

Perbedaan Fungsi Kognitif Antara Pasien Diabetes Melitus Tipe 2 dan Non Diabetes Melitus di RSUP DR M Djamil Padang

Novi Yudia¹, Yuliarni Syafrita², Rizanda Machmud³

Abstrak

Populasi lanjut usia yang menderita Diabetes Melitus (DM) akan mengalami penurunan *neurocognitive* yang lebih cepat dan lebih buruk dibandingkan kelompok non DM dengan usia dan tingkat pendidikan yang sama. Tujuan penelitian ini adalah menentukan perbedaan fungsi kognitif antara kelompok DM dan non DM dengan menggunakan kuisioner MoCA-Ina. Penelitian ini merupakan penelitian komparasi dengan desain *crosssectional study* menggunakan data primer yang diambil langsung secara random dari hasil wawancara pada tiap kelompok di RSUP DR M Djamil Padang dari Juli 2014 sampai dengan September 2014. Terdapat kecenderungan penurunan fungsi kognitif pada kedua kelompok terhadap kemampuan visuospasial, penamaan, atensi, abstraksi, dan *delayed recall* dengan hasil pada kelompok DM tipe 2 lebih rendah. Sebagian besar kelompok DM tipe 2 memiliki kadar GDP dan GD2PP yang tinggi dengan persentase sebesar 60% dan 65%. Uji-t yang dilakukan untuk melihat beda rerata skor MoCA-Ina menunjukkan adanya perbedaan skor rerata antar kedua kelompok dengan $p < 0,001$. Simpulan penelitian ini adalah terdapat perbedaan skor rerata antara fungsi kognitif kelompok DM tipe 2 dan non DM dengan hasil skor MoCA-Ina pada kelompok DM tipe 2 yang mempunyai skor yang lebih buruk dibandingkan kelompok non DM. Diharapkan tenaga kesehatan dapat menjadikan MoCA-Ina sebagai acuan dalam melakukan pemeriksaan skrining fungsi kognitif agar penurunan kognitif yang lebih cepat dapat diketahui dan dihindari.

Kata kunci: fungsi kognitif, diabetes melitus tipe 2, MoCA

Abstract

The elderly population who suffer from Diabetes Mellitus (DM) will experience more rapid and worse decline in neurocognitive than non-DM group by the same age and educational level. The objective of this study was to determine the difference in cognitive function between DM group and non-DM by MoCA-Ina questionnaires. This study was a comparative study with cross-sectional design study using primary data randomly taken directly from the interviews in each group in the hospital of Dr. M Djamil Padang, from July 2014 to September 2014. There is a tendency of decline in cognitive function in both groups on visuospatial ability, naming, attention, abstraction, and delayed recall, the results of the group of type 2 diabetes lower. Most type 2 diabetes group had higher levels of blood glucose and high two hour PPG with a percentage of 60 % and 65 %. T-tests were performed to see the difference a mean score of MoCA-Ina shows the differences in mean scores between the two groups with $p < 0.001$. The conclusion was this study found differences in mean scores. Between cognitive functions of type 2 DM groups and non DM with score of MoCA-Ina results in type 2 diabetes group had worse scores than non-DM group. Expected health worker can make MoCA-Ina as a reference in the examination screening of cognitive functions that are faster cognitive decline could be detected and avoided.

Keywords: cognitive function, diabetes mellitus type 2, MoCA

Affiliasi penulis: 1. Prodi Profesi Dokter FK Unand (Fakultas Kedokteran Universitas Andalas Padang, 2. Bagian Neurologi FK Unand/RSUP DR M Djamil Padang, 3. Bagian Ilmu Kesehatan Masyarakat FK Unand

Korespondensi: Novi Yudia, Email: noviyudia@gmail.com, Telp: 085264697976

PENDAHULUAN

Studi longitudinal terhadap lanjut usia menunjukkan bahwa Diabetes Melitus (DM) merupakan salah satu faktor risiko terjadinya demensia dan penurunan fungsi kognitif.^{1,2} Penelitian terbaru juga menunjukkan bahwa lanjut usia dengan DM mengalami penurunan fungsi kognitif yang lebih berarti dibandingkan lanjut usia tanpa DM.^{3,4} Kelompok ini mempunyai kecenderungan lebih cepat terkena demensia. Beberapa studi telah dilakukan dan didapatkan penurunan fungsi kognitif yang dilihat dari penurunan skor pemeriksaan *neurocognitive*.⁵

