

## 인지장애와 당뇨병

정찬희, 목지오

순천향대학교 의과대학 순천향대학교 부속 부천병원 내분비내과

### Cognitive Dysfunction and Diabetes

Chan-Hee Jung, Ji-Oh Mok

Division of Endocrinology and Metabolism, Department of Internal Medicine, Soonchunhyang University Bucheon Hospital, Soonchunhyang University College of Medicine, Bucheon, Korea

#### Abstract

Diabetes mellitus and cognitive dysfunction are highly prevalent in the aging population. In the aging society, clinicians will be increasingly tasked with managing elderly patients who have both cognitive dysfunction and diabetes. A growing number of epidemiological and clinical studies confirmed that diabetes is associated with an increase in the risk of cognitive dysfunction and dementia. Cognitive dysfunction is of particular importance because it is associated with poor self-management ability, poor diabetes management with more frequent severe hypoglycemic episodes, and increased risk of cardiovascular morbidity and mortality. Current diabetes guidelines recommend screening for cognitive dysfunction in older and high-risk patients and providing individualized guidance for patients with cognitive dysfunction. Nonetheless, there is limited awareness among clinicians regarding this subject compared to other diabetic micro- and macrovascular complications. Recently, there has been increasing understanding in this field through multimodal neuroimaging and biomarkers for early detection of cognitive dysfunction in diabetes. In addition, new agents such as glucagon-like peptide 1 receptor agonists showed promising protective effects against cognitive dysfunction and dementia in patients with type 2 diabetes. In this review, we summarize the relationship between diabetes and cognitive

Corresponding author: Ji-Oh Mok

Division of Endocrinology and Metabolism, Department of Internal Medicine, Soonchunhyang University Bucheon Hospital, Soonchunhyang University College of Medicine, 170 Jomaru-ro, Wonmi-gu, Bucheon 14584, Korea, E-mail: hanna@schmc.ac.kr

Received: Jul. 30, 2022; Accepted: Aug. 12, 2022

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 © 2022 Korean Diabetes Association

dysfunction, especially dementia, and some contributing factors and pathogenesis of dementia in diabetes. We also review how anti-diabetic medications may influence cognitive dysfunction and clinical management guidance.

**Keywords:** Cognitive dysfunction; Dementia; Diabetes mellitus

## 서론

인지장애(cognitive dysfunction)는 당뇨병의 결과로 일어나는 뇌의 변화일 수도 있지만, 나이와 같은 위험인자를 공통분모로 가지기에 당뇨병과 인지장애가 동시에 발생하기도 한다[1]. 당뇨병과 인지장애는 고령화된 사회에서 그 유병률이 증가하므로, 당뇨병환자에서 치매의 동반은 앞으로도 지속적으로 증가할 것으로 예측된다[2]. 실제 우리나라 2021년 전국치매역학조사를 보면, 65세 이상 노인의 치매 유병률은 10.33%로, 전 세계 치매 유병률 5~10%와 유사한 추이를 보이고 있으며, 향후 20년 내에 두 배로 증가할 것으로 예상된다[3].

치매는 다양한 이유로 인해 여러 영역의 뇌의 인지기능이 떨어져서 더 이상 일상 생활을 자립적으로 수행하지 못하는 상태를 일컫는 임상증후군이다[4]. 인지장애의 가장 심한 형태가 치매이며, 치매와 마찬가지로 하나 이상의 인지 영역에서 정상 표준 이하로 변화가 초래되지만 자립적으로 기능은 수행할 수 있는 상태를 경도 인지장애(mild cognitive impairment)라고 하고, 치매나 경도 인지장애의 기준을 만족하지 않고 매우 고도의 예민한 인지 테스트에서만 발견할 수 있는 수준의 장애를 subtle cognitive dysfunction 혹은 당뇨병 관련 인지감소(diabetes-associated cognitive decrements)라고 한다.

추적 연구를 통해서 2형당뇨병은 정상 노화에서보다 인지 기능 감소가 2배까지도 빨라지는 것을 볼 수 있었고, 전향적 인구 집단 연구에서 2형당뇨병 환자는 당뇨병이 없는 사람과 비교하여 경도 인지장애 위험이 높고, 경도 인지장애에서 치매로 전환되는 위험 또한 높으며, 역학 연구에서도 치매 위험

이 증가하는 것으로 알려져 있다[5,6]. 우리나라 국민건강보험공단자료를 바탕으로 대한당뇨병학회에서 발표한 2015년 Diabetes Fact Sheet에 따르면, 60세 이상 당뇨병환자의 치매 유병률은 2006년 1.2% (일반인 0.8%)에서 2013년 5.2% (일반인 4.2%)로 꾸준히 증가되고 있으며, 당뇨병이 없는 사람에 비하여 높다[7].

