

# DIABETE MELLITO E FUNZIONE COGNITIVA IN SOGGETTI ANZIANI

P. DI BONITO, L. DI FRAIA\*, L. FORGIONE<sup>°°</sup>, L. DI GENNARO\*, A. VITALE\*, M. LAPENTA\*\*, B. CUSATI\*\*\*, M.R. IARDINO<sup>°</sup>, A. SCALA\*\*

UO Diabetologia, \*UO Geriatria, \*\*UO Medicina, \*\*\*UO Radiologia, <sup>°</sup>UO Patologia Clinica, PO "S. Maria delle Grazie", Pozzuoli; <sup>°°</sup>Unità di Valutazione Geriatrica, distretto 55, ASL Na2, Napoli

## riassunto

Nell'ultimo decennio alcuni studi hanno riportato un aumentato rischio di demenza fra i pazienti diabetici rispetto ai non diabetici. Tuttavia questo risultato non è stato confermato in altri studi. In particolare, è ancora poco noto se, in soggetti anziani con deficit cognitivo, il diabete costituisce un elemento di ulteriore deterioramento della funzione cognitiva.

Scopo del nostro studio è stato quello di valutare l'impatto del diabete in soggetti anziani con deficit medio-moderato della funzione cognitiva. Sono stati esaminati tutti i soggetti anziani (età  $\geq 65$  anni) arruolabili nel progetto CRONOS osservati consecutivamente nel periodo ottobre 2001-aprile 2004. I soggetti con "sospetto deficit cognitivo" identificati dai medici di MG, sono stati inviati all'UO di Geriatria dell'Ospedale di Pozzuoli e all'UVG del Distretto 55 dell'ASL Na2 per effettuare una valutazione psicogeriatrica. Criteri di inclusione: 1) score al *Mini Mental State Examination* (MMSE), corretto per età e grado di istruzione, compreso fra 26 e 10; 2) assenza di precedente trattamento con farmaci per la demenza; 3) assenza di pregresso ictus cerebrale alla TC. In tutti i soggetti sono stati analizzati: indice di massa corporea (IMC), glicemia, colesterolo, trigliceridi, HbA<sub>1c</sub>. La funzione cognitiva è stata analizzata mediante MMSE, *Activities Daily Living* (ADL) e *Instrumental Activities of Daily Living* (IADL). Sono stati inclusi nello studio 284 soggetti, 90 maschi e 194 femmine con età media di  $75 \pm 6$  anni ( $M \pm DS$ ). Il diabete è stato rilevato in 98 soggetti, con una prevalenza del 34,5%. Nel gruppo dei diabetici è stata riscontrata una maggior frequenza di ipertensione ( $p = 0,026$ ), più elevati valori di trigliceridi ( $p < 0,001$ ), un punteggio inferiore di MMSE ( $p = 0,007$ ) e IADL ( $p = 0,019$ ). Analizzando separatamente i soggetti in base al sesso, un punteggio inferiore di MMSE ( $p = 0,0001$ ) e IADL ( $p = 0,002$ ) è stato riscontrato solo nelle donne diabetiche, rispetto alle non diabetiche, ma non nei maschi. All'analisi multivariata solo il diabete è risultato negativamente associato al punteggio MMSE ( $p = 0,001$ ). In conclusione, il nostro studio dimostra che in soggetti anziani con deficit cognitivo medio-moderato la prevalenza del diabete è elevata (34,5%) e che i diabetici, soprattutto di sesso femminile, presentano un maggior deficit cognitivo rispetto ai non diabetici.

Parole chiave. Funzione cognitiva, MMSE, IADL, diabete mellito.

