

EFFECTOS DE LA DIABETES MELLITUS TIPO 1 EN LA COGNICIÓN

Yusmary El Kantar, Mariela Paoli

Unidad de Endocrinología, Instituto Autónomo Hospital Universitario de Los Andes. Universidad de Los Andes. Mérida. Venezuela

Rev Venez Endocrinol Metab 2019;17(2): 61-68

RESUMEN

La diabetes mellitus tipo 1 (DM1) es un trastorno auto inmunitario que se produce como consecuencia de la destrucción de las células β pancreáticas y la incapacidad absoluta del individuo para producir insulina. Las complicaciones micro y macrovasculares de la DM1 son ampliamente conocidas e investigadas en quienes padecen esta condición, sin embargo poca atención se ha prestado a sus consecuencias en la función cognitiva. Algunos estudios han demostrado alteraciones en memoria, atención, velocidad de procesamiento e inteligencia en los individuos diabéticos tipo 1 al ser comparados con controles sanos, siendo más significativas las diferencias en adultos que en niños. Para explicar el efecto fisiopatológico de la DM en la cognición, se han propuesto varios mecanismos: hipo e hiperglucemia, cetoacidosis, déficit de insulina, activación de vías inflamatorias, producción de especies reactivas de oxígeno, complicaciones microvasculares, entre otros. Por otra parte, diversas características de la DM1 como la edad de inicio, la duración del padecimiento y el control glucémico pueden tener una influencia variable en las funciones cognitivas de los individuos que viven con esta enfermedad. Es controversial si se debe incluir la evaluación de la cognición en la atención integral que se brinda a los pacientes diabéticos, puesto que su alteración podría interferir con la capacidad para cumplir con las actividades de automonitoreo y seguimiento de las pautas de tratamiento, indispensables para garantizar calidad de vida en estos individuos. En este artículo se presenta un resumen de la evidencia disponible a la fecha.

Palabras clave: Diabetes mellitus tipo 1, cognición, cetoacidosis, hipoglucemia, control metabólico.

EFFECTS OF TYPE 1 DIABETES MELLITUS ON COGNITION

ABSTRACT

Type 1 diabetes mellitus (DM1) is an autoimmune disorder that occurs as a result of the destruction of pancreatic β cells and the absolute inability to produce insulin by the individual. Micro and macrovascular complications of DM1 are widely known and investigated in those who suffer this condition; however little attention has been given to its consequences on cognitive function. Some studies have shown alterations in memory, attention, speed of processing and intelligence in type 1 diabetic individuals when compared to healthy controls, the differences being more significant in adults than in children. To explain the pathophysiological effect of DM on cognition, several mechanisms have been proposed: hypo and hyperglycemia, ketoacidosis, insulin deficiency, activation of inflammatory pathways, production of reactive oxygen species, microvascular complications, among others. On the other hand, various characteristics of DM1 such as the age of onset, the duration of the condition and glycemic control may have a variable influence on the cognitive functions of individuals living with this disease. It is controversial whether the assessment of cognition should be included in the comprehensive care provided to diabetic patients, since its alteration could interfere with the ability to comply with the activities of self-monitoring and follow-up of treatment guidelines, essential to guarantee quality of life in these individuals. This article presents a summary of the evidence available to date.

Keywords: Type 1 diabetes mellitus, cognition, ketoacidosis, hypoglycemia, metabolic control.

Artículo recibido en: Marzo 2019. Aceptado para publicación en: Junio 2019
Dirigir correspondencia a: Yusmary El Kantar. Email: ymaryelkb@gmail.comus

INTRODUCCIÓN

La diabetes mellitus tipo 1 (DM1) es un trastorno auto inmunitario que se produce como consecuencia de la destrucción de las células β pancreáticas y la incapacidad absoluta del individuo para producir insulina, así, quienes la padecen son propensos a la cetoacidosis y dependen enteramente de la administración de insulina exógena para sobrevivir¹. El inicio de esta patología suele ser durante la infancia o la juventud, pero puede ocurrir a cualquier edad. La DM1 afecta a casi 15 millones de niños en todo el mundo². En nuestro país la incidencia anual es de aproximadamente 0,1 por cada 100.000 habitantes^{3,4}.