Diabetes melitus sering dihubungkan dengan penurunan fungsi kognitif, hal tersebut sudah diteliti pada beberapa pasien DM Tipe 2. Diabetes melitus memiliki pengaruh terhadap fungsi otak. *British Medical Journal* mengemukakan bahwa terdapat kaitan erat antara diabetes, penurunan fungsi kognitif, dan demensia, tetapi mekanisme pastinya masih belum jelas. Beberapa peneliti berpendapat bahwa diabetes melitus yang sudah berlangsung kronik akan memudahkan terjadinya demensia vaskuler dan penyakit demensia.⁶ Terdapat beberapa hal yang menyebabkan terjadinya penurunan *neurocognitive* pada pasien DM Tipe 2. Penurunan *neurocognitive* ini dihubungkan dengan adanya pengurangan volume pada *white matter* otak. Selain itu juga terdapat pengurangan volume pada *gray matter* yang bertanggung jawab pada kemampuan berbahasa dan memori seseorang.⁷

Penurunan fungsi kognitif diketahui melalui pemeriksaan neuropsikologi seperti MoCA-Ina. Kelebihan MoCA-Ina ini terletak pada sensitivitasnya dalam mendeteksi MCI dibandingkan dengan pemeriksaan lainnya.⁸ Selain bisa mendeteksi MCI, MoCA-Ina juga dapat digunakan untuk memeriksa demensia dan melihat perkembangan demensia pada subjek yang menderita MCI. Dibandingkan dengan pemeriksaan MMSE, MoCA-Ina dapat melihat perubahan kognitif dalam periode lebih dari 6 bulan.⁹

Pertambahan populasi lanjut usia dengan DM tipe 2 akan semakin mempercepat terjadinya penurunan fungsi kognitif. Semakin cepat penurunan fungsi kognitif pada pasien DM Tipe 2 ini bisa menyebabkan terganggunya kualitas hidup pasien,

ketidakmandirian pasien dalam menjalani pengobatan, dan dampak lainnya. Hubungan penurunan fungsi kognitif dan DM Tipe 2 juga masih kontroversial di dunia kedokteran.

Tujuan penelitian ini adalah untuk menentukan perbedaan rerata skor MoCA-Ina antara kelompok DM tipe 2 dan non DM.

METODE

Penelitian ini merupakan studi komparasi yang bertujuan untuk membedakan atau membandingkan hasil pemeriksaan fungsi kognitif dengan MoCA-Ina antara pasien DM tipe 2 dan non DM. Penelitian ini menggunakan desain *case control study*.

Pada penelitian ini digunakan dua kelompok yakni kelompok kasus (responden DM tipe 2) dan kelompok kontrol (responden non DM). Dimana kriteria inklusi untuk kelompok kasus adalah responden yang telah didiagnosis oleh dokter penyakit dalam dan sekurangnya telah menderita DM tipe 2 lebih dari 3 tahun, usia >50 tahun. Kriteria inklusi pada kelompok kontrol adalah responden dengan kondisi keadaan fisik sehat yang tidak memiliki penyakit vaskuler, hipertensi, trauma kepala, stroke, dan penyakit lain yang dapat mengganggu kerja otak. Responden yang memiliki kecacatan, buta huruf, dan buta angka.

Besar sampel diambil berdasarkan rumus uji rerata dua populasi dua kelompok independen dengan simpang baku yang didapatkan dari referensi.¹⁰ Sampel didapatkan sebanyak 25 responden untuk kelompok kasus dan 25 responden untuk kelompok kontrol.

Penelitian ini dilakukan secara *case control* dengan menggunakan dua kelompok berpasangan secara *random*, dimana terdapat pasangan dengan karakteristik yang sama untuk menghindari bias. Karakteristik yang disamakan pada kedua kelompok adalah jenis kelamin, usia, dan pendidikan. Variabel dependen pada penelitian ini adalah fungsi kognitif responden dan variabel independen berupa kelompok penelitian (kasus dan kontrol).

