

ΠΡΩΤΟΤΥΠΗ ΕΡΓΑΣΙΑ

Η επίδραση της γλυκαιμικής ρύθμισης στις γνωστικές λειτουργίες των ατόμων με σακχαρώδη διαβήτη ανεξαρτήτως ηλικίας

P. Τομά¹

T. Μπέλη¹

B. Ζαΐρη¹

M. Βιδάλη¹

E. Σιδέρη^{1,2}

K. Βουμβουράκης²

A. Μελιδώνης²

¹ Cardiff Metropolitan University, Cardiff, UK

² Metropolitan Hospital, Αθήνα

✉ Υπεύθυνος επικοινωνίας: **A. Μελιδώνης**, melidonisa@yahoo.com

Περίληψη

Σκοπός: Η γνωστική έκπτωση αποτελεί συχνή αλλά συχνά υποεκτιμημένη επιπλοκή του Σακχαρώδους Διαβήτη τύπου 2 (ΣΔτ2). Η μελέτη διερεύνησε την επίδραση της γλυκαιμικής ρύθμισης στη γνωστική λειτουργία ατόμων με ΣΔτ2, ανεξάρτητα από την ηλικία.

Υλικό – Μέθοδοι: Συμμετείχαν 570 άτομα με ΣΔτ2. Ο μέσος χρόνος από τη διάγνωση ήταν 11,69 έτη, η μέση ηλικία 62,6 έτη και η μέση τιμή γλυκοζυλιωμένης αιμοσφαιρίνης (HbA1c) 6,52% (εύρος: 4%-14%). Χρησιμοποιήθηκαν τα εργαλεία MMSE (Mini-Mental State Examination) για την αξιολόγηση της γενικής νοητικής κατάστασης, Trail Making A (TMT-A) για την αξιολόγηση της ταχύτητας επεξεργασίας και CLOX για την αξιολόγηση της εκτελεστικής λειτουργίας. Η ανάλυση έγινε με συσχέτιση Pearson και με πολλαπλή γραμμική παλινδρόμηση.

Αποτελέσματα: Η ηλικία είχε αρνητική συσχέτιση με το MMSE ($r = -0,26$) και το CLOX ($r = -0,27$) και θετική με το TMT-A ($r = 0,47$). Η HbA1c είχε αρνητική συσχέτιση με το MMSE ($r = -0,18$), θετική με το TMT-A ($r = 0,32$) και μη σημαντική συσχέτιση με το CLOX ($r = -0,06$). Η ανάλυση συσχετίσεων κατέδειξε στατιστικά σημαντική αρνητική συσχέτιση της ηλικίας με τη γενική γνωστική λειτουργία, την ταχύτητα επεξεργασίας και την εκτελεστική λειτουργία. Η πολλαπλή γραμμική παλινδρόμηση ανέδειξε ότι η τιμή της HbA1c επηρέαζε ανεξάρτητα τη γενική γνωστική λειτουργία ($\beta = -0,118$, $p = 0,003$).

Συμπεράσματα: Παρά την αναμενόμενη επίδραση της ηλικίας, τα ευρήματα καταδεικνύουν τη HbA1c ως ανεξάρτητο δείκτη πρόγνωσης για γνωστική έκπτωση σε άτομα με ΣΔτ2. Η γλυκαιμική απορρύθμιση επιδρά κυρίως στη συνολική γνωστική ικανότητα και την ταχύτητα επεξεργασίας, ακόμη και σε άτομα μέσης ηλικίας. Η ενσωμάτωση νευροψυχολογικού ελέγχου στην παρακολούθηση των ατόμων με διαβήτη θα επιτρέψει την έγκαιρη ανίχνευση και πρόληψη γνωστικών διαταραχών.

Λέξεις-κλειδιά: Σακχαρώδης Διαβήτης τύπου 2 (ΣΔτ2), γνωστική λειτουργία, ηλικία, HbA1c, εκτελεστική λειτουργία, MMSE

Εισαγωγή

Ο Σακχαρώδης Διαβήτης τύπου 2 (ΣΔτ2) αποτελεί ένα σύνθετο και προοδευτικά επιδεινούμενο μεταβολικό νόσημα, που χαρακτηρίζεται από χρόνια υπεργλυκαιμία, ινσουλινοαντίσταση και διαταραχή της παγκρεατικής λειτουργίας.¹ Η παθοφυσιολογία του ΣΔτ2 εκτείνεται πέραν των περιφερικών ιστών και επηρεάζει το κεντρικό νευρικό σύστημα, συμβάλλοντας σε γνωστική έκπτωση στους ηλικιωμένους ανθρώπους.²

Πλήθος επιδημιολογικών και νευροαπεικονιστικών μελετών τεκμηριώνει ότι ο ΣΔτ2 συνδέεται με αυξημένο κίνδυνο γνωστικής έκπτωσης, ανεξάρτητα από παραδοσιακούς παράγοντες κινδύνου, όπως η ηλικία και η αγγειακή νόσος.³⁻⁶ Η γνωστική επιβάρυνση στα άτομα με ΣΔτ2 αφορά κυρίως την εκτελεστική λειτουργία, την ταχύτητα επεξεργασίας και τη μνήμη εργασίας, ενώ δεδομένα από μελέτες υποδεικνύουν ότι ο διαβήτης και η προδιαβητική κατάσταση στη μέση ηλικία σχετίζονται με επιταχυνόμενη μακροχρόνια γνωστική έκπτωση, ιδιαίτερα σε περιπτώσεις κακής γλυκαιμικής ρύθμισης.^{6,7} Οι λειτουργικές και δομικές εγκεφαλικές αλλοιώσεις είναι εμφανείς ακόμη και σε άτομα χωρίς σαφή συμπτωματολογία, γεγονός που καθιστά τον ΣΔτ2 έναν «σιωπηλό» επιβαρυντικό παράγοντα για τη γνωστική γήρανση.^{6,8}