치매는 당뇨병의 중요한 동반질환 중의 하나이지만, 10여 년 전만해도 치매를 동반한 당뇨병환자에 대한 진단, 포괄적 관리 및 치료 등에 대한 공통된 진료지침이 부재한 상태였고, 다른 당뇨병합병증들에 비하여 의사들의 인식도 부족한 것이 사실이다. 당뇨병은 특히 자기관리가 중요한 질환으로, 당뇨병환자에서 인지장애는 당뇨병관리를 어렵게 만들고, 심한 저혈당 발생의 빈도가 높아지며, 삶의 질 악화와 심혈관질환 위험도와 사망의 위험도도 올리므로 세심한 관심과 관리가 필요하다.

본 종설에서는 당뇨병과 인지장애 사이의 연관 기전과 당뇨병 약제의 인지장애에 대한 영향을 정리하며, 인지장애를 동반한 당뇨병환자의 혈당관리에 대한 진료지침 권고에 대하여 알아보려 한다. 특히 포괄적 범주의 인지장애로 경도 인지장애나 인지감소를 포함하고 있지만, 주로 연구가 많이 되어 있는 치매를 중점으로 정리하였다.

## 당뇨병과 치매와의 관계: 역학

일반적으로 치매는 알츠하이머병이 50~60%로 가장 많고, 혈관치매가 20~30%, 나머지는 종양 및 알코올 중독 등에 의한 기타 치매로 나눌 수 있다[8]. 우리나라 치매유병현황에서도 알츠하이머병이 76%, 혈관치매가 9%, 기타 치매가 15%였

다[3]. 2형당뇨병과 관련된 대사질환들은 뇌혈관질환을 일으키는 중요한 위험인자로서 혈관치매와 연관되어 있으며, 최근에는 알츠하이머병과도 밀접한 관련이 있음이 밝혀지고 있다[9]. 당뇨병에서는 혈관치매 위험이 알츠하이머병보다 더 높은 것으로 알려져 있고, 당뇨병환자의 혈관치매 발병 위험도는 일반 인구에 비해 2~3배 높고, 알츠하이머병은 1.5~2배 정도 높다[10]. 로테르담(Rotterdam) 연구는 당뇨병과 알츠하이머병에 대한 연관성을 보여준 첫 번째 연구로, 총 6,370 명의 노년층을 대상으로 2.1년간 추적 관찰한 결과, 126명이 치매가 발생하였고 그 중 89명이 알츠하이머병으로 확진되었다[11]. 2형당뇨병으로 진단된 환자군이 치매로 진단받을 위험도가 1.9배로 높았고 인슐린치료를 받는 당뇨병환자가 치매로 진단받을 위험도는 4.3배 높았다. 230만 명의 대상자, 10만 명 이상의 치매 케이스를 포함하는 14개 전향적 연구들의 메타분석에서는 2형당뇨병이 있는 사람은 모든 원인의 치매 위험도가 60% 더 높았고, 비혈관치매로 한정했을 때는 알츠하이머병 위험을 50% 높이는 것으로 보고되었다[12]. 비혈관치매는 남녀 모두에서 위험도가 40% 높았고, 혈관치매 위험도는 여성에서만 19% 높았다[11]. 가장 최근에 발표된 스웨덴 국가 당뇨병 등록데이터를 이용한 2형당뇨병과 혈관치매, 비혈관치매, 알츠하이머병과의 연관성을 분석한 연구에서는, 2형당뇨병의 혈관치매 위험도가 1.34배, 비혈관치매는 1.1배, 알츠하이머병은 0.94배였다[13]. 특히 당화혈색소가 높을수록, 즉 혈당조절이 불량할수록 혈관치매 위험이 증가하였다. 특히 흥미로운 것은, 캐나다 대규모 코호트연구에서 새롭게 진단된 당뇨병환자에서도 이미 치매 위험도가 1.16배로 증가되기 시작했다는 점이다[14]. 더욱이 아직 당뇨병이 진단되지 않았어도 혈당이 증가하면 치매 위험도 증가하였다. 즉, 인지장애는 당뇨병전단계에서부터 시작하고 시간이 가면서 서서히 진행된다[15].