Los efectos deletéreos de la DM1 en el sistema nervioso periférico, sistema cardiovascular, ocular y renal son ampliamente conocidos, sin embargo, poca atención se ha dado a las consecuencias de este padecimiento en la función cognitiva^{5,6}.

La cognición se define como el grupo integrado e interrelacionado de procesos mentales involucrados en la adquisición, comprensión, almacenamiento del conocimiento y su uso en actividades de la vida diaria⁷. El funcionamiento cognitivo comprende múltiples dominios como memoria, lenguaje, visuconstrucción, percepción, atención y funciones ejecutivas que incluyen razonamiento, resolución de problemas y toma de decisiones^{8,9}, que son esenciales para todos los aspectos de la existencia cotidiana. Por disfunción cognitiva se entiende cualquier cambio en el funcionamiento cognitivo normal, que puede variar de sutil (decremento cognitivo) a severo (deterioro cognitivo)¹⁰. Los diferentes aspectos de la función cerebral se han evaluado desde hace varios años mediante el empleo de pruebas neurocognitivas, las cuales son consideradas el estándar de oro para tal fin⁵.

Comparados con individuos no diabéticos, los pacientes con DM1 pueden tener reducción de la efectividad en las siguientes áreas cognitivas: inteligencia, velocidad de procesamiento de la información, atención y percepción visual¹¹.

Sin embargo, hasta ahora, la evidencia correspondiente al impacto de la DM1 en la cognición es contradictoria, el debate continúa en relación a la presencia y extensión de la disfunción cognitiva general y de déficits en dominios específicos¹². Estas diferencias pueden ser debidas en parte a los diversos tipos de diseños de los estudios (algunos transversales, otros longitudinales), a la variedad de las pruebas empleadas para evaluar la función cognitiva, al procedimiento para la selección de la muestra y a la heterogeneidad en el control glucémico de los pacientes incluidos en cada investigación¹³.

DIFERENCIAS ENTRE ADULTOS Y NIÑOS CON DM1

Una disfunción cognitiva leve a moderada en pruebas de memoria y atención, fue por primera vez reportada en 1922 en pacientes con DM¹⁴. En 1961 Ack y col¹⁵ demostraron una significativa disminución en el coeficiente intelectual en individuos diabéticos tipo 1 con diagnóstico de la enfermedad antes de los cinco años, al compararlos con sus hermanos no diabéticos. Según Northam y col^{16,17}, luego de evaluar 123 niños diabéticos entre 3 y 14 años de edad, el inicio del deterioro cognitivo puede aparecer poco después del diagnóstico de la DM1, y las alteraciones en pruebas de inteligencia general persisten con el transcurrir del tiempo.

Los efectos cognitivos de la DM1 han sido señalados de manera más contundente en adultos que en niños, lo que sugiere que pueden estar relacionados con la larga evolución de la enfermedad. Brismar y col¹⁸ reportaron que la edad de inicio y la duración de la DM1 eran fuertes predictores del desempeño neuropsicológico, al menos en adultos. Nunley y col¹⁹ demostraron deterioro cognitivo clínicamente relevante cinco veces más en adultos con DM1 de inicio antes de los 18 años, en comparación con controles sanos. Del mismo modo, Awad y su grupo²⁰ observaron que los adultos diabéticos tipo 1 tenían puntajes más bajos en los test de velocidad de procesamiento y memoria a corto plazo que los controles sin diabetes.

A la fecha, se han publicado varios metanálisis evaluando el efecto de la DM1 en la función cognitiva de los niños con este diagnóstico. El de Gauderi y col²¹ en el 2008, que incluyó 15 estudios con un total de 1.029 diabéticos tipo 1, demostró que los pacientes, especialmente aquellos que debutaron con la DM1 antes de los 7 años de edad, tenían un rendimiento ligeramente más bajo que los controles en cognición general en todos los dominios, excepto en aprendizaje y memoria donde no fue estadísticamente diferente. Un año más tarde, Naguig y su grupo²² concluyeron que los niños diabéticos se desempeñaron significativamente peor en las pruebas que evaluaban habilidades visuoespaciales, velocidad motora y atención; no observaron diferencias entre inicio temprano y tardío de la enfermedad, pero si hubo efectos de la hipoglucemia severa en memoria verbal a corto plazo.

