

당뇨병과 인지기능장애

이승환

가톨릭대학교 의과대학 서울성모병원 내분비내과

Connections between Diabetes and Cognitive Dysfunction

Seung-Hwan Lee

Division of Endocrinology and Metabolism, Department of Internal Medicine, Seoul St. Mary's Hospital, College of Medicine, The Catholic University of Korea, Seoul, Korea

Abstract

Dementia, a clinical syndrome affecting memory, thinking, and social abilities primarily caused by neurodegeneration, is becoming one of the greatest health and socioeconomic burdens in the aging society. The age-standardized prevalence of dementia for people aged 60 or older was 5% to 7% in most world regions, affecting 47 million people in 2015. This number is expected to almost double every 20 years. Although aging is the greatest but non-modifiable risk factor, approximately 35% of the risk has been attributed to the combination of potentially modifiable risk factors including education, diet and lifestyle factors, psychiatric factors, and metabolic factors. There is ample evidence that people with glucose intolerance, insulin resistance, and metabolic syndrome are at higher risk for cognitive impairment and dementia compared to age- and sex-matched controls. Meta-analyses and large-scaled pooled analyses demonstrate that diabetes is associated with an approximately 60% to 70% increased risk of all types of dementia. In this article, the associations of hyperglycemia, hypoglycemia, and glucose variability with cognitive dysfunction and dementia are demonstrated. Also, the underlying mechanism of this connection and possible effects of anti-diabetic medications are discussed.

Keywords: Cognitive dysfunction, Dementia, Diabetes mellitus

Corresponding author: Seung-Hwan Lee

Division of Endocrinology and Metabolism, Department of Internal Medicine, Seoul St. Mary's Hospital, College of Medicine, The Catholic University of Korea, 222 Banpo-daero, Seocho-gu, Seoul 06591, Korea, E-mail: hwanx2@catholic.ac.kr

Received: May 12, 2019; Accepted: May 16, 2019

This is an Open Access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-Commercial License (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/>) which permits unrestricted non-commercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

Copyright © 2019 Korean Diabetes Association

서론

치매는 주로 신경변성(neurodegeneration)에 의해 기억을 하고 사고를 할 수 있는 능력이 후천적으로 점차 감퇴하여 일상생활에 영향을 줄 정도로 이르게 되는 임상적 증후군이다. 수명의 증가에 따라 점차 고령화 사회로 진입하면서 의학적, 경제사회학적 부담을 유발하는 주요 원인 중 하나로 대두되고 있으며, 2015년 기준으로 전 세계적으로 약 4,700만 명의 치매 환자가 있고 60세 이상의 인구에서 치매의 유병률은 5~7%로 추산되었다[1]. 향후 치매 환자의 수는 소득 수준이 낮거나 중간인 국가를 중심으로 급격히 증가하여 2050년에는 현재의 3배 가량 증가할 것으로 예상되고 있다. 치매의 발생에는 다양한 위험인자가 관련되어 있는데, 나이나 유전적 다형성 같은 조절할 수 없는 인자와 비만, 당뇨병, 고혈압, 우울증, 흡연, 과도한 알코올 섭취, 운동 부족, 낮은 교육 수준, 사회적 고립 등 조절 가능한 인자들이 있다[2].

당뇨병이 치매 발생의 중요한 위험인자임은 그동안 여러 역학 연구를 통해 증명되어 왔으며 다양한 기전이 제시되었다. 또한 당뇨병은 일상생활에는 지장이 없거나 크게 영향을 미치지 않으나 경한 인지기능의 저하를 호소하는 당뇨병 연관성 인지 감소(diabetes-associated cognitive decrement) 및 경도인지장애(mild cognitive impairment, MCI)와도 관련이 있으며, MCI에서 치매로의 진행에도 관여하는 것으로 알려져 있다. 이러한 점들을 고려할 때 당뇨병의 적절한 관리 및 예방은 치매로 인한 개인과 사회의 손실을 줄이는 데 의미 있는 역할을 할 것으로 기대된다. 본고에서는 고혈당, 저혈당, 혈당변동성 및 당뇨병 치료 약제가 인지기능장애 및 치매와 어떠한 연관성을 가지고 있는지 논 의함으로써 이러한 인자들의 임상적 중요성을 되새겨보고자 한다.