1형당뇨병과 치매 관련한 역학 데이터는 상대적으로 많이 부족한데 이는 1형당뇨병 환자 수 자체가 워낙 적고 아주 고령까지 생존하는 경우도 비교적 근래의 일이기 때문이다. 30만 명 이상의 1형당뇨병 환자와 180만 명의 2형당뇨병 환자를 대상으로 진행된 후향연구에서 1형당뇨병은 치매 위험이

65% 증가한 반면 2형당뇨병에서는 37% 증가한 결과를 보여서 1형당뇨병 환자에서 다소 위험도가 높음을 시사했다[16]. 최근 Kaiser Permanente Northern California registry 분석에서 1형당뇨병은 당뇨병이 없는 사람에 비해 인지장애 발생 위험이 80% 더 높았다[17]. 1형당뇨병 환자에서 유병기간이 길수록 인지감소 위험이 증가한다는 보고들이 있는데 대표적인 경우가 대규모 전향연구인 DCCT/EDIC (Diabetes Control and Complications Trial/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications)이다[18,19]. DCCT/EDIC 연구에서는 연구 시작시점 청소년기(중위연령 27세)였던 환자들이 성년 후반기(중위연령 59세)에 이르러서 인지기능의 변화가 어떠한가를 보고자 1,051명을 평균 32년간 추적하였다[19]. 18년 추적 연구에서는 인지감소가 미미했던 것과 비교하여 18년부터 32년 사이에는 정신운동과 정신효율성으로 평가한 인지기능 부분이 5배까지 가파르게 감소함이 관찰되었다.

## 당뇨병과 인지장애의 관계: 위험인자

1형당뇨병에서 인지기능의 변화는 당뇨병 진단 후 곧 시작되지만 이후 느리게 진행되는 것으로 알려져 있다. DCCT/EDIC 연구에서 1,144명의 참가자를 18년간 추적하는 동안 평균 인지기능은 명확한 감소를 보이지 않았지만, 평균 32년간 더 연장하여 대상자들이 50대 후반, 60대 초반으로 진입하게 되면 가파른 인지기능 감소가 관찰되었다[18,19]. 18년 추적 및 32년 추적 연구 모두 당뇨병 진단 시 나이가 어릴수록, 진행된 망막병증 및 신증과 같은 미세혈관합병증을 동반한 경우에서 인지기능 감소가 빨라지는 것을 관찰할 수 있었다. 반면에, 불량한 혈당조절과 심한 저혈당의 경우는 단면 연구를 메타분석한 경우나 DCCT 18년 추적 연구에서는 인지장애와 유의한 연관성을 보이지 않았지만, 32년 추적 연구에서는 다른 결과를 보였다. 당화혈색소가 높을수록, 심한 저혈당 발생 건수가 많을수록, 수축기혈압이 높을수록 인지감소가 더 심하게 발생하였고, 이 세 가지 인자를 모두 동반한 경우에는 추가적으로 9.4년의 나이가 더 들었을 때 발생하는

인지감소와 대등한 정도의 감소를 가져오는 것으로 나타났다 [19]. 혈관치매 위험인자로는 흡연, 고혈압, 비만도 관련되어 있다.

2형당뇨병의 경우 혈당조절과 인지장애와의 관련성은 혼재된 결과를 보이고 있는데, 비당뇨병인 경우에 당뇨병 범주에 는 못 미치는 수준에서 당화혈색소 수치와 치매 위험도의 관련성은 보고된 바가 있지만 당뇨병환자에서 당화혈색소와 치매는 선형관계를 보이지 않고 오히려 낮거나 높은 경우가 치매 위험도와 관련이 있었다. 최근 연구들에서는 오히려 혈당 변동폭이 크거나 10% 이상의 매우 높은 당화혈색소가 치매 위험 증가와 연관되어 있었다. 심한 저혈당 발생의 경우는 인지감소의 가속화와 관련이 있었고, 65세 이상에서는 치매 위험 증가와도 관련되어 있다.

혈당조절 관련하여, 엄격한 혈당조절이 이미 존재하는 인지감소를 지연시키거나 인지장애를 향상시킬 수 있다는 근거는 1형과 2형 모두에서 희박하다[18,20,21]. 1형당뇨병의 DCCT 연구에서 집중인슐린요법군에서 당화혈색소는 유의하게 감소하였으나 인지기능이 향상되지는 않았고, 2형당뇨병의 ACCORD-MIND (Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes-Memory in Diabetes), ADDITION (Anglo-Danish-Dutch Study of Intensive Treatment in People with Screen-Detected Diabetes in Primary Care)-Cognition, ADVANCE (The Action in Diabetes and Vascular Disease: Preterax and Diamicron Modified Release Controlled Evaluation)와 같은 여러 대규모 무작위대조연구들에서도 장기간의 집중혈당조절이 표준 치료에 비하여 인지기능 개선에는 이득을 증명하지 못했다 [20,21].