## summary

*Cognitive function and diabetes in elderly subjects. In the last decade, some studies have reported an increased risk of dementia among diabetic patients as compared to non diabetic patients. However, this result has not been confirmed in other studies. In particular, it is still unknown whether diabetes represents a factor of further impairment of cognitive function in elderly subjects with cognitive deficit. We performed the present study to evaluate the impact of diabetes in elderly subjects with middle to moderate deficit of cognitive function. All elderly subjects eligible for CRONOS project and consecutively observed at the Geriatric Unit of Pozzuoli Hospital and at the UVG of the District 55 of ASL NA2 in the period October 2001-April 2004 were enrolled in the study. Inclusion criteria were: 1) Mini Mental State Examination (MMSE) score, corrected for age and degree of education, below 26 and above 10, 2) no previous treatment with drugs for dementia, 3) no previous stroke. BMI, fasting plasma glucose, cholesterol, triglyceride, and HbA<sub>1c</sub> were analyzed in all subjects. Cognitive function was analysed by MMSE, Activities Daily Living (ADL) and Instrumental Activities of Daily Living (IADL). The population sample consisted of 284 subjects, 90 males and 194 females, aged  $75 \pm 6$  year ( $M \pm DS$ ). Diabetes was found in 98 subjects, with a 34.5% prevalence. The diabetic group showed a higher frequency of hypertension ( $p = 0.026$ ), more elevated levels of triglycerides ( $p < 0.001$ ), and lower MMSE ( $p = 0.007$ ) and IADL scores ( $p = 0.019$ ) as compared to the non diabetic group. Analyzing subjects by gender, lower MMSE ( $p = 0.0001$ ) and IADL scores ( $p = 0.002$ ) were found in diabetic women compared*

*with respective non diabetic subjects. Linear regression analysis showed that the diabetes was negatively associated with MMSE score ( $p = 0.001$ ). In conclusion, our study shows that in elderly subjects with middle to moderate deficit of cognitive function, the prevalence of the diabetes is raised (34.5%) and that diabetic patients, specially females, show a greater impairment of cognitive function than non diabetic subjects.*

Key-words. *Cognitive function, MMSE, IADL, diabetes mellitus.*

## Introduzione

Nell'ultimo decennio i rapporti fra diabete mellito e funzione cognitiva hanno suscitato un crescente interesse. Uno dei motivi di tale interesse è legato all'aumento dell'aspettativa di vita cui consegue l'incremento di molte malattie croniche, fra cui la demenza e il diabete. Nei soggetti con età 65-69 anni la prevalenza della demenza è del 5% circa e aumenta al 20,5% in quelli con età 85-89 anni (1); fenomeno analogo si osserva per il diabete poiché la sua prevalenza nei soggetti con età 50-59 anni è del 5% circa, mentre fra gli ultra ottantenni è superiore al 15% (2).

Negli anni '90 i rapporti fra diabete e funzione cognitiva sono stati analizzati in studi trasversali su popolazioni americane e nord-europee. Alcuni studi hanno riportato un aumentato rischio di demenza fra i pazienti diabetici rispetto ai non diabetici (3-5). Tuttavia questo risultato non è stato confermato in altri studi (6-8).

Poiché la riduzione della funzione cognitiva è una condizione collegata all'età, l'associazione diabete-deficit cognitivo potrebbe rappresentare un sinergismo pericoloso tale da peggiorare la qualità di vita dei soggetti anziani. Tuttavia, è ancora poco noto se, in soggetti anziani con deficit cognitivo, il diabete costituisce un elemento di ulteriore deterioramento della funzione cognitiva.

Scopo del nostro studio è stato quello di valutare l'impatto del diabete in soggetti anziani con deficit medio-moderato della funzione cognitiva.

## Materiale e metodi

Sono stati inclusi nello studio tutti i soggetti anziani osservati consecutivamente nel periodo ottobre 2001-aprile 2004 arruolabili nel progetto CRONOS. Tale progetto è stato intrapreso dal Ministero della Salute per: 1) identificare i soggetti con probabile malattia di Alzheimer; 2) regolamentare la prescrizione di farmaci per la terapia dell'Alzheimer (inibitori dell'acetil-colinesterasi); 3) istituire un protocollo di sorveglianza sugli effetti di tali farmaci.

I pazienti con "sospetta demenza" identificati dai medici di Medicina Generale dei comuni di Pozzuoli,

Bacoli e Qualiano (siti nella zona ovest di Napoli) sono stati inviati alle rispettive Unità di Valutazione Geriatrica (UVG) per una valutazione psicogeriatrica. I pazienti erano inclusi nel nostro studio se erano soddisfatti i seguenti criteri:

1. età  $\geq 65$  anni;
2. punteggio al *Mini Mental State Examination* (MMSE)  $< 26 > 10$ ;
3. nessuna precedente terapia con farmaci per la demenza;
4. assenza di segni clinici o di ischemia cerebrale alla TC cerebrale.