본론

1. 고혈당과 인지기능장애

고혈당 및 이에 동반되는 대사 이상은 뇌허혈, 뇌경색, 뇌출혈과 연관되어 발생하는 혈관성 치매뿐만 아니라 알츠하이머병의 위험도 증가시키는 것으로 잘 알려져 있다. 일본에서 시행된 Hisayama 연구는 1,017명의 기저에 치매가 없는 60세 이상 대상자에게 75 g 경구당부하검사를 시행하고 15년 동안 전향적으로 추적관찰하였으며 치매 발생자 중 80%가 넘는 대상자에게 영상학적 검사를 시행하였고 50%가 넘는 대상자에게 부검을 실시하여 진단의 정확도를 높였다. 이 연구에서 기저의 공복혈당장애는 치매의 발생 위험도를 올리지는 않았으나 내당능장애 혹은 당뇨병은 치매의 위험도를 각각 35%와 74%로 유의하게 올리는 것으로 나타났다. 특히 내당능장애와 당뇨병이 알츠하이머병의 위험도를 각각 60%, 105% 상승시켰으며 이는 치매의 위험인자로 간주되는 다양한 변수들을 보정한 이후에도 유의하게 나타난 결과이다. 혈관성 치매도 유사한 경향을 보였으나 여러 변수들을 보정한 이후에 유의성이 소실되었는데 이는 아마도 발생 건수가 많지 않았기 때문인 것으로 추측된다. 흥미로운 점은 당부하 후 2시간 혈당값과 치매의 발생 위험도가 정비례 관계를 보였으나 공복혈당 값과는 관련성이 없었다는 것이다[3]. 28편의 전향적 관찰연구를 대상으로 한 메타분석에서도 당뇨병 환자들은 당뇨병이 없는 군에 비해 상대위험도가 모든 종류의 치매는 1.73 (95% 신뢰구간, 1.65~1.82), 알츠하이머병은 1.56 (1.41~1.73), 혈관성 치매는 2.27 (1.94~2.66)로 증가되어 있음이 밝혀졌다. 또한 이러한 현상은 비만 여부, 심혈관질환 유무, APOE 유전자형 등에 따른 세부 그룹에서도 유사한 결과를 보여 당뇨병이 다양한 특성을 가지는 대상자에서 모두 치매의 유의미한 위험인자임을 보여주었다[4]. MCI는 치매의 전구 단계로, 치매로 진행할 위험이 현저히 증가한다. 당뇨병은 MCI, 특히 기억상실성 MCI의 위험도도 증가시키며 당뇨병이 조기에 발생했거나, 유병기간이 길거나 합병증이 동반되어 있

는 등의 경우에는 이러한 현상이 두드러졌다[5-7]. 그렇다면 당뇨병이 없는 사람에서도 고혈당은 치매 발생과 연관되어 있을까? 65세 이상의 노인을 대상으로 한 미국의 연구에서 이전 5년 동안의 혈당의 평균값과 치매 발생을 관찰하였는데, 혈당 100 mg/dL를 기준으로 이보다 높으면 유의하게 치매의 위험도가 증가하고 이보다 낮으면 위험도가 감소하는 것으로 나타났다. 평균혈당이 105 mg/dL인 경우 10%, 115 mg/dL인 경우 18% 위험도가 증가하여 경한 혈당 상승도 문제가 될 수 있음을 제시하였다[8]. 다만 당뇨병 환자에서는 평균혈당이 160 mg/dL에서 가장 위험도가 낮으며 190 mg/dL를 넘는 경우 유의하게 위험도가 증가하였기 때문에 당뇨 유무에 따라 혈당과 치매 발생의 관계는 차이가 있을 가능성이 있다.