## 당뇨병과 인지장애의 관계: 병리기전

당뇨병과 관련된 인지장애의 발생기전은 아직도 밝혀지지 않은 부분이 많으며, 복잡하고 혼재된 원인들로 야기되므로 이를 진단하고 예방하고 치료하는 것이 쉽지 않다.

## 1. 뇌혈관질환

뇌혈관질환에 의한 치매를 혈관치매라고 하며, 당뇨병은 뇌졸중의 중요한 위험인자이며 뇌혈관질환의 발생을 증가시킨다[22]. 뇌졸중 후 치매의 발생률은 뇌졸중 후 1년에는 10%, 5년 후에는 30%로 증가한다. 혈관치매는 크게 대혈관성, 소혈관성, 허혈-저관류성과 출혈성으로 나눌 수 있으며 당뇨병은 모든 종류의 혈관치매에 영향을 줄 수 있다. 하지만 당뇨병이 있는 노인 환자의 대부분은 혼재된 병리소견을 보여 혈관치매와 알츠하이머병이 혼합된 형태를 보인다. 당뇨병환자에서 혈관 인지장애의 발생을 촉진할 수 있는 위험인자들로는 뇌 저혈류, 뇌 허혈, 뇌졸중, 고혈당, 저혈당, 우울증, 2형당뇨병 유병기간, 미세혈관합병증, 고혈압, 고지혈증 및 비만이 있다. 혈관 인지장애에 대한 기전들로는 혈액뇌장벽 이상, 비정상적인 아밀로이드 및 tau 단백질, 혈관 손상, 뇌 병리적 혈관 신생성, 혈관 재형성, 혈관주위세포 소실 등이 있다[10].

## 2. 인슐린저항성

인슐린저항성과 신경 포도당 대사는 2형당뇨병 존재 여부와 상관없이 치매 발생 병인에 중요하다[23]. 인슐린은 대뇌 피질, 후각 망울, 해마, 소뇌와 시상하부 등 뇌의 인지기능과 관계가 있는 곳의 인슐린수용체와 서로 결합하고, 학습과 장기기억에 관련한 신호경로를 활성화시키며, 학습과 기억에 필수적인 신경세포 생존과 에너지 대사, 뇌 가소성(plasticity)에도 영향을 준다고 알려져 있다. 2형당뇨병에서 만성적인 인슐린저항성에 의해 유발되는 고인슐린혈증은 혈액뇌장벽의 인슐린수용체를 하향 조절하게 되고, 뇌 속으로 인슐린의 이동을 감소시켜서 중추신경계 내의 인슐린을 감소시킨다. 이를 뇌 인슐린저항성(brain insulin resistance)이라고 한다 [24]. 뇌 인슐린저항성은 정상 신경세포 구조와 기능에 영향을 주는데, 수초 돌기를 감소시키고 뇌유래신경영양인자 수치를 감소시켜서 시냅스 가소성과 전도에 장애를 일으킨다. 또한 뇌 미토콘드리아 기능이상을 야기해서 산화스트레스를 올리고 반응산소종을 증가시키고 ATP 생성을 감소시키며, 염



증반응을 야기해서 미세아교세포를 활성화시키고 사이토카인 농도를 증가시켜서 인지장애를 일으킨다. 인슐린의 중요한 생체 내 역할 중 하나는 모든 세포에서 성장인자로 작용한다는 것이다. 따라서 이런 중추신경계의 낮은 인슐린 농도와 인슐린에 대한 저항성 등은 결과적으로 신경계 퇴행성 변화에 영향을 미치게 된다. 알츠하이머병은 신경세포 밖에 베타 아밀로이드( $\beta$ -amyloid, A $\beta$ )가 침착된 아밀로이드판과 신경원섬유매듭(neurofibrillary tangle)의 증가, 세포 내에 과인산화된 tau 단백질 축적을 병리적 특징으로 하는데, A $\beta$ 라는 단백질이 뇌에 다량으로 침착되어 판을 형성하는 소견을 보이며, 이 아밀로이드판이 뇌세포에 독성을 가지고 있어 점진적으로 뇌세포의 사멸이 일어나고, 결국 세포 간 신호전달이 원활하지 않아 뇌의 위축 및 기능을 잃음으로써 치매 증상이 유발되는 퇴행성뇌질환이다. 인슐린저항성 및 만성적인 고인슐린혈증은 인슐린과 A $\beta$ 의 분해를 담당하는 인슐린분해효소와 경쟁한 결과로 인슐린분해효소에 의해 청소되는 A $\beta$ 의 청소율을 감소시켜 A $\beta$  축적을 유발한다[25,26]. 그리고 아밀로이드 전구 단백질과  $\beta$ -secretase 1을 상향 조절하여 A $\beta$  생성을 증가시킨다. 또한 고인슐린혈증은 신경원섬유매듭의 주 성분인 tau 단백질의 과인산화를 유발한다. 2005년에 de la Monte와 Wands [27]는 알츠하이머병에서 중추신경계 내 인슐린이 감소하고 인슐린수용체에 대한 내성이 증가한다는 실험적 증거에 근거하여, 인슐린신호에 연관된 신경 내분비질환의 일종이라고 하였으며 '3형당뇨병'으로 주장하였다. 또한, 아세틸콜린은 알츠하이머병에서 감소되어 있는 대표적인 물질로 알려져 있는데, 인슐린은 아세틸콜린을 합성시키는 콜린 아세틸전환효소(choline acetyltransferase)의 발현을 자극한다. 그러므로 적은 인슐린 농도와 낮은 인슐린수용체의 민감도는 아세틸콜린의 농도를 감소시킬 수 있어 알츠하이머병에서 인지기능 저하의 원인 중 하나로 작용할 수 있다[28].