La diagnosi di diabete era posta in base ai criteri del WHO. La diagnosi di ipertensione era posta in presenza di storia di ipertensione e/o di terapia antipertensiva e/o di valori pressori  $\geq 140/90$  mmHg.

Con metodica standard, in un laboratorio centralizzato, sono stati analizzati: glicemia, colesterolo totale, trigliceridi. L'emoglobina glicosilata ( $HbA_{1c}$ ) è stata analizzata con metodica HPLC.

La valutazione della funzione cognitiva è stata effettuata mediante l'uso di una batteria di test che includevano: MMSE, *Activities Daily Living* (ADL) e *Instrumental Activities of Daily Living* (IADL). L'ADL e l'IADL sono stati somministrati ai pazienti o ai loro familiari.

L'MMSE è un test standardizzato strutturato in 20 item che esplora la memoria, il linguaggio e la funzione visuospatiale. Tale test è caratterizzato da un punteggio massimo di 30. Poiché le funzioni esplorate dal MMSE sono influenzate dall'età e dalla scolarità, è stato applicato un coefficiente di correzione per entrambi i fattori ottenuti in una popolazione di anziani di riferimento (9). Un punteggio del MMSE  $< 26$  e  $> 10$  è stato utilizzato per definire un deficit cognitivo medio-moderato.

L'ADL è un test che esplora l'autonomia individuale nelle attività della vita quotidiana come vestirsi, lavarsi, muoversi, mangiare. Lo score varia da 6 a 0.

L'IADL è un test che esplora l'autonomia nell'uso di strumenti della vita quotidiana come l'uso del telefono, la preparazione di pasti, assumere farmaci, usare monete, cura della casa. Lo score varia da 8 a 0.

I test cognitivi erano applicati da medici che non erano a conoscenza dello status diabetico dei pazienti.

## Analisi statistica

I risultati sono espressi come media  $\pm$  DS. Le medie sono state confrontate con il test *t* di Student. Il  $\chi_2$  o il test di Fisher sono stati applicati per confrontare proporzioni. Il confronto per i trigliceridi è stato applicato dopo trasformazione logaritmica. L'analisi di regressione lineare è stata applicata per testare la relazione fra il punteggio del MMSE e variabili cliniche e biochimiche. Un valore di  $p < 0,05$ , a due code, è stato considerato statisticamente significativo. L'analisi statistica è stata condotta con SPSS per Windows, versione 11.5 (SPSS Inc. Chicago, USA).

## Risultati

Sono stati inseriti nello studio 284 pazienti, 90 uomini e 194 donne, arruolati consecutivamente nel periodo di osservazione. Il diabete è stato identificato in 98 casi, con una prevalenza del 34,5%. Suddividendo la popolazione in quartili di MMSE è stato osservato un incremento statisticamente significativo della frequenza di diabete ( $p < 0,02$ , per il trend) attraverso i quartili di funzione cognitiva (fig. 1).

Le caratteristiche dei soggetti diabetici e non diabetici sono riassunte in tabella I. Nel gruppo dei diabetici è stata osservata una maggior frequenza di ipertensione (63,3 vs 49,5%,  $p = 0,026$ ). La durata del diabete è risultata di  $14 \pm 8$  anni; l'HbA<sub>1c</sub> è risultata di  $7,5 \pm 1,5\%$ . Nel gruppo dei pazienti diabetici, 25 (25,5%) non assumevano farmaci antidiabetici, 54 (55,1%) assumevano ipoglicemizzanti orali, 19 (19,4%) praticavano terapia insulinica.