고혈당에 의해 인지기능저하와 치매가 유발되는 기전은 다양하게 제시되어 왔다[9]. 제2형 당뇨병과 이에 흔히 동반되는 대사증후군의 요소들은 허혈성 뇌졸중을 포함한 뇌혈관질환의 예측인자로 알려져 있으며 고혈당에의 만성적인 노출은 뇌의 미세혈관에 변화를 일으켜 뇌허혈의 원인이 된다. 이는 뇌조직의 병리학적 변화를 유발하고 인지 기능장애로 이어져 혈관성 치매뿐만 아니라 알츠하이머병을 유발한다. 만성적인 고혈당에 의한 당독성은 최종당화산물(advanced glycation end product)의 축적과 산화 스트레스를 증가시켜 뇌의 노화를 촉진하며 최종당화산물은 뇌조직에서 아밀로이드 베타(amyloid beta, A β)와 tau 단백질의 당화를 유발하여 A β 의 응집과 신경섬유매듭(neurofibrillary tangle)의 형성을 유도한다. 또한 전신의 혹은 중추신경계의 인슐린 저항성도 중요한 기전으로 생각되고 있다. HOMA-IR (homeostasis model assessment of insulin resistance)로 계산된 전신의 인슐린 저항성 정도는 알츠하이머병과 관련된 뇌 영역의 위축 진행이나[10] 부검을 통한 뇌조직 연구에서 신경반(neuritic plaque)의 형성과[11] 관련되어 있다는 보고들이 있다. 최근 연구들에서는 중추신경계의 인슐린 저항성이 알츠하이머병과 깊은 연관이 있다고 알려져 이를 제3형 당뇨병으로 치칭하기도 한다. 인슐린은 해마를 포함하여 학습 및 기억과 관련

된 뇌 영역의 시냅스형성력(synaptic plasticity)과 장기강화작용(long-term potentiation)을 통해 인지기능에 영향을 미치는데 인슐린 신호전달체계의 결함은 다양한 병태생리와 관련된다[12]. IRS1 (insulin receptor substrate 1)의 serine 인산화 정도는 올리고머 A β 반 정도와 양의 상관 관계를 보이며 기억력 및 인지기능과 음의 상관 관계를 보였고 insulin-PI3K (phosphoinositide 3-kinase)-Akt 신호전달체계 요소들의 표현 정도는 알츠하이머병 환자에서 감소되어 있었다[13,14]. 이러한 인슐린 저항성 상태 및 이에 동반되는 뇌의 당대사 저하는 GSK (glycogen synthase kinase)-3 β 과활성화와 O-GlcNAcylation의 하향 조절을 통해 tau 단백질의 과인산화를 유발한다[15,16]. 이러한 현상에 근거하여 비강내로 인슐린을 투여하여 뇌로의 전달 효율을 높이는 방법이 기억과 인지기능을 향상시키는 새로운 방법으로 제시되었으며 다양한 임상연구들이 시행되었다. 인슐린의 용량이나 투여 기간, 인지기능의 측정법 또는 측정 시기 등에 따라 다양한 결과를 보였으나 당뇨병 또는 비당뇨병 환자를 대상으로 한 여러 연구에서 인지기능의 개선 효과를 보인 바 있어 향후 보다 정확한 연구를 통해 효용성을 판단해야 하겠다[12,17].

2. 저혈당과 인지기능장애

중증저혈당은 치매 발생과 양방향성 관계를 가지고 있다. 16,667명의 노인 제2형 당뇨병 환자들을 대상으로 한 연구에 의하면 입원이 필요할 정도의 중증저혈당 사건의 빈도는 치매의 위험과 비례 관계를 나타내었다. 평균당화혈색소 값과, 당뇨병 치료 및 인슐린 치료 기간 등을 보정한 이후에도 저혈당이 한 번 있었던 경우는 26%, 두 번 있었던 경우는 80%, 세 번 이상 있었던 경우는 94% 위험도가 증가하였다[18]. Health ABC 연구에서는 평균 나이 74세인 783명의 당뇨병 환자를 12년 동안 추적한 결과 중증저혈당을 경험한 대상자는 치매 발생 위험도가 2.1배였으며, 또한 치매 발생자는 저혈당 발생 위험도가 3.1배였다[19]. 저혈당은 신경세포 손상을 통해 영구적으로 신경계 후유증을 유발하여 치