### 3. 산화스트레스와 미토콘드리아 기능장애

중추신경계 내의 인슐린수용체 감소와 인슐린 농도 감소는 포도당수송의 장애를 일으켜 에너지 생산에 관여되는 미토

콘드리아 기능장애를 초래한다. 감소된 에너지 생산은 미토콘드리아 손상의 원인이 되는 반응산소종과 질소종을 증가시키고, 알츠하이머병에서 증가된 A $\beta$ 의 생산과 축적도 미토콘드리아의 장애를 촉진하여 미토콘드리아 기능장애는 더욱 악화된다. 또한 이러한 모든 것들은 산화스트레스를 증가시키는 원인이 되어 산화스트레스 증가와 미토콘드리아 기능장애는 더욱더 악순환의 고리에 빠진다. 또한 산화스트레스 증가는 세포사멸에 장애를 일으켜서 점진적으로 A $\beta$ 와 tau의 축적 및 알츠하이머 발생에 기여한다[29].

### 4. 최종당화산물

고혈당은 반응산소종을 증가시키고 단백질의 당화를 증가시켜 세포조직 내 최종당화산물을 증가시킨다. 최종당화산물 축적은 최종당화산물 수용체 발현을 증가시키고 이것이 염증, 혈관 손상, 산화스트레스를 자극하게 된다. 최종당화산물은 환원된 당이 단백질의 아미노 그룹과 반응해서 만들어진 매우 불안정한 물질로 당뇨병환자의 중추신경계를 포함한 여러 신경조직에서 증가하며 알츠하이머병을 가진 환자의 뇌조직에서도 증가하는데, A $\beta$ 와 tau 단백질의 당화를 유발시켜 A $\beta$ 의 응집이나 신경원섬유매듭 형성을 일으킨다. 또한 최종당화산물은 A $\beta$  단백질의 반감기를 증가시켜 신경세포 내에 축적되게 하여 치매 발생에 기여한다[30]. 당뇨병에서는 최종당화산물의 수용체가 상향 조절되는데, 최종당화산물의 수용체는 혈중에 있는 A $\beta$ 를 혈액뇌장벽을 통해 뇌조직으로 이동시키는 일차적인 전달체로, A $\beta$  대사에 영향을 준다.

### 5. 아밀린, A $\beta$ 소중합체(oligomer)

췌장에서 분비되는 호르몬인 아밀린(amylin; islet amyloid polypeptide)은 인슐린저항성 상태에서 과분비되는데, 뇌조직과 뇌혈관에 축적될 수 있고, 아밀린 단백질의 수용체가 뇌에서 아밀로이드판의 수용체 역할을 하는 것으로 확인되었다[31]. 그렇기 때문에 아밀린 수용체에 작용하는 아밀린 수용체 길항제를 알츠하이머병에 적용하는 시험도 진행되고

있다. A $\beta$ 는 단독으로 있을 때에는 문제를 일으키지 않는데, 소중합체가 될 경우 뇌세포가 파괴되는 원인으로 작용하는 것으로 알려져 있다[32].

