrados en el decremento de las funciones cognitivas en la diabetes mellitus se requieren estudios que incluyan una batería de pruebas neuropsicológicas, de laboratorio (con hemoglobina glucosilada), insulina, perfil de lípidos y resonancia magnética, de preferencia con análisis volumétrico. Un estudio controlado con dichas características reportó menor gravedad de las lesiones en la resonancia magnética con estatinas, mientras que como factor de riesgo se encontró a la hipertensión arterial e insulina basal; sin embargo, sus aportaciones no parecen ser clínicamente relevantes concluyéndose en lo multifactorial del deterioro cognitivo en diabetes mellitus tipo 2.⁴³

Una revisión sistemática, que incluyó estudios longitudinales y transversales de función cognitiva y factores de riesgo, como diabetes mellitus tipo 2, hipertensión arterial, dislipidemia y obesidad encontró que la diabetes y la hipertensión arterial están claramente vinculadas con decrementos en la función cognitiva. Los resultados son menos consistentes con la obesidad y dislipidemia. La mediana del tamaño de efecto para todos estos factores de riesgo fue de -0.3.⁴⁴ El deterioro se documentó en todos los dominios cognitivos; sin embargo, los más consistentes fueron en memoria y flexibilidad mental. Estos estudios se critican debido a su abordaje de asociaciones mediante análisis estadístico de independencia entre los factores, la diabetes mellitus y la función cognitiva y no por causalidad de las asociaciones.⁴⁵

Función cognitiva en pacientes con resistencia a la insulina

Está demostrado que la insulina y el receptor de insulina participan de manera importante en la función cognitiva; sin embargo, se desconocen los mecanismos precisos.⁴⁶ Con base en la evidencia actual se sugiere que las alteraciones vinculadas con la resistencia a la

insulina y la disfunción endotelial pudieran jugar un papel relevante en el deterioro cognitivo en pacientes con diabetes mellitus tipo 2.⁴⁷ Las concentraciones tóxicas de insulina afectan negativamente la función neuronal y supervivencia y se ha demostrado que la elevación de la concentración de insulina periférica incrementa de forma aguda su concentración en el líquido cefalorraquídeo.⁴⁸

En el sistema nervioso central la insulina y los receptores de insulina se encuentran en regiones específicas, con funciones dependientes de la localización; los mecanismos son distintos a la regulación directa de la glucosa periférica. El binomio insulina-receptor de insulina en el hipotálamo participa en la homeostasis del gasto energético y los que se localizan en el hipocampo y corteza cerebral se relacionan con funciones cognitivas.⁴⁹

Se han descrito reducciones en el volumen del hipocampo en pacientes con diabetes y con resistencia a la insulina.⁵⁰ Estudios experimentales han demostrado menor estrés apoptogénico en ratas con diabetes mellitus tipo 2 en comparación con las tipo 1. Por esto la pérdida neuronal hipocampal es mayor en las segundas. También se encontró que la actividad de apoptosis predomina en el tipo 1 es la caspasa-dependiente, mientras que en la diabetes mellitus tipo 2 ésta es mediada por PARP (caspase independiente).⁵¹ Otros estudios experimentales efectuados en ratas han demostrado que la administración de insulina mejora la función cognitiva, mientras que la hiperglucemia produce cambios neuroanatómicos y neuroquímicos en el hipocampo, así como alteraciones en los transportadores de glucosa sensibles a insulina.⁵²

Un estudio concluyó que las concentraciones elevadas de insulina pueden estar relacionadas con un pobre desempeño cognitivo, aun en personas no diabéticas.⁵³ También se ha reportado que los pacientes diabéticos tratados con insulina tienen peor función cognitiva en comparación con sujetos sanos e, incluso, diabéticos no tratados con insulina.⁵⁴ También se describió que las alteraciones cognitivas asociadas con características subcorticales se vinculan con resistencia a la insulina; esta correlación no existió en ausencia de manifestaciones subcorticales.⁵⁵

Función cognitiva en pacientes con intolerancia a los carbohidratos

La intolerancia a los carbohidratos es parte del espectro de la resistencia a la insulina y diabetes mellitus, pero con

criterios diagnósticos precisos. Como tal, también se ha relacionado con deterioro cognitivo leve, particularmente en mujeres;⁵⁶ aunque al parecer estas alteraciones son más importantes en las personas con diabetes mellitus establecida quizás por el tiempo de exposición a la hiperglucemia. En contraparte, otros estudios no han demostrado relación entre la intolerancia a los carbohidratos y la cognición.⁵⁷