Η παθοφυσιολογία της γνωστικής έκπτωσης στον ΣΔτ2 είναι πολυπαραγοντική και αποδίδεται σε μηχανισμούς όπως το οξειδωτικό στρες, η χρόνια συστηματική φλεγμονή, η μικροαγγειακή δυσλειτουργία και η υποτροπιάζουσα υπεργλυκαιμία, οι οποίοι συμβάλλουν σε νευροφλεγμονή, νευρωνική απώλεια και διαταραχή της ινσουλινικής σηματοδότησης στον εγκέφαλο, αυξάνοντας τον κίνδυνο γνωστικής έκπτωσης και άνοιας.⁹ Αυτοί οι μηχανισμοί οδηγούν σε εκφυλιστικές μεταβολές φαιάς και λευκής ουσίας, ιδίως στον προμετωπιαίο φλοιό και τον ιππόκαμπο.^{10,11} Επιπλέον, έχει προταθεί η έννοια του «διαβήτη τύπου 3» για να περιγράψει την εγκεφαλική επίδραση του ΣΔτ2 μέσω της κοινής παθογένειας με τη νόσο Alzheimer.⁵

Η κακή γλυκαιμική ρύθμιση –και ιδιαίτερα η διακύμανση των επιπέδων HbA1c– έχει βρεθεί ότι επηρεάζει τη γνωστική απόδοση ανεξάρτητα από τη μέση τιμή της, οδηγώντας σε επιτάχυνση της έκπτωσης της ταχύτητας επεξεργασίας και της συνολικής νευροψυχολογικής λειτουργικότητας.^{9,11} Παράλληλα, δεδομένα από νευροαπεικονιστικές μετα-αναλύσεις δείχνουν ότι η διάρκεια του ΣΔτ2 συσχετίζεται ανε-

ξάρτητα με προοδευτική μείωση ολικού και περιοχικού εγκεφαλικού όγκου, γεγονός που αντανακλά αυξημένο κίνδυνο νευροεκφύλισης με την πάροδο του χρόνου.¹²

Η ηλικία, από την άλλη, συνιστά καθοριστικό παράγοντα κινδύνου για γνωστική δυσλειτουργία, αλλά τα πρόσφατα δεδομένα καταδεικνύουν ότι η πρώιμη έναρξη του διαβήτη σχετίζεται με υψηλότερο αθροιστικό κίνδυνο.¹³ Σε μια πληθυσμιακή μελέτη, τα άτομα που εμφάνισαν ΣΔτ2 πριν τα 50 έτη είχαν σχεδόν διπλάσιο κίνδυνο για μελλοντική άνοια σε σχέση με εκείνα που διαγνώστηκαν μετά τα 70.¹⁴

Πέραν των βιολογικών παραγόντων, η ψυχική υγεία διαδραματίζει κρίσιμο ρόλο, καθώς το διαβητικό stress, το χρόνιο άγχος και η κατάθλιψη σχετίζονται με επιβάρυνση της προσοχής, της συγκέντρωσης και της ταχύτητας επεξεργασίας.¹⁵ Η συννοσηρότητα ψυχολογικών παραγόντων με τον ΣΔτ2 επηρεάζει δυσμενώς την αυτοδιαχείριση της νόσου, αλλά και τη γνωστική λειτουργία μέσω νευροορμονικών μηχανισμών.¹⁵

Την τελευταία δεκαετία διαπιστώνεται αυξανόμενο ερευνητικό ενδιαφέρον στον ρόλο των σύγχρονων αντιδιαβητικών θεραπειών στη γνωστική λειτουργία. Οι αγωνιστές των υποδοχέων GLP-1, όπως η λιραγλουτίδη και η σεμαγλουτίδη, έχουν συνδεθεί με νευροπροστατευτικές ιδιότητες, καθώς μειώνουν τη φλεγμονή και βελτιώνουν τη λειτουργία του αιματοεγκεφαλικού φραγμού.¹⁵⁻¹⁷

Επιπρόσθετα, οι αναστολείς του SGLT2 έχουν επίσης συσχετιστεί με ευεργετικά αποτελέσματα στον εγκέφαλο, πιθανώς μέσω μείωσης της ενδογενούς φλεγμονής και βελτίωσης της εγκεφαλικής ροής.^{13,17-18} Συνολικά, οι αναστολείς του SGLT2 φαίνεται να μειώνουν τον κίνδυνο νευροεκφυλιστικών νοσημάτων, πιθανώς μέσω αγγειοπροστατευτικών μηχανισμών και βελτίωσης της εγκεφαλικής αιμάτωσης.¹⁹

Σκοπός της παρούσας μελέτης είναι να διερευνηθεί την ανεξάρτητη και αθροιστική επίδραση δύο βασικών παραγόντων, της ηλικίας και της γλυκαιμικής ρύθμισης (HbA1c), στην απόδοση γνωστικών λειτουργιών (γενική, ταχύτητα επεξεργασίας και εκτελεστική λειτουργία) σε άτομα με ΣΔτ2.

Υλικό – Μέθοδοι

Σχεδιασμός μελέτης

Πρόκειται για συγχρονική (cross-sectional) αναλυτική μελέτη με σκοπό τη διερεύνηση της επίδρασης

της ηλικίας και της γλυκαιμικής ρύθμισης στη γνωστική λειτουργία ατόμων με ΣΔτ2. Ο συγκεκριμένος τύπος σχεδιασμού κρίθηκε κατάλληλος για την αναγνώριση πιθανών μοτίβων και παραγόντων κινδύνου που σχετίζονται με τη γνωστική έκπτωση στον πληθυσμό αυτό.

Πλαίσιο διεξαγωγής και κανονιστική έγκριση

Η μελέτη διεξήχθη στο πλαίσιο τακτικής παρακολούθησης ατόμων με ΣΔτ2 στο εξωτερικό Διαβητολογικό Ιατρείο του Γενικού Νοσοκομείου Metropolitan στην Αττική, μεταξύ 2023 και 2024, όπου χορηγήθηκε έγκριση για τη διεξαγωγή αυτής από την αρμόδια αρχή. Η μελέτη διενεργήθηκε σύμφωνα με τους κανόνες της διεθνούς βιοηθικής, όπως ορίζονται από τη Διακήρυξη του Ελσίνκι. Όλοι οι συμμετέχοντες ενημερώθηκαν πλήρως και παρέχουν έγγραφη συγκατάθεση για τη συμμετοχή τους στην έρευνα.