때로의 진행을 가속화시킬 수 있고, 혈소판 응집 및 피브리노겐 형성을 통해 미세경색을 포함한 혈관계 손상을 유발하여 뇌위축과 인지기능장애의 위험을 증가시킬 수 있다. 또한 반복적인 저혈당 발생은 당뇨병의 중증도를 반영한다고 볼 수 있으므로, 결국 당뇨병이 진행된 사람에서 치매의 발생이 증가한다고 설명하기도 한다[18]. 인지기능저하나 치매가 동반된 환자들은 약제나 인슐린 투여의 부정확성, 생활습관 관리의 어려움 등을 통해 저혈당에 노출될 위험이 증가하거나 저혈당 증상에 대한 인지가 늦어져 적절한 대처가 이루어지지 않을 수 있다. 치매 환자들의 저혈당 예방을 위한 적절한 혈당 조절 목표 설정 및 치료 방법에 대한 고민도 필요할 것으로 생각된다.

다만 일부 연구에서는 저혈당 발생과 인지기능저하와의 연관성을 확인하지 못했는데[20,21], 이는 대상 환자들의 특성, 저혈당의 빈도나 중증도, 저혈당이 발생한 나이, 기저의 뇌건강 상태 등의 차이에 따라 다른 결과를 보일 수 있을 것으로 생각되어 향후 보다 많은 연구가 필요할 것이다.

3. 혈당변동성과 인지기능장애

혈당은 정상적으로 음식섭취를 포함한 여러 요인에 의해 계속 변화하는데 당뇨병 환자에서는 일반적으로 그 변화의 폭이 커지게 된다. 당뇨병 환자에서 단기간의 혈당변동성뿐만 아니라 비교적 장기간의 혈당 변동을 반영하는 당화혈색소 변동성도 미세혈관 합병증, 대혈관 합병증 및 사망과 관련되어 있음은 여러 연구를 통해 보고되었다[22-24]. 최근에는 이러한 혈당변동성이 치매의 위험도 증가에도 영향을 미칠 수 있다는 결과들이 나오고 있다. 대만에서 60세 이상 성인 16,706명의 당뇨병 환자를 대상으로 8.88년을 관찰한 후향적 코호트 연구에 의하면 혈당변동성이나 당화혈색소 변동성이 높은 삼분위에 속하는 경우 알츠하이머병의 위험도가 각각 27%와 32% 상승하였다. 이는 혈당 값과 당화혈색소 값을 보정한 결과로 변동성 자체가 독립적인 위험인자로 작용할 가능성을 제시하였다[25]. 미국의 Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) study에서

는 단기간의 혈당 피크를 반영해주는 1,5-anhydroglucitol을 중년에 측정하고 20년이 넘는 기간 동안 관찰한 결과 당뇨병 환자에서 이 값이 치매 발생 및 인지기능 감소의 위험 인자임을 확인하였다. 또한 저자도 국내 건강보험공단 맞춤형 코호트 데이터베이스를 활용하여 당뇨병을 포함한 대사질환이 없는 293만여 명의 자료를 분석한 결과 혈당변동성이 높을수록 모든 종류의 치매 및 알츠하이머병의 위험이 높음을 보고한 바 있다[26]. 인간 태줄 정맥 내피세포에 간혈적 고혈당 조건을 처리하는 경우 지속적 고혈당 조건보다 intercellular adhesion molecule 1, vascular cell adhesion molecule 1, E-selectin 등의 부착분자를 증가시키며, 사람을 대상으로 euinsulinemic hyperglycemic clamp법을 활용하여 혈당 변동의 영향을 관찰한 연구에서도 혈당을 지속적으로 10 mmol/L 또는 15 mmol/L로 유지하는 경우보다 5 mmol/L와 15 mmol/L로 반복적으로 변화를 주는 경우 내피세포 기능장애와 산화스트레스가 더 증가하였다[27,28]. 앞으로 더 많은 근거 자료들이 필요하겠지만, 당뇨병 유무에 상관없이 혈당변동성이 치매와 임상적으로, 또 병태생리학적으로 관련이 있을 가능성을 시사해준다고 할 수 있겠다.