Función cognitiva en obesidad

La leptina actúa, principalmente, en el hipotálamo para regular la ingestión de alimentos y gasto energético; también actúa en el hipocampo, donde facilita la inducción de la potenciación de largo plazo y promueve la transmisión mediada por receptores NMDA, lo que sugiere que la leptina juega un papel en el aprendizaje y la memoria. En estados de diabetes mellitus en la barrera hematoencefálica se genera resistencia a la leptina que, en teoría, puede afectar las funciones cognitivas.⁵⁸ En sujetos con obesidad se ha demostrado mayor efecto en la función cognitiva en relación con el género, y es mayor en hombres.⁵⁹

Función cognitiva en hipertensión arterial

La elevación de las cifras de presión arterial se asocia con alteraciones en la función cognitiva.⁶⁰ La hipertensión se relaciona con decremento más rápido en tareas de razonamiento lógico, mientras que en la diabetes mellitus el decremento más evidente es en la velocidad de procesamiento.⁶¹

Entre el desempeño cognitivo y la asociación de diabetes mellitus e hipertensión arterial, en comparación con cada enfermedad aislada, el decremento en la función es mayor para la primera.^{62,63} Este deterioro cognitivo, vinculado con la hipertensión arterial, involucra regiones prefrontales.⁶⁴

Función cognitiva en hipoglucemias

La hipoglucemias aguda deteriora de inmediato la cognición, con recuperación mucho más lenta; los efectos de la hipoglucemias crónica aún no son bien conocidos.⁶⁵

Función cognitiva y síndrome metabólico

El síndrome metabólico incluye en su definición a la obesidad visceral, hipertrigliceridemia, alteración de glucosa en ayuno, hipertensión arterial y disminución del colesterol de alta densidad. Los componentes del síndrome metabólico se han asociado con decremento de las funciones cognitivas, aunque aún se desconocen los mecanismos precisos y algunos investigadores se han enfocado a la

asociación del síndrome metabólico como entidad global y no por sus componentes de forma independiente.^{66,67} En una cohorte de población china sin deterioro cognitivo, ni enfermedad cardiovascular, ni cerebrovascular, se encontró una prevalencia de síndrome metabólico de 26.3%, que se asoció con riesgo de deterioro cognitivo (RM 1.42, IC 95% [1.01-1.98]) tras seguimiento de 1 a 2 años.⁶⁸

También se ha encontrado asociación entre el síndrome metabólico y la función cognitiva en una población caracterizada por no tener diabetes mellitus ni historia de enfermedad cardiovascular; el único factor de riesgo independiente que correlacionó con la cognición fue la hipertensión arterial ($b = -0.15$, $p = 0.04$).⁶⁹ En forma opuesta se ha reportado que en personas mayores de 85 años de edad el síndrome metabólico no se vincula con disminución de la función cognitiva; de hecho, van den Berg encontró desaceleración del decremento de la misma en este grupo de edad.⁷⁰ Un estudio más reciente reportó una correlación positiva entre el síndrome metabólico y el desempeño cognitivo mediante la prueba mental abreviada de Hodkinson; al estratificar, la asociación fue mayor en el grupo etario mayor de 80 años y en mujeres.⁷¹

DISCUSIÓN

La diabetes mellitus tipo 2 se ha asociado con mayor riesgo de deterioro cognitivo leve. Los estudios disponibles en la actualidad sugieren que el deterioro cognitivo en pacientes con diabetes mellitus involucra múltiples factores con igual número de mecanismos fisiopatológicos, como: edad, tiempo de evolución de la diabetes mellitus, descontrol glucémico, insulina basal, resistencia a la insulina, hipoglucemiantes orales, enfermedades asociadas como: hipertensión arterial, dislipidemia y obesidad. La enfermedad cerebral vascular isquémica también se vincula con deterioro cognitivo leve y, a su vez, comparte factores de riesgo con la diabetes mellitus, lo que dificulta discernir si estos factores pueden, por sí mismos, conducir a deterioro cognitivo por mecanismos independientes al daño vascular. Por lo anterior, es deseable que la evaluación incluya estudios de neuroimagen para descartar de manera confiable la enfermedad de pequeño vaso y otros marcadores de daño vascular, como: albuminuria, doppler intra y extracraneal.

Un problema adicional es la pobre estandarización de las pruebas neuropsicológicas en el diseño de los

estudios que dificulta el análisis de los resultados y la comparabilidad de los mismos. En términos generales, la mayor parte de los estudios utilizan el MMSE y COGNISTAT, pero difieren en la selección del resto de pruebas.