I diabetici, rispetto ai non diabetici, presentavano una maggior compromissione della funzione cognitiva, poiché presentavano un punteggio più basso sia del

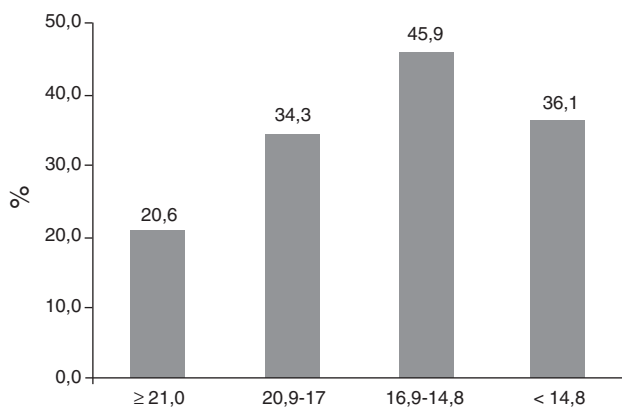


Fig. 1. Prevalenza del diabete in relazione ai quartili di MMSE.

Tab. I. Caratteristiche dei soggetti diabetici e non diabetici

	Non diabetici	Diabetici	p
n	186 (65,5)	98 (34,5)	
Donne	122 (65,6)	72 (73,5)	0,175
Età, anni	74,9 $\pm$ 6,2	73,7 $\pm$ 6,0	0,114
IMC, kg/m <sup>2</sup>	26,7 $\pm$ 3,9	27,3 $\pm$ 3,5	0,205
Pregresso infarto del miocardio	10 (5,4)	8 (8,2)	0,359
Iipertensione arteriosa	92 (49,5)	62 (63,3)	0,026
Colesterolo totale (mg/dl)	198 $\pm$ 41	203 $\pm$ 46	0,325
Trigliceridi (mg/dl)	106 $\pm$ 43	131 $\pm$ 84	0,001
Punteggio MMSE	18,3 $\pm$ 4,4	16,9 $\pm$ 3,6	0,007
Punteggio ADL	4,4 $\pm$ 1,7	4,1 $\pm$ 1,6	0,132
Punteggio IADL	3,3 $\pm$ 2,6	2,6 $\pm$ 2,3	0,019
Durata diabete (anni)	–	14 $\pm$ 8	–
Terapia con ipoglicemizzanti orali	–	54 (55,1)	–
Terapia insulinica	–	19 (19,4)	–
Glicemia a digiuno (mg/dl)	99 $\pm$ 12	149 $\pm$ 53	–
HbA <sub>1c</sub> (%)	5,5 $\pm$ 0,9	7,5 $\pm$ 1,5	–

I dati sono espressi come media  $\pm$  DS o numero (%)

MMSE (16,9  $\pm$  3,6 vs 18,3  $\pm$  4,4;  $p = 0,007$ ) sia dell'IADL (2,6  $\pm$  2,3 vs 3,3  $\pm$  2,6;  $p = 0,019$ ).

Analizzando le caratteristiche dei soggetti in base al sesso, i maschi diabetici rispetto ai non diabetici differivano solo per più alti livelli di trigliceridi ( $p < 0,0001$ ), mentre le donne diabetiche, rispetto alle non diabetiche, mostravano un'età inferiore ( $p = 0,038$ ), una maggior frequenza di ipertensione ( $p = 0,031$ ) e più bassi livelli sia di MMSE ( $p < 0,0001$ ) sia di IADL ( $p = 0,002$ ). In un modello di regressione lineare, usando il punteggio MMSE come variabile dipendente, e l'età, il diabete, l'ipertensione e i trigliceridi come variabili indipendenti, solo il diabete è risultato significativamente associato al MMSE (beta =  $-0,202$ ,  $t = -3,367$ ,  $p = 0,001$ ). Applicando la regressione lineare solo nel gruppo dei pazienti diabetici, non abbiamo riscontrato alcuna associazione fra MMSE e parametri metabolici come la durata di malattia, l'HbA<sub>1c</sub>, o il tipo di terapia antidiabetica.

## Discussione

Il nostro studio dimostra che più di un terzo dei pazienti anziani con deficit medio-moderato della funzione cognitiva è affetto da diabete e che, indipendentemente da altri fattori, il diabete ha un impatto negativo sulla funzione cognitiva, soprattutto nei soggetti di sesso femminile.