No obstante esta evidencia, la asociación entre DM1 y deterioro en las funciones cognitivas no ha sido reportada por todos los investigadores. En 2002, un artículo suizo²³ demostró que el promedio del desarrollo intelectual de los diabéticos fue comparable al de los niños no diabéticos. En el trabajo de Ly y col²⁴ no hubo diferencias significativas en habilidades intelectuales generales y memoria entre adolescentes diabéticos tipo 1 con inicio temprano de la enfermedad y sus controles; del mismo modo, dos trabajos españoles^{25,26} tampoco demostraron diferencias significativas en el desempeño cognitivo.

FISIOPATOLOGÍA DE LOS CAMBIOS COGNITIVOS EN LA DM1

Para tratar de explicar el efecto fisiopatológico de la DM en la cognición, se han propuesto varios mecanismos: hipo e hiperglucemia, cetoacidosis, déficit de insulina, activación de vías inflamatorias, producción de especies reactivas de oxígeno, complicaciones microvasculares, entre otros.

Dado que el cerebro requiere para su funcionamiento de grandes cantidades de glucosa, los cambios bruscos en las concentraciones plasmáticas de ésta, (variabilidad glucémica) pueden comprometer su función, especialmente durante el desarrollo en los primeros años de

vida²⁷. La glucosa, al igual que la insulina, es transportada a través de receptores específicos por la barrera hemato encefálica (BHE). Se ha demostrado una alta concentración de receptores de insulina en neuronas y células gliales en áreas relacionadas con la memoria a largo plazo y la memoria de trabajo, incluyendo el lóbulo temporal, el hipocampo y la corteza prefrontal²⁸.

Estudios en animales han puesto en evidencia que la insulina promueve la formación de dendritas y de sinapsis, favorece la activación de células madre neuronales y la neuroprotección²⁹. La insulina tiene efectos moduladores de la actividad sináptica, tanto en la transmisión glutamérgica y gabaérgica, como en la actividad de los receptores N-metil-D-aspartato (NMDA) y de los canales de potasio en diferentes regiones del sistema nervioso central (SNC)²⁸. La insulina además regula la fosforilación de proteínas Tau³⁰, y en pacientes con DM1, los niveles elevados de éstas proteínas están asociados a un deterioro en la integridad de la sustancia blanca cerebral³¹. Puesto que, la enzima encargada de degradar a la insulina en el cerebro también metaboliza la proteína amiloide β , las condiciones de insulinoresistencia y/o déficit de insulina están implicadas en la generación de placas de amiloide a nivel cerebral¹⁰.

En 1994 Biessels y col³² propusieron que la alta variabilidad glucémica puede modificar la función de los neurotransmisores, incluyendo disminución de acetilcolina, del recambio de serotonina, de la actividad de dopamina y aumento de norepinefrina. Cambios agudos de la glucemia alteran el flujo sanguíneo cerebral y pueden generar variaciones osmóticas en las neuronas que perturbarían su funcionamiento³³. Esto está en concordancia con los resultados del metanálisis de He y col¹², quienes encontraron que los extremos glucémicos fueron asociados con pobre cognición general y un desempeño ligeramente más bajo en pruebas de memoria en niños diabéticos tipo 1, comparados con controles sanos.

La hiperglucemia genera especies reactivas de oxígeno que provocan daño y muerte neuronal por diversos mecanismos (activación de la vía de los polioles, incremento de productos de glicación avanzada, activación de protein quinasa C y de las

vías de las hexosaminas). El cerebro es vulnerable al estrés oxidativo, porque su metabolismo es altamente aeróbico, y los niveles de glutatión peroxidasa y catalasa son muy bajos⁷. El estrés oxidativo resulta en daño osmótico de la BHE, de la microvasculatura y de las estructuras nerviosas⁶.

En los diabéticos, niveles elevados de citoquinas inflamatorias como proteína c reactiva, factor de necrosis tumoral α , interleucina-1 β e interleucina-6 pueden alterar la permeabilidad de la BHE³⁴ y activar las glías por vías de señalización de la quinasa c-Jun N-terminal (JNK) y del factor nuclear κ B (NF- κ B), que fosforilan el sustrato del receptor de insulina y bloquean su acción³⁵.