## 6. 만성염증과 혈액뇌장벽 기능 결함

염증반응은 알츠하이머병과 2형당뇨병 사이의 병인생리학적 경로에 중요한 작용을 하는데, 2형당뇨병에서는 염증반응과 염증인자 생산이 증가되어 있다[33]. 혈액뇌장벽은 뇌와 혈액 사이의 물질 이동을 조절하면서 뇌를 보호하는 역할을 수행한다. 당뇨병에서 혈액뇌장벽은 투과성이 증가되어 있기 때문에 말초로부터 생산된 사이토카인이 투입되기 쉽게 취약해진다. 미세아교세포가 활성화되고 염증 사이토카인의 분비 증가로 인한 만성염증으로 신경세포 사멸이 유도된다. 알츠하이머병과 같은 퇴행성뇌질환은 뇌에서의 미세혈관의 기능장애나 악화와 연관이 있으며, 혈액뇌장벽의 기능 결함은 이런 뇌 미세혈관 악화의 대표적인 예이다[34]. 혈액뇌장벽에 있는 지단백수용체관련단백질(lipoprotein receptor-related protein, LRP)-1과 LRP2는 A $\beta$ 를 뇌로부터 혈액으로 강제 배출시킨다. 반대로 최종당화산물 수용체는 LRP와는 정반대로 A $\beta$ 를 혈액에서 뇌로 수송시키면서 A $\beta$ 의 농도를 조절한다[35]. 그러나 알츠하이머병에서는 LRP-1의 수가 적어지거나 기능에 장애가 생기고, 최종당화산물 수용체가 과발현되며, 결과적으로 뇌에 아밀로이드판이 생기게 된다. 혈액뇌장벽 파괴는 A $\beta$ 와 tau에 아직 이상이 없는 상태에서도 발생 가능하다. 이렇듯 혈액뇌장벽의 이상이 알츠하이머병을 발생시키는 원인 중의 하나로 여겨지고 있다.

## 7. 저혈당 및 고혈당

심한 저혈당이나 반복되는 저혈당 발생은 뇌세포의 손상을 초래하여 2형당뇨병 환자에서 치매의 위험성을 높인다. 엄격한 혈당조절이 치매의 위험을 감소시키는지를 본 ACCORD-MIND 연구에서도 엄격한 혈당조절의 문제점 중의 하나가 바로 저혈당의 발생이었다[20]. 노인당뇨병 환자들에

게서 저혈당은 치매의 발생 위험을 높인다[36]. 1형당뇨병 환자의 경우, 반복적으로 심한 저혈당이 있었던 환자에서 심한 저혈당이 없었던 환자들에 비해 인지기능이 저하됨이 DCCT 18년 추적 연구에서는 관찰되지 않았지만, 32년간 추적 연구에서는 관찰되었다[18,19]. 이를 통해 저혈당이 인지기능에 미치는 영향이 나이에 따른 뇌의 상태에 따라 다를 가능성이 있음을 시사한다. 또한, 조절되지 않는 고혈당 역시 문제로, 만성고혈당은 직접적으로 세포 내 산화스트레스를 증가시키고, 뇌 동맥경화 발생으로 인해 간접적으로 영향을 주고, 뇌 포도당 유입을 증가시켜서 비효소 생물분자의 당화를 증가시키고 인슐린신호전달, 신경 염증 경로, 미토콘드리아 대사, tau 신호전달에 영향을 미치고 뇌 인슐린저항성 증가는 기억장애와 해마에 시냅스 유연성을 떨어트려서 인지장애를 야기한다. 또한 혈당변동성은 동맥경화 발생에 유의한 영향을 미치고 결과적으로 인지기능에 영향을 미치게 된다[37].

## 인지장애를 동반한 2형당뇨병 환자의 관리

인지장애와 저혈당과 고혈당과 같은 급성 대사 위기는 서로 영향을 주고 받는다[38]. 혈당감시, 복잡한 약물 투약, 식단과 운동을 계획하고 복잡한 결정을 해야 하는 경우가 있을 때 인지장애의 경우 이를 수행하기가 어려울 수 있다. 또한 심한 저혈당이나 고혈당이 인지장애 발생의 위험요인이 될 수 있음과 동시에 인지장애를 동반한 경우 심한 고혈당 혹은 저혈당과 같은 치료 관련한 합병증에 취약할 수 있다. 인지장애를 동반한 환자들의 임상증상은 종종 미세하지만 전반적 당뇨병관리에 미치는 영향은 크다. 따라서 당뇨병 및 합병증의 이상적 관리를 위하여 인지장애의 영향을 인지하고 조기에 인지장애의 위험인자를 발견하고 적절한 개입을 하는 것이 필요하다. 하지만 당뇨병환자에서 치매의 진단과 치료가 당뇨병이 없는 사람에서와 다르지 않고 집중혈당조절이나 특정 당뇨병 약제가 인지기능 감소를 멈추게 할 수 있다는 근거는 아직까지 충분치 않다. 우리나라 4,540명을 대상으로 한 Korea National Diabetes Program 역학조사 결과를 보면 저혈당은 치매의 상대위험도를 2.7배 증가시켰으며 저혈당의

빈도가 증가될수록 치매의 위험도도 높았다[39]. 따라서 최근 수준의 근거에서는 60~65세 이상 환자들에서는 치매 예방을 위해 저혈당을 피할 수 있는 혈당조절 목표를 설정하는 것이 매우 중요하겠다.