Πληθυσμός και κριτήρια συμμετοχής

Στη μελέτη συμμετείχαν 594 ενήλικες με διαβήτη, εκ των οποίων οι 570 είχαν διαγνωσμένο ΣΔτ2, ενώ οι υπόλοιποι παρουσίαζαν διαφοροποιημένα προφίλ γλυκαιμικών δεικτών στο πλαίσιο άλλων μορφών σακχαρώδους διαβήτη. Η μέση ηλικία ήταν 62,6 έτη (τυπική απόκλιση = ±11,4 έτη), ενώ η μέση διάρκεια της νόσου ήταν 11,69 έτη. Η μέση τιμή της HbA1c ήταν 6,52%, με εύρος τιμών από 4% έως 14%.

Τα κριτήρια ένταξης περιλάμβαναν διάγνωση ΣΔτ2, ηλικία άνω των 40 ετών και επάρκεια γνωστικής επικοινωνίας. Ως κριτήρια αποκλεισμού ορίστηκαν: διαγνωσμένη άνοια, ενεργή νευροεκφυλιστική νόσος, σοβαρή ψυχιατρική διαταραχή και χρήση ψυχοτρόπων φαρμάκων που ενδέχεται να επηρεάζουν τη γνωστική λειτουργία.

Πίνακας 1. Δημογραφικά στοιχεία μελέτης.

Μεταβλητή	Μέση τιμή (M)	Τυπική απόκλιση (SD)	Εύρος τιμών
Ηλικία (έτη)	62,6	11,4	35-90
Διάρκεια νόσου (έτη)	11,69	8,3	1-40
HbA1c (%)	6,52	1,1	4-14
Δείκτης μάζας σώματος (kg/m ²)	29,1	4,8	20-48

Εργαλεία αξιολόγησης

Η αξιολόγηση της γνωστικής λειτουργίας πραγματοποιήθηκε με τρεις έγκυρους και διεθνώς χρησιμοποιούμενους νευροψυχολογικούς δείκτες. Η γενική νοητική κατάσταση εκτιμήθηκε με την Κλίμακα Mini-Mental State Examination (MMSE), η οποία αποτελεί τυποποιημένο εργαλείο γενικής γνωστικής εκτίμησης και χρησιμοποιείται ευρέως σε πληθυσμούς με διαβήτη.²⁰ Η ταχύτητα επεξεργασίας αξιολογήθηκε με το Trail Making Test – Part A (TMT-A), που θεωρείται αξιόπιστος δείκτης εκτελεστικής προσοχής και ψυχοκινητικής ταχύτητας, ιδιαίτερα σε ενήλικες με μεταβολικά νοσήματα.²¹ Η εκτελεστική λειτουργία μετρήθηκε με τη δοκιμασία CLOX (Clock Drawing Executive Test), η οποία εξετάζει τη νευροψυχολογική ακεραιότητα των μετωπιαίων λοβών και παρέχει ευαισθησία σε πρώιμες εκφυλιστικές αλλαγές.²²

Διαδικασία συλλογής δεδομένων

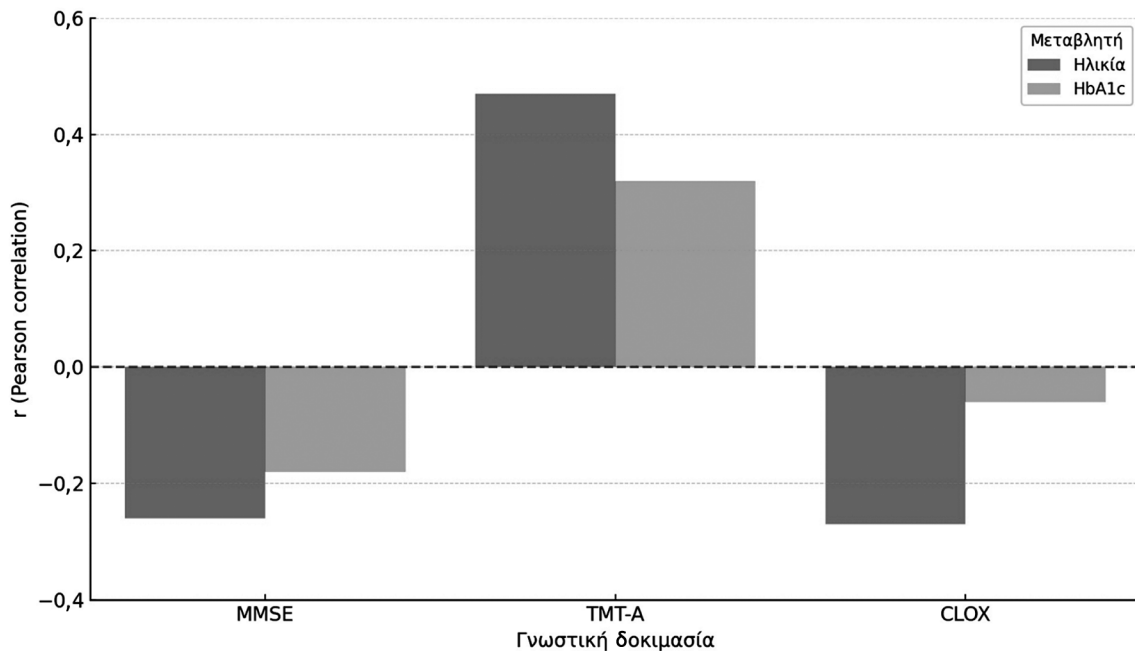
Η συλλογή των δεδομένων πραγματοποιήθηκε σε ειδικά διαμορφωμένο, ήσυχο χώρο, χωρίς παρεμβολές από το περιβάλλον. Η διάρκεια της αξιολόγησης για κάθε συμμετέχοντα δεν ξεπέρασε τα 20 λεπτά. Όλες οι μετρήσεις πραγματοποιήθηκαν από εξειδικευμένους ψυχολόγους και επαγγελματίες υγείας, εκπαιδευμένους στη χορήγηση των χρησιμοποιούμενων εργαλείων.