A su vez, episodios repetidos de hipoglucemia de moderada a severa gravedad se han implicado también como posibles causas de la disfunción cognitiva en los diabéticos. Se ha demostrado que durante eventos agudos, se deterioran el desempeño en memoria verbal inmediata, memoria de trabajo y memoria tardía, junto con habilidades motoras, espaciales y la cognición global³⁶. Pero el efecto a largo plazo de las hipoglucemias es menos claro. Las investigaciones de Wysocki y col³⁷, de Brands y col³⁸ y de Jacobson y col³⁹ señalaron que no impactan negativamente el desarrollo intelectual, mientras que Hannonen y su equipo⁴⁰ informaron deterioro cognitivo y más dificultades para el aprendizaje en el grupo de niños diabéticos tipo 1 con antecedentes de hipoglucemias severas. El metanálisis de Blasetti y col⁴¹ con un total de 900 niños con DM1, evidenció una leve pero significativa disminución en el desempeño cognitivo en aquellos que tenían historia de hipoglucemias severas, exclusivamente en cuatro dominios: inteligencia, aprendizaje, memoria y fluidez verbal. Por lo tanto, es probable que la relación entre hipoglucemias severas y disfunción cognitiva sea más evidente en adultos y ancianos que en niños¹¹.

La diabetes también es responsable de angiopatía amiloide y de engrosamiento de la membrana basal capilar con la consecuente enfermedad microvascular³⁶. Ryan y col⁴² han señalado asociación entre los cambios en los vasos retinianos (aún sin retinopatía manifiesta) y la disfunción cognitiva, sugiriendo que ambas complicaciones

pueden ser expresión de un proceso fisiopatológico microvascular similar.

Con respecto a la cetoacidosis diabética (CAD), se ha establecido que está implicada en reducción de memoria espacial^{43,44}, incluso un único episodio de CAD moderada o severa al diagnóstico en niños está asociada con más bajos puntajes en pruebas cognitivas y alteración en el crecimiento cerebral⁴⁵. Se ha reportado un incremento en los niveles de enolasa específica de neuronas (un marcador de degeneración neuronal) 12 y 24 horas luego del inicio de esta complicación aguda de la diabetes⁴⁶. Además, se han comunicado anomalías en la sustancia gris y en el metabolismo cerebral relacionadas con disminución en memoria y atención sostenida en niños luego de una CAD⁴⁷.

Así, diversas características de la DM1 como la edad de inicio, la duración del padecimiento, el control glucémico, la presencia de complicaciones agudas y crónicas pueden tener una influencia variable en las funciones cognitivas de quienes viven con esta condición²⁷. En relación con la evolución de la DM1, el estudio longitudinal de Kirchhoff y col⁴⁸ evidenció que las alteraciones en las pruebas que evalúan habilidades visuoespaciales y memoria aparecen precozmente, mientras que las diferencias en la velocidad de procesamiento entre diabéticos y no diabéticos emergen con el tiempo. Con respecto al control metabólico, Stanislawski y su grupo⁴⁹ demostraron que niños y adolescentes diabéticos tipo 1 con peor control, expresado como hemoglobina glicada A1c (Hb A1c) superior a 8,6% tenían un coeficiente intelectual más bajo que aquellos con Hb A1c entre 7,6 y 8,5%.

EVIDENCIA DE NEUROIMÁGENES Y ESTUDIOS ELECTROENCEFALOGRAFICOS

Algunas investigaciones utilizando electroencefalogramas demostraron disminución de la actividad de ondas rápidas en regiones temporales y occipitales junto con un incremento en la actividad de ondas lentas en la región frontal en los diabéticos tipo 1, comparados con los controles sanos^{50,51}.

Recientemente, el uso de técnicas de imagen ha permitido señalar alteraciones estructurales en el cerebro de los pacientes diabéticos tipo 1⁵². Musen y col⁵³ evidenciaron más baja densidad en la sustancia gris en la región cerebral posterior, temporal y cerebelo, en relación con mal control metabólico, edad temprana al momento del diagnóstico y mayor frecuencia y severidad de hipoglucemias. Por su parte, Wessels y col⁵⁴ afirmaron reducción en el volumen de la sustancia blanca, especialmente en aquellos diabéticos tipo 1 con retinopatía proliferativa; Mazaika y su grupo⁵⁵ expusieron en un estudio prospectivo, usando RMN cerebral, que los niños con DM1 tenían crecimiento más lento de la sustancia blanca y gris a nivel cortical y en cerebelo. Toprak y col⁵⁶ utilizando RMN cerebral con técnica de difusión en niños diabéticos tipo 1, pusieron en evidencia cambios sugestivos de daño axonal y de la mielina en la cápsula interna y el tálamo, demostrando además que estaban correlacionados negativamente con el coeficiente intelectual.