CONCLUSIÓN

En adultos mayores el deterioro cognitivo debe considerarse una comorbilidad importante de la diabetes. Al momento, la evidencia sugiere un origen multifactorial en el que destacan el descontrol crónico de la glucemia y su marcador, la HbA1c; sin embargo, se requiere un manejo integral de las comorbilidades y evaluaciones regulares de la función cognitiva.

REFERENCIAS

1. Cicconetti P, Riolo N, Priami C, et al. Risk factors for cognitive impairment. *Recenti Prog Med* 2004;95(11):535-45.
2. Tilvis RS, Kahonen-Vare MH, Jolkonen J, et al. Predictors of cognitive decline and mortality of aged people over a 10-year period. *J Gerontol A Biol Sci Med* 2004;59(3):268-74.
3. Sima AA, Kamiya H, Li ZG. Insulin, C-peptide, hyperglycemia and central nervous system. *Eur J Pharmacol* 2004;490(1-3):187-97.
4. Biessels GJ, Kerssen A, de Haan EH, Kappelle LJ. Cognitive dysfunction and diabetes: implications for primary care. *Prim Care Diabetes* 2007;1:187-93.
5. Kodl CT, Sequist ER. Cognitive dysfunction and diabetes mellitus. *Endocr Rev* 2008;29:494-511.
6. Bauduceau B, Bourdel-Marchasson I, Brocker P, Taillia H. The brain on the elderly diabetic patient. *Diabetes Metab* 2005;31(2):S92-5S97.
7. Messier C. Impact of impaired glucose tolerance and type 2 diabetes on cognitive aging. *Neurobiol Aging* 2005;26(suppl 1):26-30.
8. Launer LJ. Diabetes and brain aging: epidemiologic evidence. *Curr Diab Rep* 2005;5(1):59-63.
9. Cucklerman T, Gerstein HC, Williamson JD. Cognitive decline and dementia in diabetes -systematic overview of prospective observational studies. *Diabetologia* 2005;48(12):2460-9.
10. Shnaiher BM, Goldbourt U, Silverman JN, et al. Diabetes mellitus in midlife and the risk of dementia three decades later. *Neurology* 2004;63(10):1902-7.
11. Hassing LB, Grant MD, Hofer SM, et al. Type 2 diabetes mellitus contributes to cognitive decline in old age: a longitudinal population based study. *J Int Neuropsychol Soc* 2004;10(4):599-607.
12. Messier C, Awad N, Gagnon M. The relationships between atherosclerosis, heart disease, type 2 diabetes and dementia. *Neurol Res* 2004;26(5):567-72.
13. Arvaitakis Z, Wilson RS, Bienias JL, et al. Diabetes mellitus and risk of Alzheimer disease and decline in cognitive function. *Arch Neurol* 2004;61(5):661-6.
14. Allen KV, Frier BM, Strachan MW. The relationship between type 2 diabetes and cognitive dysfunction: longitudinal studies and their methodological limitations. *Eur J Pharmacol* 2004;490(1-3):169-75.
15. Liang XC, Guo SS, Hagino N. Current status of clinical and experimental researches on cognitive impairment in diabetes. *Chin J Integr Med* 2006;12(1):68-74.
16. Gallacher JE, Pickering J, Elwood PV, et al. Glucoregulation has greater impact on cognitive performance than macrovascular disease in men with type 2 diabetes: data from the Caerphilly study. *Eur J Epidemiol* 2005;20(9):761-8.
17. Cox DJ, Kovatchev BP, Gonder-Frederick LA, et al. Relationships between hyperglycemia and cognitive performance among adults with type 1 and type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2005;28(1):71-7.
18. 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.
19. Arvaitakis Z, Wilson RS, Li Y, et al. Diabetes and function in different cognitive systems in older individuals without dementia. *Diabetes Care* 2006;29(3):560-5.
20. Ryan CM, Freed MI, Rood JA, et al. Improving metabolic control leads to better working memory in adults with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2006;29(2):345-51.
21. Strachan MW. Insulin and cognitive function in humans: experimental data and therapeutic considerations. *Biochem Soc Trans* 2005;33(5):1037-40.
22. De la Monte SM, Wands Jr. Review of insulin and insulin-like growth factor expression, signaling and malfunction in the central nervous system: relevance to Alzheimer's disease. *J Alzheimers Dis* 2005;7(1):45-61.
23. Mussell M, Hewer W, Kulzer B, Bergis K. Effects of improved glycemic control. *Diabet Med* 2004;21(11):1253-6.
24. Qiao QW, Lyn PL, Hibberd P, et al. Executive dysfunction in homebound older people with diabetes mellitus. *J Am Geriatr Soc* 2006;54(3):496-501.
25. Kouta Y, Sakurai T, Yokono K. Cognitive dysfunction and dementia associated with elderly diabetes. *Nippon Rinsho* 2006;64(1):119-23.
26. Awad N, Gagnon M, Messier C. The relationship between impaired glucose tolerance, type 2 diabetes and cognitive function. *J Clin Exp Neuropsychol* 2004;26(8):1044-80.
27. Trudeau F, Gagnon S, Massicotte G. Hippocampal synaptic plasticity and glutamate receptor regulation: influences of diabetes mellitus. *Eur J Pharmacol* 2004;490(1-3):177-86.
28. Huber JD. Diabetes, cognitive function, and the blood-brain barrier. *Curr Pharm Des* 2008;14:1594-600.
29. Munshi M, Grande L, Hayes M, et al. Cognitive dysfunction is associated with poor diabetes control in older adults. *Diabetes Care* 2006; 29:1794-99.
30. Barrou Z, Lemaire A, Boddaert J, Verny M. Diabetes mellitus and cognition: is there a link? *Psychol Neuropsychiatr Vieil* 2008;6:189-98.
31. Roberts RO, Geda YE, Knopman DS, Christianson TJ, et al. Association of duration and severity of diabetes mellitus with mild cognitive impairment. *Arch Neurol* 2008;65:1066-73.
32. Bruce DG, Davis WA, Casey GP, et al. Predictors of cognitive decline in older individuals with diabetes. *Diabetes Care* 2008; 31:2103-7.