Negli ultimi 10 anni la relazione fra diabete e funzione cognitiva è stata analizzata in vari studi caso-controllo. Alcuni di essi hanno dimostrato un deficit cognitivo nei diabetici, rispetto ai non diabetici, ma tale risultato non sempre è stato confermato. Le ragioni di questa discrepanza sono difficilmente spiegabili. Strachan e coll. in una metanalisi comprendente 19 studi controllati concludevano che, sebbene molti studi mostrassero una maggior compromissione della funzione cognitiva nei diabetici, l'interpretazione di tale risultato richiedeva cautela per vari motivi (10). Le metodologie applicate erano molto differenti, i campioni erano di piccole dimensioni ed eterogenei per provenienza (pazienti viventi in comunità, ambulatoriali o ricoverati), presenza di comorbidità (in specie per le malattie cerebrovascolari), uso di farmaci che agiscono sul SNC, severità della compromissione funzionale, scolarità.

Anche gli studi trasversali su popolazioni hanno fornito dati contrastanti poiché alcuni autori hanno osservato

un aumentato rischio di demenza fra i diabetici (3-5), mentre altri non hanno confermato tale risultato (6-8). È possibile che tali differenze possano essere riconducibili sia alle caratteristiche dei campioni esaminati sia alle metodologie utilizzate. È infatti noto che alcuni test sono più sensibili di altri e, inoltre, che il deficit cognitivo può variare nel tempo. Per tale motivo negli ultimi anni è stata data particolare enfasi al *deterioramento* nel tempo della funzione cognitiva. A tal riguardo, due studi prospettici hanno recentemente dimostrato che il declino della funzione cognitiva è più accelerato nei diabetici rispetto ai non diabetici (11) e che tale declino è più evidente nelle donne diabetiche che praticano terapia insulinica (12).

Per cercare di ovviare all'effetto "tempo" noi abbiamo esplorato il rapporto diabete-funzione cognitiva dal versante del deficit cognitivo, quando cioè il deficit si è già instaurato. Inoltre, diversamente dagli studi precedenti, per testare l'effetto del diabete di per sé, abbiamo studiato soggetti senza altri fattori confondenti come la presenza di malattie cerebrovascolari. Questo è un aspetto importante poiché è noto che i pazienti diabetici hanno un aumentato rischio di vasculopatia cerebrale e che tale condizione altera la funzione cognitiva. I nostri risultati sono in linea con quelli ottenuti in recenti studi prospettici che mostrano una maggior compromissione della funzione cognitiva nei pazienti

Tab. II. Caratteristiche cliniche, biochimiche e cognitive dei soggetti suddivisi in base al sesso e allo status diabetico

	Uomini			Donne		
	No DM	DM	p	No DM	DM	p
n	64	26		122	72	
Età, anni	75,3 ± 6,8	75,9 ± 5,5	0,672	74,8 ± 5,8	72,9 ± 6,1	0,038
IMC, kg/m <sup>2</sup>	26,5 ± 3,2	27,4 ± 3,3	0,270	26,8 ± 4,2	27,3 ± 3,6	0,430
Pregresso IMA	4 (6,2)	2 (7,7)	0,804	6 (4,9)	6 (8,3)	0,340
Ipertensione	30 (46,9)	14 (53,8)	0,549	62 (50,8)	48 (66,7)	0,031
Colesterolo (mg/dl)	194 ± 49	195 ± 37	0,928	199 ± 36	206 ± 49	0,307
Trigliceridi (mg/dl)	100 ± 40	172 ± 129	0,0001	109 ± 45	116 ± 54	0,408
Punteggio MMSE	17,7 ± 4,9	18,3 ± 3,7	0,611	18,6 ± 4,2	16,4 ± 3,4	0,0001
Punteggio ADL	4,5 ± 1,5	4,1 ± 1,8	0,287	4,4 ± 1,8	4,1 ± 1,6	0,270
Punteggio IADL	2,7 ± 2,6	2,8 ± 2,5	0,832	3,6 ± 2,6	2,4 ± 2,3	0,002

I dati sono espressi come media ± DS o numero (%)

diabetici e che tale deficit è particolarmente evidente nelle donne diabetiche più che degli uomini (12). Nel nostro studio, tuttavia, non abbiamo riscontrato un effetto negativo indotto dal compenso metabolico, dalla durata di malattia o dal tipo di terapia praticata. Un aspetto particolare del nostro studio, non analizzato in precedenza, riguarda la maggior limitazione nell'uso di "strumenti" nei diabetici rispetto ai non diabetici.