Penelitian ini dilakukan di poli Penyakit Dalam RSUP DR M Djamil Padang mulai dari November 2013 sampai dengan Januari 2015. Data yang telah

terkumpul selanjutnya diuji dengan menggunakan *t-test* independen untuk mengetahui beda rerata antar kedua kelompok.

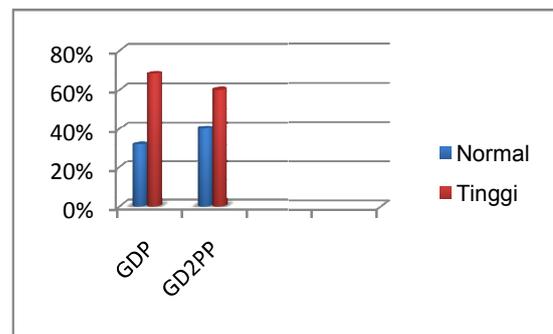
HASIL

Pada penelitian ini didapatkan 50 responden dimana 25 responden di kelompok DM tipe 2 dan 25 responden di kelompok non DM. Data yang telah dikumpulkan dilihat karakteristik berupa umur, jenis kelamin, dan pendidikan dari tiap kelompok tersebut.

Tabel 1. Karakteristik kelompok DM tipe 2 & non DM

Karakteristik	Kelompok Kasus		Kelompok Kontrol	
	f	%	f	%
Jenis Kelamin				
Laki – laki	16	64.0	16	64.0
Perempuan	9	36.0	9	36.0
Umur (tahun)				
50-65	19	76.0	19	76.0
>65	24.0	6	6	24.0
Pendidikan				
Rendah (SD-SMA)	16	64.0	16	64.0
Tinggi (Perguruan Tinggi)	9	36.0	9	36.0

Pada Tabel 1 dapat dilihat bahwa karakteristik dari kelompok DM tipe 2 dan Non DM sama hal ini dilakukan untuk mengurangi faktor *confounding* yang ada. Responden didominasi oleh jenis kelamin laki – laki (64%). Berdasarkan tabel frekuensi untuk kelompok umur 50–65 tahun didapatkan lebih banyak dibandingkan dengan kelompok umur >65 tahun dengan perbandingan 3:1. Pada tabel di atas dapat kita lihat bahwa tingkat pendidikan responden kedua kelompok didominasi oleh tingkat pendidikan rendah (SD-SMA) sebesar 64%.



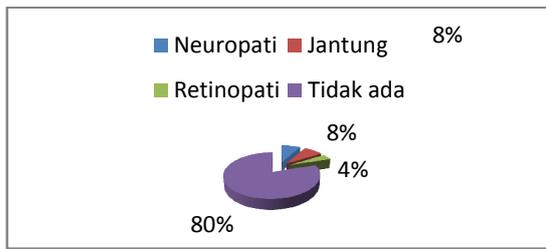
Gambar 1. Kadar GDP dan GD2PP kelompok kasus

Diagram batang Gambar 1 menunjukkan kadar GDP dan GD2PP kelompok DM tipe 2, dimana mayoritas responden pada kelompok DM tipe 2 ini mempunyai kadar gula darah yang tinggi. Untuk kadar GDP sebesar 68% responden kelompok ini mempunyai kadar yang tinggi dan 60% responden memiliki kadar GD2PP yang tinggi pula.

Tabel 2. Skor MoCA-Ina pada kelompok kasus dan kontrol berdasarkan karakteristik

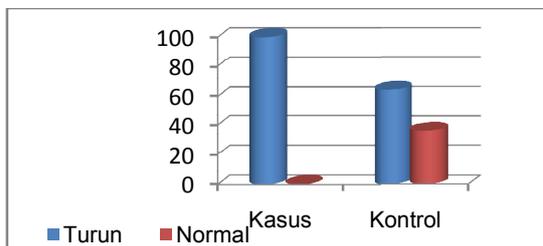
Karakteristik	Kelompok Kasus				Kelompok Kontrol			
	f	%	f	%	f	%	f	%
Jenis Kelamin								
Laki-laki	16	100	0	0	10	62.5	6	37.5
Perempuan	9	100	0	0	6	66.7	3	33.3
Umur (Tahun)								
50-65	19	100	0	0	11	57.9	8	42.1
>65	6	100	0	0	5	83.3	1	16.7
Pendidikan								
Rendah	16	100	0	0	9	56.3	7	43.8
Tinggi	9	100	0	0	7	77.8	2	22.2

Tabel 2 dapat dilihat jenis kelamin, umur, dan pendidikan semua responden pada kelompok kasus mengalami penurunan fungsi kognitif, sedangkan pada kelompok kontrol penurunan fungsi kognitif cenderung dialami oleh perempuan, usia >65 tahun, dan pendidikan tinggi.