Στατιστική ανάλυση

Η στατιστική ανάλυση πραγματοποιήθηκε με χρήση του λογισμικού IBM SPSS Statistics v.28.0. Αρχικά υπολογίστηκαν περιγραφικά στατιστικά μέτρα για την περιγραφή των βασικών χαρακτηριστικών του δείγματος. Στη συνέχεια, διεξήχθησαν συσχετίσεις Pearson μεταξύ των ανεξάρτητων μεταβλητών (ηλικία και HbA1c) και των τριών δεικτών γνωστικής λειτουργίας (MMSE, TMT-A, CLOX). Τέλος, εφαρμόστηκαν τρεις ξεχωριστές πολλαπλές γραμμικές παλινδρομήσεις, μία για κάθε δείκτη γνωστικής απόδοσης, με σκοπό την αποτίμηση της ανεξάρτητης και της συνδυαστικής επίδρασης της ηλικίας και της HbA1c στη μεταβλητότητα της γνωστικής επίδοσης. Το επίπεδο στατιστικής σημαντικότητας ορίστηκε στο $p < 0,05$ για όλες τις αναλύσεις.

Αποτελέσματα

Η στατιστική ανάλυση των δεδομένων ανέδειξε σημαντικές σχέσεις μεταξύ της ηλικίας, των επιπέδων HbA1c και των δεικτών γνωστικής λειτουργίας. Ανα-



Σχήμα 1. Συντελεστές συσχέτισης Pearson (r) μεταξύ ηλικίας και HbA1c με δείκτες γνωστικής απόδοσης.

λυτικά, η ηλικία παρουσίασε στατιστικά σημαντική αρνητική συσχέτιση με την επίδοση στην κλίμακα MMSE ($r = -0,26$, $p < 0,001$), γεγονός που υποδηλώνει μείωση της συνολικής γνωστικής απόδοσης με την αύξηση της ηλικίας. Παρόμοια, αρνητική συσχέτιση παρατηρήθηκε και με τον δείκτη CLOX ($r = -0,27$, $p < 0,001$), ο οποίος αξιολογεί την εκτελεστική λειτουργία. Επιπλέον, όπως απεικονίζεται στο Σχήμα 1, η ηλικία συσχετίστηκε θετικά με τον χρόνο ολοκλήρωσης της δοκιμασίας TMT-A ($r = 0,47$, $p < 0,001$), καταδεικνύοντας σημαντική επιβράδυνση στην ταχύτητα επεξεργασίας σε μεγαλύτερες ηλικίες.

Όσον αφορά τη γλυκαιμική ρύθμιση, οι τιμές HbA1c παρουσίασαν αρνητική συσχέτιση με την επίδοση στο MMSE ($r = -0,18$, $p < 0,001$), ενώ συσχετίστηκαν θετικά με τον χρόνο στο TMT-A ($r = 0,32$, $p < 0,001$) υποδηλώνοντας χαμηλότερη γνωστική απόδοση και μειωμένη ταχύτητα επεξεργασίας σε άτομα με φτωχότερη γλυκαιμική ρύθμιση. Δεν διαπιστώθηκε στατιστικά σημαντική συσχέτιση μεταξύ HbA1c και της επίδοσης στο CLOX ($r = -0,06$, $p = 0,135$), γεγονός που υποδεικνύει ότι η γλυκαιμική ρύθμιση δεν σχετίζεται άμεσα με την εκτελεστική λειτουργία.

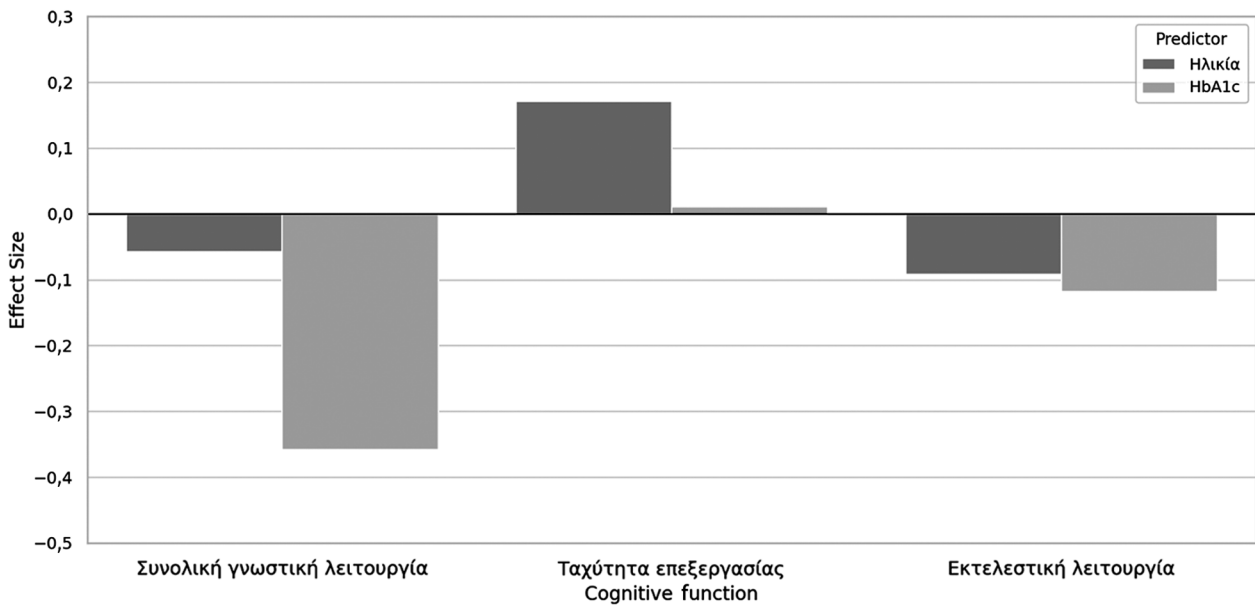
Η πολλαπλή γραμμική παλινδρόμηση ανέδειξε την ηλικία ως σταθερό και ισχυρό ανεξάρτητο προγνωστικό παράγοντα της γνωστικής λειτουργίας (Σχήμα 2). Στο μοντέλο πρόβλεψης της συνολικής γνωστικής ικα-

νότητας μέσω της κλίμακας MMSE, η ηλικία εμφάνισε στατιστικά σημαντική αρνητική επίδραση ($\beta = -0,275$, $p < 0,001$), ενώ και η HbA1c συνεισέφερε επιπρόσθετα, με χαμηλότερο συντελεστή αλλά στατιστικά σημαντικά ($\beta = -0,118$, $p = 0,003$). Το μοντέλο εξηγούσε το 12% της διακύμανσης του δείκτη ($R^2 = 0,12$).