4. 당뇨병 약제와 인지기능장애

당뇨병 환자에서 치매의 위험도가 상승함을 고려할 때 당뇨병 치료 약제가 인지기능에 미치는 영향을 이해하는 것은 중요할 것이다. 가장 많이 사용되는 메트포르민의 효과에 대해서는 아직 논란의 여지가 있다. 대만의 국민건강보험 자료를 이용한 두 편의 연구에서는 당뇨병으로 진단받은 환자에서 메트포르민 사용이 치매 발생의 위험도를 낮추어 주었으며, 이러한 현상은 사용 기간이 길수록 더 두드러졌다[29,30]. 반면에 어떤 연구들은 메트포르민 사용이 치매의 위험도를 올린다고 보고하고 있으며 그 원인으로 vitamin B12의 결핍과 A β 생성의 증가 등을 가설로 제시하고 있다[31,32]. 이러한 결과의 차이가 나타나는 원인은 여러 가지가 있을 수 있는데, 표본의 크기, 다른 계열 약제의 병합 여

부 혹은 메트포르민 사용 전의 다른 약제 투약 여부, 대조군을 어떻게 설정했는지, 그리고 조기발견기간 오류 등의 통계적 치우침의 가능성을 고려해야 할 것이다. 티아졸리디네돈 계열의 약제는 인슐린 저항성 개선을 주요 기전으로 하므로 인지기능에 도움이 될 가능성을 생각해 볼 수 있는데 아직 그 효과가 명확히 증명되지는 않았다. 몇몇 전임상 및 임상연구에서 병리학적 개선 혹은 인지기능의 개선을 보인 바 있고, 피오글리타존은 메타 분석에서 초기 단계의 알츠하이머병에 도움이 된다는 내용이 있어 기대를 해 볼 수 있다[33,34]. Glucagon-like peptide 1 (GLP-1) 수용체는 시상하부, 해마, 대뇌피질 등에 존재하며 GLP-1 작용제는 세포사멸 억제나 신경보호 효과 등에 있어 이로운 점이 있는 것으로 추정된다. 실제로 여러 동물 실험에서 병리학적 혹은 기능적 개선 효과를 보였는데, 사람에서도 유사한 효과가 나타나는지에 대해서는 아직 근거가 부족하며 여러 임상연구들이 진행 중이므로 그 결과를 기다려 볼 필요가 있겠다[34].

결론

당뇨병은 치매와 MCI의 중요한 조절 가능한 위험인자이다. 또한 고혈당뿐만 아니라 저혈당과 혈당변동성도 인지기능의 저하와 치매 발생에 관련되어 있다는 근거들이 축적되고 있다. 이는 위에서 기술한 바와 같이 다양한 병태생리학적 기전과 관련되어 있으며 특히 중추신경계의 인슐린 저항성이 중요하게 대두되고 있다. 제2형 당뇨병과 인슐린 저항성 및 알츠하이머병이 공통된 병태생리를 가지고 있음을 고려할 때 혈당 및 인슐린 저항성의 개선이 치매의 발생 및 진행의 억제에도 의미 있는 영향을 미칠 것으로 예상되며 향후 이에 기반한 치료제 개발을 위한 노력이 필요할 것이다.

REFERENCES

1. 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;9:63-75.e2.
2. Livingston G, Sommerlad A, Orgeta V, Costafreda SG, Huntley J, Ames D, Ballard C, Banerjee S, Burns A, Cohen-Mansfield J, Cooper C, Fox N, Gitlin LN, Howard R, Kales HC, Larson EB, Ritchie K, Rockwood K, Sampson EL, Samus Q, Schneider LS, Selbæk G, Teri L, Mukadam N. Dementia prevention, intervention, and care. *Lancet* 2017;390:2673-734.
3. Ohara T, Doi Y, Ninomiya T, Hirakawa Y, Hata J, Iwaki T, Kanba S, Kiyohara Y. Glucose tolerance status and risk of dementia in the community: the Hisayama study. *Neurology* 2011;77:1126-34.
4. Gudala K, Bansal D, Schifano F, Bhansali A. Diabetes mellitus and risk of dementia: a meta-analysis of prospective observational studies. *J Diabetes Investig* 2013;4:640-50.
5. Luchsinger JA, Reitz C, Patel B, Tang MX, Manly JJ, Mayeux R. Relation of diabetes to mild cognitive impairment. *Arch Neurol* 2007;64:570-5.
6. Roberts RO, Knopman DS, Geda YE, Cha RH, Pankratz VS, Baertlein L, Boeve BF, Tangalos EG, Ivnik RJ, Mielke MM, Petersen RC. Association of diabetes with amnesic and nonamnesic mild cognitive impairment. *Alzheimers Dement* 2014;10:18-26.
7. Roberts RO, Geda YE, Knopman DS, Christianson TJ, Pankratz VS, Boeve BF, Vella A, Rocca WA, Petersen RC. Association of duration and severity of diabetes mellitus with mild cognitive impairment. *Arch Neurol* 2008;65:1066-73.
8. Crane PK, Walker R, Hubbard RA, Li G, Nathan DM, Zheng H, Haneuse S, Craft S, Montine TJ, Kahn SE, McCormick W, McCurry SM, Bowen JD, Larson EB. Glucose levels and risk of dementia. *N Engl J Med* 2013;369:540-8.