33. Williamson JD, Miller ME, Bryan RN, et al. The Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes Memory in Diabetes Study (ACCORD-MIND): rationale, design, and methods. *Am J Cardiol* 2007;99(12A):112i-122i.
34. Lustman PJ, Clouse RE. Depression in diabetic patients: the relationship between mood and glycemic control. *J Diabetes Complications* 2005;19(2):113-22.
35. Jorm AF, Anstey KJ, Christensen H, et al. MRI hyperintensities and depressive symptoms in a community sample of individuals 60-64 years old. *Am J Psychiatry* 2005;162:699-705.
36. Biessels GJ, Koffeman A, Scheltens P. Diabetes and cognitive impairment: Clinical diagnosis and brain imaging in patients attending a memory clinic. *J Nuerol* 2005;253(4):477-82.
37. Schmidt R, Launer LJ, Nilsson LG, et al. Magnetic resonance imaging of the brain in diabetes: the cardiovascular determinants of dementia (CASCADE) study. *Diabetes* 2004;53(3):687-92.
38. Manschot SM, Brands AM, van der Grond J, et al. Brain magnetic resonance imaging correlates of impaired cognition in patients with type 2 diabetes. *Diabetes* 2006;55(4):1106-13.
39. Akasaki T, Sakurai T, Takata T, et al. Cognitive dysfunction associates with white matter hyperintensities and subcortical atrophy on magnetic resonance imaging of the elderly diabetes mellitus in Japanese elderly. *Diabetes Metab Res Rev* 2006;22(5):376-84.
40. Terai S. A neuroradiological study on the influence of cerebral atrophy and white matter lesion on cognitive funtion in the elderly. *Nippon Ronen Igakkai Zasshi* 2004;41(5):521-7.
41. Lazarus R, Prettyman R, Cherryman G. White lesions on magnetic resonance imaging and their relationship with vascular risk factors in memory clinic attenders. *Int J Geriatr Psychiatry* 2005;20(3):274-9.
42. Van Harten B, Oosterman J, Muslimovic D, et al. Cognitive impairment and MRI correlates in the elderly patients with type 2 diabetes mellitus. *Age Ageing* 2007;36:164-70.
43. Manschot SM, Biessels GJ, de Valk H, et al. Metabolic and vascular determinants of impaired cognitive performance and abnormalities on brain magnetic resonance imaging in patients with type 2 diabetes. *Diabetologia* 2007;50:2388-97.
44. Van den Berg E, Kloppenberg RP, Kessels R, et al. Type 2 diabetes mellitus, hypertension, dyslipidemia and obesity: A systematic comparison of their impact on cognition. *Biochim Biophys Acta* 2008; In Press
45. Van den Berg E, Kessels RPC, Kappelle LJ, et al. Type 2 diabetes, cognitive function and dementia: Vascular and metabolic determinants. *Drugs Today* 2006;42:741.
46. Dou JT, Chen M, Dufour F, et al. Insulin receptor signaling in long-term memory consolidation following spatial learning. *Learn Mem* 2005;12(6):646-55.
47. Starr VL, Convit A. Diabetes, sugar-coated but harmful to the brain. *Curr Opin Pharmacol* 2007;7:638-42.
48. Neumann KF, Rojo L, Navarrete LP, et al. Insulin resistance and Alzheimer's disease: molecular links and clinical implications. *Curr Alzheimer Res* 2008;5:438-47.
49. Zhao WQ, Chen H, Quon MJ, Alkon DL. Insulin and the insulin receptor in experimental models of learning and memory. *Eur J Pharmacol* 2004;490(1-3):71-81.
50. Convit A. Links between cognitive impairment in insulin resistance: an explanatory model. *Neurobiol Aging* 2005;26(suppl 1):31-5.