Αντίστοιχα, στο μοντέλο πρόβλεψης του χρόνου ολοκλήρωσης της δοκιμασίας TMT-A, τόσο η ηλικία ($\beta = 0,427$, $p < 0,001$) όσο και η HbA1c ($\beta = 0,226$, $p < 0,001$) παρουσίασαν σημαντική θετική επίδραση, με το μοντέλο να εξηγεί το 25% της συνολικής διακύμανσης ($R^2 = 0,25$). Η αύξηση τόσο της ηλικίας όσο και των επιπέδων HbA1c σχετίστηκε με αυξημένο χρόνο αντίδρασης, συνεπώς με χαμηλότερη ταχύτητα επεξεργασίας.

Στον δείκτη CLOX, η ηλικία αναδείχθηκε ως ο μόνος σημαντικός προβλεπτικός παράγοντας ($\beta = -0,272$, $p < 0,001$), ενώ η HbA1c δεν εμφάνισε στατιστικά σημαντική συσχέτιση ($\beta = -0,042$, $p = 0,508$). Το μοντέλο εξηγούσε το 7% της διακύμανσης ($R^2 = 0,07$), υποδεικνύοντας περιορισμένη επίδραση των μεταβλητών στην εκτελεστική λειτουργία.

Συνολικά, τα ευρήματα υποδεικνύουν ότι η ηλικία αποτελεί τον κυρίαρχο προσδιοριστικό παράγοντα της γνωστικής απόδοσης σε όλους τους δείκτες με σταθερά αρνητική επίδραση. Αντιθέτως, η HbA1c φαίνεται να επηρεάζει επιλεκτικά τη συνολική γνωστική ικανότητα και την ταχύτητα επεξεργασίας, αλλά όχι



Σχήμα 2. Επίδραση ηλικίας και HbA1c στις πτυχές της γνωστικής λειτουργίας.

την εκτελεστική λειτουργία. Ο συνδυασμός των δύο μεταβλητών αυξάνει την ερμηνευτική ικανότητα των μοντέλων, ιδίως στο πλαίσιο της γνωστικής επιβράδυνσης όπως καταγράφεται στη δοκιμασία TMT-A.

Συζήτηση

Τα ευρήματα της παρούσας μελέτης ενισχύουν την καθιερωμένη επιστημονική θέση ότι ο ΣΔτ2 αποτελεί συστηματική νόσο, η οποία πέρα από τη μεταβολική και αγγειακή της διάσταση επηρεάζει άμεσα τη γνωστική λειτουργία, αυξάνοντας τον κίνδυνο γνωστικής έκπτωσης, ήπιας γνωστικής διαταραχής και άνοιας.^{3,6} Η συσχέτιση της ηλικίας και της διάρκειας του διαβήτη με μειωμένο εγκεφαλικό όγκο, καθώς και η επίδραση της μεταβολικής απορρύθμισης, υποστηρίζουν την πολυπαραγοντική επίδραση του ΣΔτ2 στη δομή και λειτουργία του εγκεφάλου.^{12,14}

Η ηλικία, όπως αποδεικνύεται και από τα δεδομένα της παρούσας ανάλυσης, αποτελεί ισχυρότερο προγνωστικό παράγοντα έκπτωσης της εκτελεστικής λειτουργίας και της γενικής γνωστικής απόδοσης, γεγονός που ερμηνεύεται με βάση την εκφύλιση της φαιάς ουσίας και την αποδιοργάνωση των μετωπιαίων νευρωνικών δικτύων.¹⁰ Συγκεκριμένα, ηλικιωμένα άτομα που ζουν με διαβήτη εμφανίζουν απώλεια όγκου σε περιοχές όπως ο προμετωπιαίος φλοιός και ο ιππόκαμπος, που είναι κρίσιμες για τον σχεδιασμό, τη μνήμη και την αυτορρύθμιση. Οι δομικές αυτές αλλοιώσεις

έχουν συσχετιστεί με μειωμένη ικανότητα σχεδιασμού, δυσκολίες μνήμης και ελάττωση της γνωστικής ευελιξίας, ακόμη και σε άτομα χωρίς εμφανή κλινική άνοια.⁸

Η γλυκαιμική ρύθμιση (HbA1c), αν και ασθενέστερος προγνωστικός παράγοντας της εκτελεστικής λειτουργίας σε σύγκριση με την ηλικία, σχετίζεται σημαντικά με την ταχύτητα επεξεργασίας και τη συνολική γνωστική απόδοση, μέσω μηχανισμών όπως το οξειδωτικό στρες, οι μικροαγγειακές βλάβες και η χρόνια φλεγμονή.^{2,9} Ειδικά η μεταβλητότητα της HbA1c αποτελεί σημαντικό παράγοντα επιδείνωσης γνωστικών λειτουργιών, ακόμη και ανεξάρτητα από τη μέση τιμή της γλυκοζυλιωμένης αιμοσφαιρίνης.²³

Στην ανάλυσή μας δεν παρατηρήθηκε συσχέτιση μεταξύ των επιπέδων HbA1c και της απόδοσης στη δοκιμασία CLOX, υποδηλώνοντας ότι η εκτελεστική λειτουργία επηρεάζεται κυρίως από νευροεκφυλιστικούς και δομικούς μηχανισμούς παρά από παραμέτρους μεταβολικού ελέγχου. Αυτή η παρατήρηση ευθυγραμμίζεται με πρόσφατα ευρωπαϊκά και διεθνή δεδομένα, τα οποία δείχνουν ότι η μεταβλητότητα της HbA1c (HbA1c variability) αποτελεί ανεξάρτητο παράγοντα κινδύνου για γνωσιακή έκπτωση και άνοια, ανεξάρτητα από τη μέση τιμή HbA1c, υποδηλώνοντας ότι οι γνωσιακές επιπτώσεις του ΣΔτ2 υπερβαίνουν τον παραδοσιακό μεταβολικό έλεγχο και αντανακλούν πιο σύνθετους νευροεκφυλιστικούς μηχανισμούς.²⁴ Επιπλέον, πρόσφατα ευρήματα υποστηρίζουν ότι η ψυχολογική επιβάρυνση, όπως στρες και κατάθλιψη, σχε-

τίζεται με επιδείνωση της μνήμης και της εκτελεστικής λειτουργίας, ενισχύοντας την πολυπαραγοντική φύση της γνωσιακής έκπτωσης σε άτομα με ΣΔτ2.^{25,26}