9. Biessels GJ, Staekenborg S, Brunner E, Brayne C, Scheltens P. Risk of dementia in diabetes mellitus: a systematic review. *Lancet Neurol* 2006;5:64-74.
10. Willette AA, Xu G, Johnson SC, Birdsill AC, Jonaitis EM, Sager MA, Hermann BP, La Rue A, Asthana S, Bendlin BB. Insulin resistance, brain atrophy, and cognitive performance in late middle-aged adults. *Diabetes Care* 2013;36:443-9.
11. Matsuzaki T, Sasaki K, Tanizaki Y, Hata J, Fujimi K, Matsui Y, Sekita A, Suzuki SO, Kanba S, Kiyohara Y, Iwaki T. Insulin resistance is associated with the pathology of Alzheimer disease: the Hisayama study. *Neurology* 2010;75:764-70.
12. Lee SH, Zabolotny JM, Huang H, Lee H, Kim YB. Insulin in the nervous system and the mind: Functions in metabolism, memory, and mood. *Mol Metab* 2016;5:589-601.
13. Talbot K, Wang HY, Kazi H, Han LY, Bakshi KP, Stucky A, Fuino RL, Kawaguchi KR, Samoyedny AJ, Wilson RS, Arvanitakis Z, Schneider JA, Wolf BA, Bennett DA, Trojanowski JQ, Arnold SE. Demonstrated brain insulin resistance in Alzheimer's disease patients is associated with IGF-1 resistance, IRS-1 dysregulation, and cognitive decline. *J Clin Invest* 2012;122:1316-38.
14. Liu Y, Liu F, Grundke-Iqbal I, Iqbal K, Gong CX. Deficient brain insulin signalling pathway in Alzheimer's disease and diabetes. *J Pathol* 2011;225:54-62.
15. Deng Y, Li B, Liu Y, Iqbal K, Grundke-Iqbal I, Gong CX. Dysregulation of insulin signaling, glucose transporters, O-GlcNAcylation, and phosphorylation of tau and neurofilaments in the brain: Implication for Alzheimer's disease. *Am J Pathol* 2009;175:2089-98.
16. Liu F, Iqbal K, Grundke-Iqbal I, Hart GW, Gong CX. O-GlcNAcylation regulates phosphorylation of tau: a mechanism involved in Alzheimer's disease. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2004;101:10804-9.
17. Freiherr J, Hallschmid M, Frey WH 2nd, Br nner YF, Chapman CD, Hölscher C, Craft S, De Felice FG, Benedict C. Intranasal insulin as a treatment for Alzheimer's disease: a review of basic research and clinical evidence. *CNS Drugs* 2013;27:505-14.
18. Whitmer RA, Karter AJ, Yaffe K, Quesenberry CP Jr, Selby JV. Hypoglycemic episodes and risk of dementia in older patients with type 2 diabetes mellitus. *JAMA* 2009;301:1565-72.
19. Yaffe K, Falvey CM, Hamilton N, Harris TB, Simonsick EM, Strotmeyer ES, Shorr RI, Metti A, Schwartz AV; Health ABC Study. Association between hypoglycemia and dementia in a biracial cohort of older adults with diabetes mellitus. *JAMA Intern Med* 2013;173:1300-6.
20. Diabetes Control and Complications Trial/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications Study Research Group, Jacobson AM, Musen G, Ryan CM, Silvers N, Cleary P, Waberski B, Burwood A, Weinger K, Bayless M, Dahms W, Harth J. Long-term effect of diabetes and its treatment on cognitive function. *N Engl J Med* 2007;356:1842-52.
21. Bruce DG, Davis WA, Casey GP, Clarnette RM, Brown SG, Jacobs IG, Almeida OP, Davis TM. Severe hypoglycaemia and cognitive impairment in older patients with diabetes: the Fremantle Diabetes Study. *Diabetologia* 2009;52:1808-15.
22. Gorst C, Kwok CS, Aslam S, Buchan I, Kontopantelis E, Myint PK, Heatlie G, Loke Y, Rutter MK, Mamas MA. Long-term glycaemic variability and risk of adverse outcomes: a systematic review and meta-analysis. *Diabetes Care* 2015;38:2354-69.
23. Hirakawa Y, Arima H, Zoungas S, Ninomiya T, Cooper M, Hamet P, Mancia G, Poulter N, Harrap S, Woodward M, Chalmers J. Impact of visit-to-visit glycaemic variability