INFLUENCIA DE LAS ALTERACIONES COGNITIVAS INDUCIDAS POR LA DM1 EN LA VIDA DIARIA

Aún es necesario determinar si los déficits cognitivos identificados en algunos estudios tienen un verdadero impacto en la calidad de vida de quienes sufren DM1. En relación al rendimiento académico Meo y col⁵⁷ documentaron en 36 adolescentes con un promedio de 6,11 años de evolución de la enfermedad, puntajes más bajos en exámenes escritos que evaluaban 7 áreas académicas. Resultados similares habían sido obtenidos por Dahlquist y col⁵⁸ en Suecia, al analizar los promedios escolares de 5.159 adolescentes diabéticos tipo 1. En contraste, el grupo de Cooper⁵⁹ más recientemente en Australia, concluyó que la DM1 no está asociada con una disminución significativa en el desempeño escolar.

Hay evidencia de que la cognición predice las habilidades de automanejo en pacientes con DM⁶⁰. McNally y col⁶¹ demostraron en 235 diabéticos tipo 1 entre 9 y 11 años de edad, que el nivel de funcionamiento ejecutivo se asociaba con la

adherencia al régimen de tratamiento y autogestión y esto a su vez con control metabólico.

Pese a la diversidad de resultados en las investigaciones, y aunque resulta razonable evaluar los potenciales déficits académicos o cognitivos en individuos con DM1, hoy por hoy, no es parte de los cuidados clínicos rutinarios^{62,63}.

CONCLUSIÓN

Hay una creciente evidencia que relaciona a la DM1 con la aparición de alteraciones en diversas funciones cognitivas como memoria, atención, velocidad de procesamiento e inteligencia, y estudios con modernas técnicas de neuroimagen que demuestran cambios estructurales secundarios a la DM1, sin embargo, el impacto que estas puedan tener en el día a día de quienes padecen la enfermedad, aún no ha sido completamente aclarado. Sería útil contar con herramientas sencillas, económicas y no invasivas, para evaluar la cognición en los diabéticos tipo 1, de tal manera que aquellos individuos con alguna disfunción se les pueda ofrecer atención multidisciplinaria oportuna que pueda mejorar sus resultados a largo plazo.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Baidal D, Skyler J. Etiology, pathogenesis, and therapy of type 1 diabetes mellitus. IN: Lavin N, editor. Manual of Endocrinology and Metabolism. 5th ed. Philadelphia: Wolters Kluwer Health; 2019:701-712.
2. Pourabbasi A, Tehrani-Doost M, Ebrahimi S, Bagher L. Evaluation of the correlation between type 1 diabetes and cognitive function in children and adolescents, and comparison of the correlation with structural changes in the central nervous system: a study protocol. *BMJ Open* 2016;6:e007917. doi:10.1136/bmjopen-2015-007917.
3. Maahs DM, West NA, Lawrence JM, Mayer-Davis EJ. Epidemiology of type 1 diabetes. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2010;39:481-497.
4. Atkinson M. Diabetes Mellitus de tipo 1. En: Melmed S, Polonsky K, Larsen R, Kronenberg H, eds. Williams. Tratado de Endocrinología. España: Elsevier; 2017:1451-1483.
5. Kodl C, Seaquist E. Cognitive dysfunction and diabetes mellitus. *Endocr Rev* 2008;29:494-511.