Η συννοσηρότητα διαβήτη με κατάθλιψη, άγχος και διαβητικό stress έχει συσχετιστεί με χαμηλότερες επιδόσεις σε τεστ προσοχής και μνήμης, μέσω μηχανισμών που περιλαμβάνουν την αύξηση της κορτιζόλης και τη διαταραχή της νευροδιαβίβασης.²⁷ Παράλληλα, είναι πιθανό ότι οι ψυχολογικοί αυτοί παράγοντες επιβαρύνουν την ήδη δυσλειτουργική αυτορρύθμιση και έτσι επιταχύνουν τη γνωστική φθορά.¹⁵

Η αλληλεπίδραση διατροφής, άσκησης, ηλικίας και φαρμακολογικών παρεμβάσεων διαδραματίζει κρίσιμο ρόλο στη διατήρηση της γνωστικής λειτουργίας και τη μείωση του κινδύνου γνωσιακής έκπτωσης σε ηλικιωμένους και σε άτομα με μεταβολικές νόσους, όπως ο διαβήτης.^{12,28}

Τα τελευταία έτη, η φαρμακολογική διαχείριση του διαβήτη έχει διευρυνθεί με θεραπευτικές επιλογές που επιδρούν θετικά και στη γνωστική λειτουργία. Ιδιαίτερο ενδιαφέρον παρουσιάζει η δράση των αγωνιστών του υποδοχέα GLP-1 (GLP-1RAs), οι οποίοι πέραν της ρύθμισης της γλυκόζης έχει υποστηριχθεί ότι ασκούν και νευροπροστατευτική επίδραση.^{17,18} Μετα-αναλύσεις τυχαιοποιημένων δοκιμών δείχνουν ότι η θεραπεία με GLP-1RAs, σεμαγλουτίδη και λιραγλουτίδη σχετίζεται με βελτίωση δεικτών γνωστικής λειτουργίας σε ασθενείς με ΣΔτ2.^{12,18} Πρόσφατη μελέτη παρατήρησης έδειξε ότι η χρήση GLP-1RAs συσχετίζεται με μειωμένη επίπτωση άνοιας σε σύγκριση με μη GLP-1 θεραπείες.^{29,30} Επιπλέον, δεδομένα απεικόνισης εγκεφάλου υποδεικνύουν ότι η χρήση λιραγλουτίδης σχετίζεται με πιο αργή απώλεια φαιάς ουσίας σε περιοχές κρίσιμες για τη μνήμη.³¹

Τα παραπάνω ενισχύουν την αναγκαιότητα πολυεπίπεδης παρέμβασης στα άτομα με ΣΔτ2. Η ενσωμάτωση νευρογνωστικών δοκιμασιών, όπως το MMSE και το TMT-A στην τυπική κλινική παρακολούθηση, μπορεί να προσφέρει πρώιμη διάγνωση γνωστικών αλλαγών. Παράλληλα, η ψυχολογική ενδυνάμωση και η φαρμακευτική επιλογή θεραπειών με πιθανές γνωστικές ωφέλειες θα μπορούσαν να αποτελέσουν κρίσιμους πυλώνες πρόληψης και επιβράδυνσης της γνωστικής έκπτωσης στα άτομα με διαβήτη.

Περιορισμοί

Η παρούσα μελέτη έχει ορισμένους περιορισμούς. Πρώτον, ο σχεδιασμός ως συγχρονική μελέτη δεν επιτρέπει την εξαγωγή συμπερασμάτων σχετικά με το πιθανό αίτιο των ευρημάτων μας. Δεύτερον, το δείγμα

περιορίστηκε σε άτομα που παρακολουθούνται σε ένα μόνο νοσοκομείο, γεγονός που ενδέχεται να περιορίζει τη γενικευσιμότητα των ευρημάτων. Επιπλέον, δεν ελέγχθηκαν άλλοι πιθανοί συγχυτικοί παράγοντες όπως η φυσική δραστηριότητα, η φαρμακευτική αγωγή και η εκπαίδευση, που ενδέχεται να επηρεάζουν τη γνωστική απόδοση.

Μελλοντικές κατευθύνσεις

Μελλοντικές έρευνες θα πρέπει να εστιάσουν σε μακροχρόνιες προοπτικές μελέτες, προκειμένου να διευκρινιστεί η αιτιώδης σχέση μεταξύ HbA1c και γνωστικής έκπτωσης. Η αξιολόγηση των επιδράσεων συγκεκριμένων φαρμακευτικών κατηγοριών, όπως των GLP-1 αναλόγων και των SGLT2 αναστολέων, στην πρόληψη της γνωστικής διαταραχής αποτελεί κρίσιμο ερευνητικό πεδίο. Επιπλέον, συνιστάται η χρήση νευροαπεικονιστικών εργαλείων (π.χ. fMRI) για την αποτύπωση των λειτουργικών αλλαγών στον εγκέφαλο. Τέλος, η ένταξη πολυπαραγοντικών παρεμβάσεων που περιλαμβάνουν φαρμακευτική αγωγή, ψυχολογική ενδυνάμωση και εκπαίδευση ανθρώπων μπορεί να αποτελέσει το επόμενο βήμα για την πρόληψη της διαβητικής γνωστικής έκπτωσης.

Συμπεράσματα

Η παρούσα μελέτη επιβεβαιώνει τη σημαντική συμβολή τόσο της ηλικίας όσο και της γλυκαιμικής ρύθμισης στη γνωστική λειτουργία ατόμων με ΣΔτ2. Η ηλικία είχε ισχυρή αρνητική επίδραση στη γενική γνωστική ικανότητα, την εκτελεστική λειτουργία και την ταχύτητα επεξεργασίας, επιβεβαιώνοντας τη γνωστή συσχέτιση μεταξύ γήρανσης και γνωστικής έκπτωσης. Ωστόσο, ιδιαίτερης σημασίας είναι η διαπίστωση ότι και η γλυκοζυλιωμένη αιμοσφαιρίνη (HbA1c) επηρεάζει ανεξάρτητα τη γνωστική απόδοση –κυρίως τη γενική νοητική κατάσταση και την ταχύτητα επεξεργασίας– ακόμη και σε άτομα μέσης ηλικίας, ανεξάρτητα από τον παράγοντα της ηλικίας.