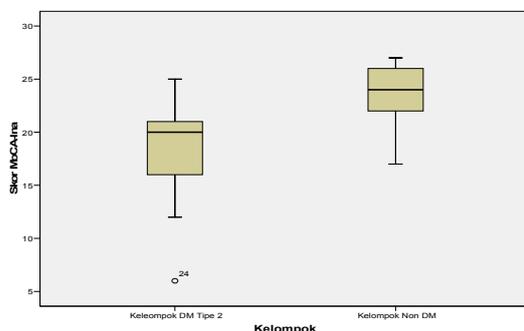
Gambar 2. Persentase komplikasi DM pada kelompok kasus

Sebagian besar (80%) responden dari kelompok DM tipe 2 tidak memiliki komplikasi dari diabetes melitus. Sebagian kecilnya memiliki komplikasi neuropati dan penyakit jantung dengan persentase masing – masing 8% dan 4% neuropati.



Gambar 3. Gambaran fungsi kognitif kelompok kasus dan kontrol

Pada Gambar 3 dapat dilihat bahwa seluruh responden (100%) dari kelompok DM tipe 2 mengalami gangguan fungsi kognitif yang dilihat dari skor MoCA-Ina. Gambar di atas juga memperlihatkan gambaran fungsi kognitif kelompok Non DM dimana 64% responden dari kelompok tersebut mengalami penurunan fungsi kognitif yang dilihat dari hasil wawancara MoCA-Ina.



Gambar 4. Gambaran distribusi data kelompok kasus dan kontrol

Tabel 3. Distribusi frekuensi skor domain MoCA-Ina pada kelompok kasus dan kontrol

Skor Domain	Kelompok Kasus		Kelompok Kontrol	
	f	%	f	%
Visuospasial				
Buruk	8	32.0	2	8.0
3	7	28.0	6	24.0
4	7	28.0	11	44.0
5	3	12.0	6	24.0
Penamaan				
1	2	4.0	0	0.0
2	6	24.0	2	8.0
3	17	68.0	23	92.0
Atensi				
Buruk	7	28.0	2	8.0
4	7	28.0	2	8.0
5	8	32.0	8	32.0
6	3	12.0	13	52.0
Bahasa				
Buruk	10	40.0	5	20.0
2	5	20.0	14	56.0
3	10	40.0	6	24.0
Abstraksi				
Buruk	22	88.0	19	76.0
2	3	12.0	6	24.0
Delayed Recall				
Buruk	21	84.0	11	44.0
3	2	8.0	10	40.0
4	1	4.0	4	16.0
5	1	4.0	0	0.0
Orientasi				
3	1	4.0	0	0.0
5	1	4.0	5	20.0
6	23	92.0	20	80.0

Terdapat kecenderungan penurunan fungsi kognitif pada kedua kelompok terhadap kemampuan visuospasial, penamaan, atensi, abstraksi, dan *delayed recall* dengan hasil skor MoCA-Ina pada kelompok DM tipe 2 lebih rendah.

Tabel 4. Perbedaan rerata skor MoCA-Ina antara kelompok DM Tipe 2 & Non DM

Skor MoCA-Ina	\bar{x}	SD	Min	Max	p
Kasus	19.12	4.503	6	25	0.001
Kontrol	24.00	2.398	17	27	

Pada Gambar 4 yang memperlihatkan box – plot sebaran data menunjukkan bahwa sebaran data pada penelitian ini normal. Hasil uji-t pada Tabel 4 menunjukkan bahwa terdapat perbedaan rerata skor MoCA-Ia dengan $p < 0,05$.