6. Kawamura T, Umemura T, Hotta N. Cognitive impairment in diabetic patients: Can diabetic control prevent cognitive decline? *J Diabetes Invest* 2012;3:413-423.
7. Hamed S. Brain injury with diabetes mellitus: evidence, mechanisms and treatment implications. *Expert Rev Clin Pharmacol* 2017;10:409-428.
8. Saedi E, Gheini MR, Faiz F, Arami MA. Diabetes mellitus and cognitive impairments. *World J Diabetes* 2016;7:412-422.
9. Sims-Robinson C, Kim B, Feldman EL. Diabetes and cognitive dysfunction. In: Zigmond MJ, Rowland LP, Coyle JT, eds. *Neurobiology of brain disorders. Biological basis of neurological and psychiatric disorders*. Cambridge: Academic Press 2015:189-201.
10. Biessels GJ, Despa F. Cognitive decline and dementia in diabetes mellitus: mechanisms and clinical implications. *Nat Rev Endocrinol* 2018;14:591-604.
11. Shalimova A, Graff B, Gasecki D, Wolf J, Sabisz A, Szurowska E, Jodzio K, Narkiewicz K. Cognitive dysfunction in type 1 diabetes mellitus. *J Clin Endocrinol Metab* 2019;104:2239-2249.
12. He J, Ryder AG, Li S, Liu W, Zhu X. Glycemic extremes are related to cognitive dysfunction in children with type 1 diabetes: A meta-analysis. *J Diabetes Invest* 2018;9:1342-1353.
13. Desrocher M, Rovet J. Neurocognitive correlates of type 1 diabetes mellitus in childhood. *Child Neuropsychol* 2004;10:36-52.
14. Miles WR, Root HF. Psychologic tests applied to diabetic patients. *Arch Intern Med* 1922;30:767-777.
15. Ack M, Miller I, Weil WB. Intelligence of children with diabetes mellitus. *Pediatrics* 1961;28:764-770.
16. Northam EA, Anderson PJ, Werther GA, Warne GL, Adler RG, Andrewes D. Neuropsychological complications of IDDM in children 2 years after disease onset. *Diabetes Care* 1998;21:379-84.
17. 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* 2001;24:1541-1546.
18. Brismar T, Maurex L, Cooray G, Juntti-Berggren L, Lindström P, Ekberg K, Adner N, Andersson S. Predictors of cognitive impairment in type 1 diabetes. *Psychoneuroendocrinology* 2007;32:1041-1051.
19. Nunley KA, Rosano C, Ryan CM, Jennings JR, Aizenstein H, Zgibor JC, Costacou T, Boudreau RM, Miller R, Orchard TJ, Saxton JA. Clinically relevant cognitive impairment in middle-aged adults with childhood-onset type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2015;38:1768-1776.
20. Awad A, Lundqvist R, Rolandsson O, Sundström A, Eliasson M. Lower cognitive performance among long-term type 1 diabetes survivors: A case-control study. *J Diab Comp* 2017;31:1328-1331.
21. Gaudieri PA, Chen R, Greer TF, Holmes CS. Cognitive function in children with type 1 diabetes: a meta-analysis. *Diabetes Care* 2008;31:1892-1897.
22. Naguib JM, Kulinskaya E, Lomax CL, Garraida ME. Neuro-cognitive performance in children with type 1 diabetes: a meta-analysis. *J Pediatr Psychol* 2009;34:271-282.
23. Schoenle EJ, Schoenle D, Molinari L, Largo RH. Impaired intellectual development in children with type I diabetes: association with HbA1c, age at diagnosis and sex. *Diabetologia* 2002;45:108-114.
24. Ly TT, Anderson M, McNamara KA, Davis EA, Jones TW. Neurocognitive outcomes in young adults with early-onset type 1 diabetes: a prospective follow-up study. *Diabetes Care* 2011;34:2192-2197.
25. López ML, Portellano JA, Martínez R. Evaluación neuropsicológica de la diabetes mellitus tipo 1 en la infancia. *Av Diabetol* 2010;26:353-357.
26. López ML, Barrio R, Portellano JA, Martínez R. Estudio de las funciones ejecutivas en diabetes tipo 1 mediante el test de evaluación neuropsicológica de las funciones ejecutivas del niño (ENFEN). *An Pediatr Barc* 2013;78:88-93.
27. Li W, Huang E, Gao S. Type 1 diabetes mellitus and cognitive impairments: a systematic review. *J Alzheimers Dis* 2017;57:29-36.
28. Ghasemi R, Haeri A, Dargahi L, Mohamed Z, Ahmadiani A. Insulin in the brain: sources, localization and functions. *Mol Neurobiol* 2013;47:145-171.
29. Verdile G, Fuller SJ, Martins RN. The role of type 2 diabetes in neurodegeneration. *Neurobiol Dis* 2015;84:22-38.
30. Riederer P, Korczyn AD, Ali SS, Bajenaru O, Choi MS, Chopp M, Dermanovic-Dobrota V, Grünblatt E, Jellinger KA, Kamal MA, Kamal W, Leszek J, Sheldrick-Michel TM, Mushtaq G, Meglic B, Natovich R, Pirtosek Z, Rakuza M, Salkovic-Petrisic M, Schmidt R, Schmitt A, Sridhar GR, Vécsei L, Wojszel ZB, Yaman H, Zhang ZG, Cukierman-Yaffe T. The diabetic brain and cognition. *J Neural Transm* 2017;124:1431-1454.
31. Ouwens DM, van Duinkerken E, Schoonenboom SN, Herzfeld de Wisa D, Klein M, van Golen L, Pouwels PJ, Barkhof F, Moll AC, Snoek FJ, Teunissen CE, Scheltens P, Diamant M. Cerebrospinal fluid levels of Alzheimer's disease biomarkers in middle-aged patients with type 1 diabetes. *Diabetologia* 2014;57:2208-2214.