Nonostante i test applicati nel nostro studio non esplorino la capacità di utilizzare apparecchi per l'autogestione del diabete, la nostra osservazione suggerisce che l'associazione diabete-deficit cognitivo può costituire un sinergismo negativo tale da produrre conseguenze potenzialmente pericolose nel *management* della malattia.

In conclusione, il nostro studio dimostra che in soggetti anziani con deficit cognitivo medio-moderato la prevalenza del diabete è elevata e che i soggetti diabetici, soprattutto di sesso femminile, presentano una maggiore compromissione cognitiva rispetto ai soggetti non diabetici.

I risultati del nostro studio suggeriscono che l'analisi della funzione cognitiva dovrebbe essere inserita nella valutazione multidisciplinare necessaria per un corretto inquadramento dei diabetici anziani. L'esecuzione dei test cognitivi può consentire l'identificazione di un deficit del quale è necessario tener conto nella gestione della malattia diabetica.

## Bibliografia

- Baldereschi M, Di Carlo A, Maggi S, Inzitari D: Le demenze: epidemiologia e fattori di rischio. In: Trabucchi M (Ed.): Le demenze. UTET Periodici Scientifici, Milano, 2002, p. 21-42
- Samani F, Medea G, Sessa E. Diabete mellito: dati epidemiologici e gestionali in Medicina Generale in Italia. *Media* 3, 189-196, 2003
- Ott A, Stolk RP, Hofman A, van Harskamp F, Grobbee DE, Bretler MMB: Association of diabetes mellitus and dementia: The Rotterdam Study. *Diabetologia* 39, 1392-1397, 1996
- Elias K, Elias ME, D'Agostino RB, Cupples LA, Wilson PW, Silbershatz H, Wolf PA: NIDDM and blood pressure as risk factors for poor cognitive performance: the Framingham study. *Diabetes Care* 20, 1388-1395, 1997
- Grodstein F, Chen J, Wilson RS, Manson JE: Type 2 diabetes and cognitive function in community-dwelling elderly women. *Diabetes Care* 24, 1060-1065, 2001
- Lindeman RD, Romero LJ, La Rue A, Yau CL, Schade DS, Koehler KM, Baumgartner RN, Garry PJ: A biethnic community survey of cognition in participants with type 2 diabetes, impaired glucose tolerance, and normal glucose tolerance. *Diabetes Care* 24, 1567-1572, 2001
- Scott RD, Kritz-Silverstein D, Barret-Connor E, Wiederholt WC: The association of non-insulin-dependent diabetes mellitus and cognitive function in an older cohort. *J Am Geriatr Soc* 46, 1217-1222, 1998
- Vanhanen M, Kuusisto J, Koivisto K, Mykkanen L, Helkala EL, Hanninen T, Riekkinen P Sr, Soininen H, Laakso M: Type-2 diabetes and cognitive function in a non-demented population. *Acta Neurol Scand* 100, 97-101, 1999
- Magni E, Binetti G, Bianchetti A, Rozzini R, Trabucchi M: Mini-Mental state examination: a normative study in italian elderly population. *Eur J Neurol* 3, 1-5, 1996
- Strachan MWJ, Deary IJ, Ewing FME, Frier BM: Is type II diabetes associated with an increased risk of cognitive dysfunction? *Diabetes Care* 20, 438-445, 1997
- Fontbonne A, Berr C, Ducimetriere P, Alperovitch A: Changes in cognitive abilities over a 4-year period are unfavorably affected in elderly diabetic subjects. *Diabetes Care* 24, 366-370, 2001
- Logroscino G, Kang JH, Grodstein F: Prospective study of type 2 diabetes and cognitive decline in women aged 70-81 years. Prospective study of type 2 diabetes and cognitive decline in women aged 70-81 years. *BMJ* 328, 548, 2004

Corrispondenza a: Dott. Procolo Di Bonito, UO Diabetologia, PO "S. Maria delle Grazie", 80078 Loc. La Schiana, Pozzuoli (Napoli)  
e-mail: diabetologia.po54@asl2.napoli.it

Pervenuto in Redazione il 26/10/2004 - Accettato per la pubblicazione il 25/5/2005