PEMBAHASAN

Pada Tabel 2 yang menggambarkan skor domain MoCA-Ia kedua kelompok ditemukan adanya penurunan beberapa domain pada kelompok tersebut. Tabel tersebut memperlihatkan hasil pemeriksaan yang lebih buruk pada kelompok DM tipe 2 untuk kemampuan visuospasial, penamaan, atensi, abstraksi dan kemampuan delayed recalled yang sangat buruk pada kelompok DM tipe 2. Hal ini sesuai dengan penelitian yang dilakukan oleh Arvinitakis *et al* pada tahun 2004 di mana pada penelitiannya yang dilakukan di pusat panti jompo di Amerika Serikat pada 824 lanjut usia yang menderita diabetes melitus tipe 2 memperlihatkan adanya penurunan fungsi kognitif yang lebih nyata pada kelompok DM tipe 2 terutama untuk kemampuan kognitif global, memori *episodic*, semantic, visuospasial, dan kecepatan persepsi ($p=0,02$).¹¹

Penurunan domain kognitif pasti terjadi dengan semakin menuanya usia, hal ini disebabkan oleh perubahan anatomi dan fisiologi yang akan terjadi. Penurunan kemampuan daya ingat, pembuatan keputusan, perencanaan dan penilaian lebih terlihat dibandingkan kemampuan intelegensi yang cenderung stabil.¹²

Karakteristik kelompok DM tipe 2 dan Non DM berdasarkan fungsi kognitifnya (tabel 3) memperlihatkan kecenderungan di mana seluruh responden pada kelompok DM tipe 2 menurun fungsi kognitifnya. Hal ini sesuai dengan beberapa penelitian yang menyebutkan bahwa DM akan mempercepat penurunan fungsi kognitif, di mana dilakukan pemeriksaan MMSE (*Mini Mental State Examination*) dan *Digit Span Symbol Span Test* dan didapatkan hasil risiko penurunan fungsi kognitif 1.2 kali lipat (95% CI 1.05-1.4) dan 1,7 kali lipat (CI 1.3 – 2.3) dibandingkan yang tidak mengalami diabetes melitus.¹

Sebagian responden pada kelompok DM tipe 2 mempunyai kadar gula darah yang tinggi. Hal ini akan

mempercepat penurunan fungsi kognitif pada kelompok DM tipe 2. Keadaan hiperglikemia akan menyebabkan perubahan aliran darah ke otak yang akan menurunkan kinerja korteks otak. Pengaruh kadar glukosa terhadap fungsi kognitif ditemukan pada penelitian yang dilakukan oleh *Framingham Study*, di mana ditemukannya hubungan kadar glukosa yang tinggi yang berpengaruh terhadap fungsi kognitif ($p < 0,001$).¹³ Kelompok DM tipe 2 ini sebagian besar tidak mempunyai komplikasi dari diabetes melitusnya, hal ini dikarenakan pasien dengan komplikasi DM kebanyakan di rawat di bangsal penyakit dalam dan sebesar 8% responden kelompok kasus menderita neuropati yang dapat memperburuk hasil skor MoCA-Ia.

Fungsi kognitif kelompok DM tipe 2 didapatkan 100% responden kelompok ini memiliki skor MoCA-Ia rendah. Hal ini menunjukkan bahwa terdapat penurunan fungsi kognitif pada kelompok DM tipe 2. Sedangkan untuk kelompok Non DM hanya 64% yang mengalami penurunan fungsi kognitif. Hal ini bisa disebabkan karena DM tipe 2 merupakan salah satu faktor yang meningkatkan risiko penurunan fungsi kognitif, dementia, dan alzhemier, hal ini bisa disebabkan adanya kelainan serebrovaskular dan penyakit neurodegeneratif yang disebabkan oleh DM tipe 2. Pada pasien DM tipe 2 yang kronik, saat dilakukan pemeriksaan dengan MRI ditemukan adanya infark pada bagian otaknya, hiperintensitas *white matter* berkurang dan adanya perdarahan mikro di otaknya.¹⁴

Penurunan fungsi kognitif pada semua responden kelompok DM tipe 2 juga diperlihatkan pada penelitian lain ditemukan hasil pemeriksaan neuropsikologi yang lebih buruk dibandingkan kelompok non DM. Di antaranya dengan menggunakan pemeriksaan *Geometric Form Test* ($p=0,008$) dan *Global Cognitive Score* ($p=0,048$). Penurunan fungsi kognitif pada kelompok DM tipe 2 pada penelitian tersebut lebih kepada kemampuan fungsi eksekutif, atensi, dan memori jangka pendek.¹⁵

Hasil dari uji-t pada Tabel 4 tersebut memperlihatkan perbedaan bermakna antara skor MoCA-Ia dari kedua kelompok, dilihat dari nilai $p < 0,05$. Hal ini bisa disebabkan karena DM dapat

menyebabkan penurunan fungsi kognitif yang lebih cepat. Hanya saja mekanismenya belum begitu dimengerti.