32. Biessels GJ, Kappelle AC, Bravenboer B, Erkelens DW, Gispén WH. Cerebral function in diabetes mellitus. *Diabetologia* 1994;37:643-650.
33. Lyoo IK, Yoon SJ, Musen G, Simonson DC, Weinger K, Bolo N, Ryan CM, Kim JE, Renshaw PF, Jacobson AM. 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* 2009;66:878-887.
34. Seto SW, Yang GY, Kiat H, Bensoussan A, Kwan YW, Chang D. Diabetes Mellitus, cognitive impairment, and traditional Chinese medicine. *Int J Endocrinol* 2015;2015:810439. doi:10.1155/2015/810439.
35. Chen R, Shi J, Yin Q, Li X, Sheng Y, Han J, Zhuang P, Zhang Y. Morphological and pathological characteristics of brain in diabetic encephalopathy. *J Alzheimers Dis* 2018;65:15-28.
36. Vijayakumar TM, Sirisha GB, Farzana B, Dhanaraju MD. Mechanism linking cognitive impairment and diabetes mellitus. *Europ J Appl Sci* 2012;4:01-05.
37. Wysocki T, Harris MA, Mauras N, Fox L, Taylor A, Jackson SC, White NH. Absence of adverse effects of severe hypoglycemia on cognitive function in school aged children with diabetes over 18 months. *Diabetes Care* 2003;26:1100-1105.
38. Brands AM, Biessels GJ, De Haan EH, Kapelle LJ, Kessels RP. The effects of type 1 diabetes on cognitive performance. *Diabetes Care* 2005;28:726-735.
39. Jacobson AM, Ryan CM, Cleary PA, Waberski BH, Weinger K, Musen G, Dahms W, and the DCCT/EDIC research Group. Biomedical risk factors for decreased cognitive functioning in type 1 diabetes: an 18 year follow-up of diabetes control and complications trial (DCCT) cohort. *Diabetologia* 2011;54:245-255.
40. Hannonen R, Tupola S, Ahonen T, Riikonen R. Neurocognitive functioning in children with type 1 diabetes with and without episodes of severe hypoglycaemia. *Dev Med Child Neurol* 2003;45:262-268.
41. Blasetti A, Chiuri RM, Tocco AM, Di Giulio C, Mattei PA, Ballone E, Chiarelli F, Verrotti A. The effect of recurrent severe hypoglycemia on cognitive performance in children with type 1 diabetes: a meta-analysis. *J Child Neurol* 2011;26:1383-1391.
42. Ryan CM, Klein BE, Lee KE, Cruickshanks KJ, Klein R. Associations between recent severe hypoglycemia, retinal vessel diameters and cognition in adults with type 1 diabetes. *J Diabetes Complications* 2016;30:1513-1518.
43. Ghetti S, Lee JK, Sims CE, Demaster DM, Glaser NS. Diabetic ketoacidosis and memory dysfunction in children with type 1 diabetes. *J Pediatr* 2010;156:109-114.
44. Semenkovich K, Bischoff A, Doty T, Nelson S, Siller AF, Hershey T, Arbeláez AM. Clinical presentation and memory function in youth with type 1 diabetes. *Pediatr Diabetes* 2016;17:492-499.
45. Aye T, Mazaika PK, Mauras N, Marzelli MJ, Shen K, Hershey T, Cato A, Weinzimer S, White NH, Tsalikian E, Jo B, Reiss A. Impact of early diabetic ketoacidosis on the developing brain. *Diabetes Care* 2019;42:443-449.
46. Hamed S, Metwalley KA, Farghaly HS, Sherief T. Serum levels of neuron-specific enolase in children with diabetic ketoacidosis. *J Child Neurol* 2017;32:475-481.
47. Cameron FJ, Scratch SE, Nadebaum C, Northam EA, Koves I, Jennings J, Finney K, Neil JJ, Wellard RM, Mackay M, Inder TE. Neurological consequences of diabetic ketoacidosis at initial presentation of type 1 diabetes in a prospective cohort study of children. *Diabetes Care* 2014;37:1554-1562.
48. Kirchhoff BA, Jundt DK, Doty T, Hershey T. A longitudinal investigation of cognitive function in children and adolescents with type 1 diabetes mellitus. *Pediatr Diabetes* 2017;18:443-449.
49. Stanislawska-Kubiak M, Mojs E, Wojciak RW, Piasecki B, Matecka M, Sokalski J, Kopczyński P, Fichna P. An analysis of cognitive functioning of children and youth with type 1 diabetes (T1DM) in the context of glycaemic control. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2018;22:3453-3460.
50. Brismar T, Hyllienmark L, Ekberg K, Johansson BL. Loss of temporal lobe beta power in young adults with type 1 diabetes mellitus. *Neuroreport* 2002;13:2469-2473.
51. 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* 2005;48:412-419.
52. Moheet A, Mangia S, Seaquist ER. Impact of diabetes on cognitive function and brain structure. *Ann N Y Acad Sci* 2015;1353:60-71.
53. Musen G, Lyoo In, Sparks C, Weinger K, Hwang J, Ryan C, Jimerson D, Hennen J, Renshaw P, Jacobson A. Effects of type 1 diabetes on gray matter density as measured by voxel-based morphometry. *Diabetes* 2006;55:326-333.
54. Wessels AM, Rombouts SA, Remijnse PL, Boom Y, Scheltens P, Barkhof F, Heine RJ, Snoek FJ. Cognitive performance in type 1 diabetes patients is associated with cerebral white matter volume. *Diabetologia* 2007;50:1763-1769.