## 1. 선별검사

65세 이상 환자에서는 첫 내원 시 경도 인지장애나 치매에 대한 간단한 조기 인지 선별검사로 간이정신상태검사(mini-mental state examination, MMSE), 몬트리올인지평가(Montreal cognitive assessment, MoCA), Mini-Cog와 같은 평가를 진행하고 결과가 괜찮다면 이후 매년 하도록 권고한다. 만약 자기관리 행위 중의 어려움으로 인하여 임상적으로 인지기능 감퇴가 유의하게 보인다면 반드시 인지장애 선별검사를 진행한다[40].

## 2. 진단

당뇨병환자에서 인지장애의 평가는 자세한 병력 청취 및 신체검사를 포함한다. 65세 이상 환자, 임상적으로 인지기능 감소가 의심되는 환자에게 신경심리학적 평가가 필요하고, 인지장애가 강력히 의심되어 정확한 진단이 필요한 경우나 혈관치매와 알츠하이머병의 구분이 어려워 감별이 필요할 때 등의 경우 영상, 실험실적 평가가 필요하다[38,40,41]. 그리고 인지장애와 관련된 흔한 가역적 상태, 예를 들면, 섬망, 약물 부작용, 갑상선기능저하증, 비타민결핍증, 빈혈, 신기능장애, 간기능장애 등과 같은 대사 혹은 내분비 이상, 수면장애 및 우울증과 같은 경우를 배제하는 것이 필요하다.

자기공명영상(magnetic resonance imaging, MRI) 촬영이나 양전자단층촬영(positron emission tomography, PET)과 같은 뇌영상 기술의 진보를 통해 당뇨병과 치매의 연관성에 관련된 다양한 경로를 이해하는 데 큰 발전을 하고 있다. MRI 촬영은 뇌경색 및 뇌출혈과 같은 뇌혈관질환, 백질고강도신호(white-matter hyperintensity) 여부와 같은 뇌의 구조적 평가를 통해 치매를 진단하고 감별하는 데 널리 활용

되고 있을 뿐만 아니라, 최근에는 뇌 용적의 변화 및 뇌위축, 인지장애와 연관된 특정 부위의 미세한 변화와 같은 기능적 평가를 위한 다양한 기술적 방법들이 발전하고 있다. 뇌 포도당 대사능력을 평가하여 조기에 인지장애나 치매를 진단하기 위한 FDG-PET나 A $\beta$ -PET, tau-PET와 같은 기능적 영상은 임상적 의심이 높은 경우 정확한 진단을 위해 선택적으로 사용될 수 있고, 이에 관하여 활발한 연구가 이루어지고 있다[42,43].

치매 환자 뇌에서 신경퇴화가 진행됨에 따라 A $\beta$  축적으로 아밀로이드판이 형성되지만 뇌척수액에서는 A $\beta$  농도 감소가 관찰된다. 그리고 또 다른 병변인 신경원섬유다발과 관련 있는 tau 단백질은 치매 환자에서 뇌신경세포 사멸에 따라 세포 밖으로 흘러나오게 되어 tau 단백질이 뇌척수액에서 증가한다. 이를 활용한 검사법이 각각 cerebrospinal fluid (CSF)-A $\beta$  및 CSF-tau/p-tau (phosphorylated tau) 양을 측정하는 방법이다. 정상인과 치매 환자 뇌척수액에서의 A $\beta$  및 tau 단백질 평균 농도까지 알려져 있어 이를 이용한 치매 진단표지자 개발이 가장 활발하다[44]. 현재까지 알려진 유일한 유전적 위험인자는 ApoE 유전형이다. ApoE는 ApoE $\epsilon$ 2, ApoE $\epsilon$ 3, ApoE $\epsilon$ 4 세 가지 동형을 가지는 지질결합단백질로 ApoE $\epsilon$ 4형을 가진 사람은 그 외 경우에 비하여 이형접합체(heterozygote)는 2~3배, 동형접합체(homozygote)는 5배 이상 치매 발병률이 높은 것으로 알려져 있다.