Fungsi kognitif akan semakin memburuk apabila telah terdapat komplikasi dari DM, sehingga skor yang didapatkan bisa menjadi lebih rendah. Selain itu, retinopati proliferative, komplikasi makrovaskuler, hipertensi, dan lama seseorang menderita DM memegang peranan penting dalam perburukan fungsi kognitif seseorang.¹⁶ Pada penelitian ini ditemukan ada atau tidaknya komplikasi tetap saja menyebabkan penurunan skor pemeriksaan fungsi kognitif pada kelompok kasus.

Defisit kognitif ini akan semakin memburuk apabila disertai dengan depresi.¹⁷ Pada penelitian tersebut juga memperlihatkan terdapatnya penurunan kecepatan berjalan pada pasien DM tipe 2 yang mengalami penurunan fungsi kognitif, hanya saja efek serebral ini masih belum begitu diteliti lebih lanjut. Penurunan fungsi kognitif ini akan lebih berisiko 4 kali lebih besar pada pasien DM dengan kadar HbA1c lebih dari 7%.¹⁸

Keadaan hiperglikemia akan menyebabkan aktivasi dari jalur poliol, peningkatan *advanced glycation end products* (AGEs), dan deaktivasi protein kinase C yang akan menyebabkan terganggunya fungsi otak dan akan menginduksi penurunan fungsi kognitif.^{19,20} Kadar gula yang tinggi dalam darah akan menyebabkan peningkatan influx poliol ke sistem saraf dan hal ini telah dibuktikan melalui percobaan pada tikus, selain itu juga ditemukan peningkatan AGEs pada *white matter* dan mielin otak tikus.²¹

Keadaan hiperglikemia akan menyebabkan perubahan fungsi neurotransmitter dan hal ini akan semakin jelas dampaknya apabila kadar glukosa darah tinggi.²² Pada penelitian tersebut didapatkan bahwa laju darah di otak antara penderita DM hampir sama dengan yang ditemukan pada pasien dengan demensia.

Adanya perbedaan yang bermakna skor MoCA-Ina antara kelompok DM tipe 2 dan Non DM maka diperlukan perawatan personal dan juga pencegahan agar penurunan fungsi kognitif tidak terlalu cepat menurun dan memburuk pada pasien DM. Pasien DM tipe 2 juga perlu menjaga kadar gula darahnya agar

bisa menurunkan resistensi insulin dan juga mencegah agar komplikasi DM tidak terjadi. Pasien DM juga bisa menerapkan gaya hidup sehat yang dapat mencegah penurunan fungsi kognitif lebih cepat, seperti dituliskan dalam *The Lancet Neurology*, yakni dengan aktif bersosialisasi, makan yang sehat, dan manajemen stres yang baik. Dengan begitu, kualitas hidup penderita DM diharapkan dapat lebih membaik.

SIMPULAN

Semua responden pada kelompok kasus mengalami penurunan fungsi kognitif sedangkan kelompok kontrol hanya sebagian besar saja.

Terdapat perbedaan skor rerata MoCA-Ina yang bermakna antara kelompok kasus dan kontrol.

UCAPAN TERIMA KASIH

Terima kasih kepada semua pihak atas bimbingan, arahan dan motivasi dalam penelitian ini.