- on the risks of macrovascular and microvascular events and all-cause mortality in type 2 diabetes: the ADVANCE trial. *Diabetes Care* 2014;37:2359-65.
24. Kilpatrick ES, Rigby AS, Atkin SL. A1C variability and the risk of microvascular complications in type 1 diabetes: data from the Diabetes Control and Complications Trial. *Diabetes Care* 2008;31:2198-202.
25. Li TC, Yang CP, Tseng ST, Li CI, Liu CS, Lin WY, Hwang KL, Yang SY, Chiang JH, Lin CC. Visit-to-visit variations in fasting plasma glucose and HbA1c associated with an increased risk of Alzheimer disease: Taiwan Diabetes Study. *Diabetes Care* 2017;40:1210-7.
26. Lee SH, Han K, Cho H, Park YM, Kwon HS, Kang G, Yoon KH, Kim MK. Variability in metabolic parameters and risk of dementia: a nationwide population-based study. *Alzheimers Res Ther* 2018;10:110.
27. Ceriello A, Esposito K, Piconi L, Ihnat MA, Thorpe JE, Testa R, Boemi M, Giugliano D. Oscillating glucose is more deleterious to endothelial function and oxidative stress than mean glucose in normal and type 2 diabetic patients. *Diabetes* 2008;57:1349-54.
28. Quagliaro L, Piconi L, Assaloni R, Da Ros R, Maier A, Zuodar G, Ceriello A. Intermittent high glucose enhances ICAM-1, VCAM-1 and E-selectin expression in human umbilical vein endothelial cells in culture: the distinct role of protein kinase C and mitochondrial superoxide production. *Atherosclerosis* 2005;183:259-67.
29. Chin-Hsiao T. Metformin and the risk of dementia in type 2 diabetes patients. *Aging Dis* 2019;10:37-48.
30. Hsu CC, Wahlqvist ML, Lee MS, Tsai HN. Incidence of dementia is increased in type 2 diabetes and reduced by the use of sulfonylureas and metformin. *J Alzheimers Dis* 2011;24:485-93.
31. Kuan YC, Huang KW, Lin CL, Hu CJ, Kao CH. Effects of metformin exposure on neurodegenerative diseases in elderly patients with type 2 diabetes mellitus. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2017;79(Pt B):77-83.
32. Imfeld P, Bodmer M, Jick SS, Meier CR. Metformin, other antidiabetic drugs, and risk of Alzheimer's disease: a population-based case-control study. *J Am Geriatr Soc* 2012;60:916-21.
33. Cheng H, Shang Y, Jiang L, Shi TL, Wang L. The peroxisome proliferators activated receptor-gamma agonists as therapeutics for the treatment of Alzheimer's disease and mild-to-moderate Alzheimer's disease: a meta-analysis. *Int J Neurosci* 2016;126:299-307.
34. Femminella GD, Bencivenga L, Petraglia L, Visaggi L, Gioia L, Grieco FV, de Lucia C, Komici K, Corbi G, Edison P, Rengo G, Ferrara N. Antidiabetic drugs in Alzheimer's disease: mechanisms of action and future perspectives. *J Diabetes Res* 2017;2017:7420796.