55. Mazaika PK, Weinzimer SA, Mauras N, Buckingham B, White NH, Tsalikian E, Hershey T, Cato A, Aye T, Fox L, Wilson DM, Tansey MJ, Tamborlane W, Peng D, Raman M, Marzelli M, Reiss AL. Variations in brain volume and growth in young children with type 1 diabetes. *Diabetes* 2016;65:476-485.
56. Toprak H, Yetis H, Alkan A, Filiz M, Kurtcan S, Aralasmak A, Aksu MS, Cesur Y. Relationships of DTI findings with neurocognitive dysfunction in children with type 1 diabetes mellitus. *Br J Radiol* 2016;89:20150680.
57. Meo SA, Alkahlan MA, Al-Mubarak MA, Al-Obayli MS, Melaibary BA, Bin Dous AN, Alhassoun AI. Impact of type 1 diabetes mellitus on academic performance. *J Int Med Res* 2013;41:855-858.
58. Dahlquist G, Källén B. School performance in children with type 1 diabetes: a population –based register study. *Diabetologia* 2007;50:957-964.
59. Cooper MN, McNamara KA, de Klerk NH, Davis EA, Jones TW. School performance in children with type 1 diabetes: a contemporary population-based study. *Pediatr Diabetes* 2016;17:101-111.
60. Chaytor NS. Cognition in adults and older adults with type 1 diabetes: chicken or egg? *Diabetes Spectr* 2016;29:219-224.
61. McNally K, Rohan J, Pendley JS, Delamater A, Drotar D. Executive functioning, treatment adherence, and glycemic control in children with type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2010;33:1159-1162.
62. Semenkovich K, Patel PP, Pallock AB, Beach KA, Nelson S, Masterson JJ, Hershey T, Arbeláez AM. Academic abilities and glycaemic control in children and young people with type 1 diabetes mellitus. *Diabet Med* 2016;33:668-673.
63. Cato A, Hershey T. Cognition and type 1 diabetes in children and adolescents. *Diabetes Spectr* 2016;29:197-202.