Η HbA1c δεν εμφάνισε στατιστικά σημαντική επίδραση στην εκτελεστική λειτουργία, γεγονός που ενδεχομένως υποδεικνύει ότι συγκεκριμένες γνωστικές περιοχές επηρεάζονται διαφορετικά από τη μεταβολική απορρύθμιση. Η επιλεκτική αυτή επίδραση ενισχύει την άποψη ότι η υπεργλυκαιμία και οι συνακόλουθες νευρομεταβολικές μεταβολές δρουν στοχευμένα σε συγκεκριμένα νευρωνικά δίκτυα, με διαφορετικό τρόπο από ό,τι οι φυσιολογικές εκφυλιστικές αλλαγές της ηλικίας.

Τα παραπάνω ευρήματα ενισχύουν την ανάγκη για ολιστική αντιμετώπιση του ατόμου που ζει με διαβήτη, η οποία δεν περιορίζεται στη σωματική υγεία, αλλά λαμβάνει υπόψη και τις νοητικές παραμέτρους που επηρεάζουν τη λειτουργικότητα και τη θεραπευτική συμμόρφωση. Η τακτική αξιολόγηση της γνωστικής κατάστασης με έγκυρα νευροψυχολογικά εργαλεία, ακόμη και σε κλινικά σταθερούς ασθενείς μέσης ηλικίας, κρίνεται απαραίτητη για την έγκαιρη ανίχνευση γνωστικής έκπτωσης.

Μελλοντικές προοπτικές εστιάζουν στην ανάγκη για παρεμβατικές μελέτες που θα διερευνήσουν εάν η βελτίωση της γλυκαιμικής ρύθμισης μπορεί να αναστείλει ή να περιορίσει την εξέλιξη της γνωστικής έκπτωσης στον διαβητικό πληθυσμό.

Δήλωση Σύγκρουσης Συμφερόντων: Καμία.

Δήλωση Χρηματοδότησης: Η παρούσα μελέτη δεν έλαβε καμία εξωτερική χρηματοδότηση. Όλες οι διαδικασίες υλοποιήθηκαν στο πλαίσιο εσωτερικής ερευνητικής δραστηριότητας του φορέα υλοποίησης.

Abstract

The effect of glycemic control on cognitive functions in individuals with diabetes mellitus regardless of age

R. Toma, T. Mpeli, V. Zairi, M. Vidali, E. Sideri, K. Voumvourakis, A. Melidonis

Hellenic Diabetol Chro 2026; 37, 1: 47-54

Aim: Cognitive decline is a common yet often underestimated complication of Type 2 Diabetes Mellitus (T2DM). This study investigates the effect of glycemic control on cognitive function in individuals with T2DM, independently of age.

Material – Methods: The study included 570 individuals with T2DM. The mean duration since diagnosis was 11.69 years, mean age was 62.6 years, and mean HbA1c was 6.52% (range 4%-14%). Cognitive function was assessed using the Mini-Mental State Examination (MMSE; general cognition), Trail Making Test Part A (TMT-A; processing speed) and CLOX (executive function). Analyses included Pearson correlations and multiple linear regression to determine factors influencing cognitive function.

Results: Age was negatively correlated with MMSE ($r = -0.26$) and CLOX ($r = -0.27$), and positively with TMT-A ($r = 0.47$). HbA1c was negatively correlated with MMSE ($r = -0.18$), positively with TMT-A ($r = 0.32$), and showed no significant association with CLOX ($r = -0.06$). Age significantly predicted poorer performance across all cognitive domains. Importantly, multiple regression showed that HbA1c independently predicted lower general cognitive function ($\beta = -0.118$, $p = 0.003$), regardless of age.

Conclusions: While age remains a key determinant of cognitive decline, our findings highlight HbA1c as an independent prognostic factor for cognitive impairment in individuals with T2DM. Poor glycemic control primarily affects general cognition and processing speed, even among middle-aged adults. Integrating neuropsychological assessment into routine diabetes care may allow for early detection and prevention of cognitive dysfunction.

Keywords: Type 2 Diabetes Mellitus (T2DM), cognitive function, age, HbA1c, executive function, MMSE

Βιβλιογραφία

1. American Diabetes Association Professional Practice Committee. Standards of Care in Diabetes – 2023. *Diabetes Care* 2023; 46(Suppl. 1): S1-291.
2. Lucia S, Fornaro S, Federici M, Rumiati RI. The impact of type 2 diabetes on aging: multidimensional approaches to preserve cognitive health. *Acta Diabetol* 2025; 62: 2223-34. doi: 10.1007/s00592-025-02583-3.
3. Ab-Hamid N, Omar N, Ismail CAN, Long I. Diabetes and cognitive decline: challenges and future direction. *World J Diabetes* 2023; 14: 795-807. doi: 10.4239/wjd.v14.i6.795.
4. Michailidis M, Moraitou D, Tata DA, Kalinderi K, Papamitsou T, Papaliagkas V. Alzheimer's disease as type 3 diabetes: common pathophysiological mechanisms between Alzheimer's disease and type 2 diabetes. *Int J Mol Sci* 2022; 23: 2687. doi: 10.3390/ijms23052687.
5. Antal B, McMahon LP, Sultan SF, et al. Type 2 diabetes mellitus accelerates brain aging and cognitive decline: Complementary findings from UK Biobank and meta-analysis.