51. Li ZG, Zhang W, Sima AA. The role of impaired insulin/GF action in primary diabetic encephalopathy. *Brain Res* 2005;1037(1-2):12-24.
52. Reagan LP. Neuronal insulin signal transduction mechanisms in diabetes phenotypes. *Neurobiol Aging* 2005;26(suppl 1):56-9.
53. Okereke O, Hankinson SE, Hu FE, Grostein F. Plasma C peptide level and cognitive function among older women without diabetes mellitus. *Arch Intern Med* 2005;165(14):1651-6.
54. Mogi N, Umegaki H, Hattori A, et al. Cognitive function in Japanese elderly with type 2 diabetes mellitus. *J Diabetes Complications* 2004;18(1):42-6.
55. Geroldi C, Frisoni GB, Paolissio G, et al. Insulin resistance in cognitive impairment: the in CHIANTI study. *Arch Neurol* 2005;62(7):1067-72.
56. Yaffe K, Blackwell T, Kanaya AM, et al. Diabetes, impaired fasting glucose and development of cognitive impairment in older women. *Neurology* 2004;63(4):658-63.
57. Kumari M, Marmot M. Diabetes and cognitive function in a middle-aged cohort: findings from the Whitehall II study. *Neurology* 2005;65(10):1597-603.
58. Farr SA, Banks WA, Morley JE. Effects of leptin on memory processing. *Peptides* 2006;27(6):1420-5.
59. Elias MF, Elias PK, Sullivan LM, Wolf PA, Dagostino RB. Obesity, diabetes and cognitive deficit: The Framingham Heart Study. *Neurobiol Aging* 2005;26 (suppl 1):11-6.
60. Singh-Manoux A, Marmot M. High blood pressure was associated with cognitive function in middle-age in the Whitehall II Study. *J Clin Epidemiol* 2005;58(12):1308-15.
61. Kuo HK, Jones RN, Milberg WP, et al. Effect of blood pressure and diabetes mellitus on cognitive and physcal functions in older adults: a longitudinal analysis of the advanced training for independent and vital elderly cohort. *J Am Geriatr Soc* 2005;53(7):1154-61.
62. Pavlik VN, Hyman DJ, Dood R. Cardiovascular risk factors and cognitive function in adults 30-59 years of age (NHANES III). *Neuroepidemiology* 2005;24(1-2):42-50.
63. Hassing LB, Hofer SM, Nilsson SE, et al. Comorbid type 2 diabetes mellitus and hypertension exacerbates cognitive decline: evidence from a longitudinal study. *Age Ageing* 2004;33(4):355-61.
64. Vicario A, Martinez CD, Baretto D, et al. Hypertension and cognitive decline: impact on executive function. *J Clin Hypertens* 2005;7(10):598-604.
65. Warren RE, Frier BM. Hypoglycaemia and cognitive function. *Diabetes Obes Metab* 2005;7(5):493-503.
66. Taylor VH, MacQueen GM. Cognitive dysfunction associated with metabolic syndrome. *Obes Rev* 2007;8:409-18.
67. Yaffe K. Metabolic syndrome and cognitive disorders. *Alzheimer Dis Assoc Disord* 2007;21:167-71.
68. Ho RC, Niti M, Yap KB, et al. Metabolic syndrome and cognitive decline in chinese older adults: results from the Singapore longitudinal Study. *Am J Geriatr Psychiatry* 2008;16:519-22.
69. Gatto NM, Henderson VW, St John JA, et al. Metabolic syndrome and cognitive function in healthy middle-aged and older adults without diabetes. *Neuropsychol Cogn* 2008;15:627-41.
70. Van den Berg E, Biessels GJ, de Craen AJ, et al. *Neurology* 2007; 69:979-85
71. Laudisio A, Marzetti E, Pagano F, et al. Association of metabolic syndrome with cognitive function: the role of sex and age. *Clin Nutr* 2008; 27:747-54.