DAFTAR PUSTAKA

1. Cukierman T, Gerstein HC, Williamson JD. Cognitive decline and dementia in diabetes—systematic overview of prospective studies. *Diabetologia*. 2005;48:2460-9.
2. Allen KV, Frier BM, Strachan MW. The relationship between type 2 diabetes and cognitive dysfunction: longitudinal studies. *Eur J Pharmacol*. 2004; 490:169-75.
3. Yaffe K, Blackwell T, Kanaya AM, Davidowitz N, Barrett-Connor E, Krueger K. Diabetes, impaired fasting glucose, and development of cognitive impairment in older women. *Neurology*. 2004; 63:658-63.
4. Luchsinger JA, Reitz C, Patel B, Tang M, Manly JJ, Mayeux R. Relation of diabetes to mild cognitive impairment. *Arch Neurol*. 2007;64:570-5.
5. Bruce G, *et al*. Predictors of cognitive decline in older individuals with diabetes. *Diabetes Care*. 2008;31(11):2103-7.
6. Sinclair AJ, Asimakoupoulo KG. *Diabetes in Old Age*. Edisi ke-3. West Sussex: John Wiley & Sons Ltd; 2009.hlm.374-5.
7. Seaquist ER. The Final frontier: how does diabetes affect the brain?. *Diabetes*. 2010;59:4-5.

8. Husein N, Lumempow S, Ramli Y, Herqutanto. Uji validitas dan reliabilitas montreal cognitive assessment versi Indonesia (MoCA-Ilna) untuk skrining gangguan fungsi kognitif. 2009.
9. Smith T, Gildeh N, Holmes C. The Montreal cognitive assesment: validity and utility in a memory clinic setting. *The Canadian Journal of Psychiatry*. 2007;52(5):328-32.
10. Nasreddine, Phillips NA, Bedirian V, Charbonneau S, Whitehead V, Collin I. The Montreal cognitive assesment, MoCA: A brief screening tool for mild cognitive impairment. *J Am Geriatr Soc*. 2005;(53): 695-9.
11. Arvinitakis Z, Wilson RS, Bienas JL, Evans DA, Bennet DA. Diabetes melittus and risk of alzheimer disease and decline in cognitive function. *Arch Neurology*. 2004;61:661-6.
12. Capurso A, D'Introno A, Panza F, Colaccico AM, Solfrizzi V. Diet & cognitive decline. New York: Nova Science Publishers Inc; 2004.hlm.1.
13. Akomolafe A, Beiser A, Meigs JB, Au R, Green RC, Farrer LA, Wolf PA. Diabetes mellitus and riskof developing alzheimer disease :results from the Framingham study. *Arch Neurol*. 2006;63: 1551-5.
14. Moran C,Phan TG, Chen J, Blizzard L, Beare R, Venn A. Brain atrophy in type 2 diabetes. *Diabetes Care*, 2013;36:Beauregard St:4036-42.
15. Nicolae H, Gurgu R, Bajenaru O. Subclinical cogitive impairment in middle aged patients with type II diabetes mellitus. *Romanian Journal of neurology*. 2012;11(4):184-8.
16. Brands AM, Biessels GJ, de Haan EH, Kappelle LJ, Kessels RP. The effects of type 1 diabetes on cognitive performance: a meta-analysis. *Diabetes Care*, 2005. 28:726–35.
17. Sinclair AJ, Girling AJ, Bayer AJ. Cognitive dysfunction in older subjects with diabetes mellitus: impact on diabetes self- management and use of care services. All Wales Research into Elderly (AWARE) Study. *Diabetes Res Clin Pract*. 2003;50.
18. Yaffe K, Blackwell T, Whitmer RA, Krueger K, Barrett Connor E. Glycosylated hemoglobin level and development of mild cognitive impairment or dementia in older women. *J Nutr Health Aging*, 2006;10:293–5.
19. Biessels GJ, van der Heide LP, Kamal A, Bleys RL, Gispen WH. Ageing and diabetes: implications for brain function. *Eur J Pharmacol*. 2002;441:1–14.
20. Brownlee M. The pathobiology of diabetic complications: a unifying mechanism. *Diabetes*. 2005;54:1615–25.
21. Sredy J, Sawicki DR, Notvest RR. Polyol pathway activity in nervous tissues of diabetic and galactose-fed rats: effect of dietary galactose withdrawal or tolrestat intervention therapy. *J Diabet Complications*.1991:42-7.
22. Biessels GJ, Kappelle AC, Bravenboer B, Erkelens DW, Gispen WH. Cerebral function in diabetes mellitus. *Diabetologia*. 1994;37:643–50.