- ses. *Elife* 2022; 11: e73138. doi: 10.7554/eLife.73138.
6. Xie K, Perna L, Schöttker B, Kliegel M, Brenner H, Mons U. Type 2 diabetes mellitus and cognitive decline in older adults in Germany – results from a population-based cohort. *BMC Geriatr* 2022; 22: 455. doi: 10.1186/s12877-022-03151-y.
 7. Moran C, Whitmer RA, Dove Z, et al. HbA1c variability associated with dementia risk in people with type 2 diabetes. *Alzheimers Dement* 2024; 20: 5561-9. doi: 10.1002/alz.14066.
 8. Zhang T, Shaw M, Cherbuin N. Association between type 2 diabetes mellitus and brain atrophy: a meta-analysis. *Diabetes Metab J* 2022; 46: 781-802. doi: 10.4093/dmj.2021.0189.
 9. Gautam D, Chaurasia RN. Early diagnostic and prognostic biomarkers of diabetes and cognitive impairment. In: Bagchi D, Banik SP, Chaurasia RN, eds. *Diabetes and Neurodegeneration*. Elsevier, 2026; 325-32. doi: 10.1016/B978-0-443-33355-2.00014-1.
 10. Wang Y, Liu D, Wang H, et al. The role of physical activity in preventing cognitive decline among U.S. older adults with diabetes and prediabetes: a cross-sectional study. *Front Public Health* 2025; 13: 1603627. doi: 10.3389/fpubh.2025.1603627.
 11. Satapathy P, Pratima P, Gaidhane AM, et al. Prevalence and impact of microvascular complications in type 2 diabetes mellitus on cognitive impairment and depression: a systematic review and meta-analysis. *Diabetol Metab Syndr* 2025; 17: 187. doi: 10.1186/s13098-025-01759-9.
 12. Khemka S, Reddy A, Garcia RI, et al. Role of diet and exercise in aging, Alzheimer's disease, and other chronic diseases. *Ageing Res Rev* 2023; 91: 102091. doi: 10.1016/j.arr.2023.102091.
 13. de la Monte SM. Insulin resistance and neurodegeneration: progress towards the development of new therapeutics for Alzheimer's disease. *Drugs* 2017; 77: 47-65. doi: 10.1007/s40265-016-0674-0.
 14. Lacy ME, Moran C, Gilsanz P, Beeri MS, Karter AJ, Whitmer RA. Comparison of cognitive function in older adults with type 1 diabetes, type 2 diabetes, and no diabetes: results from the Study of Longevity in Diabetes (SOLID). *BMJ Open Diabetes Res Care* 2022; 10: e002557. doi: 10.1136/bmjdr-2021-002557.
 15. Thummasorn S, Apichai S, Chupradit S, et al. T2DM patients with depression have higher levels of hyperglycemia and cognitive decline than T2DM patients. *PLoS One* 2022; 17: e0273327. doi: 10.1371/journal.pone.0273327.
 16. Urkon M, Ferencz E, Szász JA, et al. Antidiabetic GLP-1 receptor agonists have neuroprotective properties in experimental animal models of Alzheimer's disease. *Pharmaceuticals* 2025; 18: 614. doi: 10.3390/ph18050614.
 17. Tang B, Sjölander A, Wastesson JW, et al. Comparative effectiveness of glucagon-like peptide-1 agonists, dipeptidyl peptidase-4 inhibitors, and sulfonylureas on the risk of dementia in older individuals with type 2 diabetes in Sweden: an emulated trial study. *EclinicalMedicine* 2024; 73: 102689. doi: 10.1016/j.eclinm.2024.102689.
 18. Hölscher C. Incretin hormones GLP-1 and GIP normalize energy utilization and reduce inflammation in the brain in Alzheimer's disease and Parkinson's disease: from re-purposed GLP-1 Receptor Agonists to novel dual GLP-1/GIP Receptor Agonists as potential disease-modifying therapies. *CNS Drugs* 2025; 39: 1201-20. doi: 10.1007/s40263-025-01226-z.
 19. Song J, Bai H, Xu H, Xing Y, Chen S. HbA1c Variability and the risk of dementia in patients with diabetes: a meta-analysis. *Int J Clin Pract* 2022; 2022: 7706330. doi: 10.1155/2022/7706330.
 20. Folstein MF, Folstein SE, McHugh PR. "Mini-mental state". A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *J Psychiatr Res* 1975; 12: 189-98. doi: 10.1016/0022-3956(75)90026-6.
 21. Llinàs-Reglà J, Vilalta-Franch J, López-Pousa S, Calvó-Perxas L, Torrents Rodas D, Garre-Olmo J. The Trail Making Test. *Assessment* 2017; 24: 183-96. doi: 10.1177/1073191115602552.
 22. Royall DR, Cordes JA, Polk M. CLOX: an executive clock drawing task. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1998; 64: 588-94. doi: 10.1136/jnnp.64.5.588.
 23. De Giorgi R, Ghenculescu A, Dziwisz O, et al. An analysis on the role of glucagon-like peptide-1 receptor agonists in cognitive and mental health disorders. *Nat Ment Health* 2025; 3: 354-73. doi: 10.1038/s44220-025-00390-x.
 24. Gao R, Zhan M, Ke S, et al. Potential risk factors for mild cognitive impairment among patients with type 2 diabetes experiencing hypoglycemia. *Diabetes Res Clin Pract* 2024; 207: 111036. doi: 10.1016/j.diabres.2023.111036.
 25. Trento M, Charrier L, Salassa M, et al. Depression, anxiety and cognitive function in patients with type 2 diabetes: an 8-year prospective observational study. *Acta Diabetol* 2015; 52: 1157-66. doi: 10.1007/s00592-015-0806-0.
 26. Ali S, Fazid S, Hussain B, Ul Haq I, Aldekhail NM, Ul Haq Z. Anxiety, depression, and their determinants in adults with type 2 diabetes in Khyber Pakhtunkhwa: exploring psychological distress. *Psychiatry Int* 2025; 6: 125. doi: 10.3390/psychiatryint6040125.
 27. Lustman PJ, Clouse RE. Depression in diabetic patients: the relationship between mood and glycemic control. *J Diabetes Complications* 2005; 19: 113-22. doi: 10.1016/j.jdiacomp.2004.01.002.
 28. Vidyanti AN, Rahmawati F, Rahman RH, ProdjoHardjono A, Gofir A. Lifestyle interventions for dementia risk reduction: a review on the role of physical activity and diet in Western and Asian Countries. *J Prev Alzheimers Dis* 2025; 12: 100028. doi: 10.1016/j.tjpad.2024.100028.
 29. Wu JY, Lin YM, Hsu WH, et al. Glucagon-Like Peptide-1 receptor agonists and dementia risk reduction in older adults with type 2 diabetes: a retrospective cohort study. *J Am Med Dir Assoc* 2025; 26: 105901. doi: 10.1016/j.jamda.2025.105901.
 30. Chuansangeam M, Phadungsaksawadi P, Park HJ, Yang YH. Exploring the link between GLP-1 receptor agonists and dementia: a comprehensive review. *J Alzheimers Dis Rep* 2025; 9: 25424823251342182. doi: 10.1177/25424823251342182.
 31. Edison P. Evaluation of novel GLP-1 analogue in the treatment of Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement* 2024; 20: e089799. doi: 10.1002/alz.089799.