## 3. 관리: 당뇨병 진료지침에서의 권고

많은 당뇨병 진료지침에서는 인지장애에 대한 명확한 정의를 제공하지는 않지만, 공통적으로 인지장애가 있는 경우 좀 더 엄격한 혈당조절을 권유하고 치료를 개별화하기를 권장한다.

대한당뇨병학회 진료지침(2021년)에서는 노쇠의 정도에 따라, 그리고 저혈당 위험약물로 인슐린이나 인슐린분비촉진제를 사용하고 있는가에 따라서 혈당목표를 개별화하여 제시하였다. 인지기능이 정상이고 독립적인 일상생활이 가능한 경우는 저혈당 위험약물 미사용 시에는 당화혈색소 7% 미만,



사용 시에는 7~8%로 조절하기를, 경도 인지장애가 있거나 일상생활 보조가 필요한 경우는 노쇠전단계로 평가하고 각각 7.5% 미만, 7~8%로 조절하기를, 중증도 치매나 일상생활 장애가 있는 경우는 노쇠로 평가하고 각각 8% 미만, 7.5~8.5%로 조절하기를 권하였다[45].

미국당뇨병학회 진료지침(2022년)에서는 노인당뇨병 환자에게는 정신적 인지기능, 신체적 동반질환, 일상생활의 독립 등의 여건과 노쇠의 정도를 포함하는 포괄적 평가가 이뤄져야 하고, 이를 치료에 반영해야 하는 것으로 전문가 의견, 일반적 권고수준으로 제시하고, 혈당조절 목표는 일반적으로 당화혈색소 7.5% 미만이지만 기대여명과 노쇠의 정도를 고려해 개별화하기를 전문가의견, 제한적 권고하고 있다. 건강하고 인지기능이 건재한 경우는 당화혈색소 7~7.5%, 공복 혹은 식전 혈당 80~130 mg/dL, 자기 전 혈당 80~180 mg/dL, 경도-중등도 인지장애 노인에서는 당화혈색소 < 8%, 공복 혹은 식전 혈당 90~150 mg/dL, 자기 전 혈당 100~180 mg/dL, 중등도-중증 인지장애 시에는 당화혈색소에 기준하지 않고 저혈당과 증상이 있는 고혈당을 피하는 것을 바탕으로 결정하고 공복, 식전 혈당은 100~180 mg/dL, 자기 전 혈당 110~200 mg/dL로 권고한다. 그리고 복잡한 인슐린요법은 단순화하라고 하는데, 기저인슐린은 저녁에서 아침으로 주사 시간을 옮기고, 공복 혈당은 90~150 mg/dL 정도를 목표로 하고 목표 수치보다 50% 이상 높으면 2단위 증량, 2회 이상 80 mg/dL 미만이면 2단위 감량한다. 볼러스인슐린은 10단위 초과로 맞고 있을 때는 50% 용량을 감량하고 비인슐린 제제를 추가, 10단위 이하 시에는 볼러스인슐린은 중단하고 비인슐린 제제로 전환, 혼합인슐린의 경우 총 용량의 70%를 기저인슐린으로 교체하는 것을 예로 들고 있다. 더 단순화하려면 자기 전 초단기작용인슐린은 사용하지 말고, 볼러스인슐린은 혈당이 250 mg/dL 초과 시 2단위 주사, 350 mg/dL 초과 시 4단위 주사와 같이 단순화한 슬라이딩스케일을 사용할 수 있겠다[46].

2019년 Endocrine Society clinical practice 진료지침에서는 65세 이상 노인에서 인지 선별검사를 수행하고 인지 장애가 없이 정상 결과인 경우 매 2~3년마다, 경계 결과인 경

우 1년 후 반복검사를 하도록 권장한다. 인지장애가 진단된 환자에서는 치료 약제를 단순화하고 혈당 목표치는 덜 엄격하게 하도록 권고하고 있다[47].

## 당뇨병 약제의 인지장애에 대한 영향

인슐린저항성과 중추신경계 내 인슐린 결핍이 알츠하이머병의 병인과 연관되고 당뇨병이 혈관 손상(혈관치매)의 원인인 것을 고려하면 당뇨병 약제가 치매의 치료에 도움이 될 수 있을 것으로 유추된다[48-50]. 실제 경도의 인지장애와 알츠하이머병을 가지고 있는 환자들에게 비강 내 인슐린, 메트포민, 인크레틴, 싸이아졸리딘다이온(thiazolidinedione, TZD)과 같은 몇몇 약제들을 투여하는 연구들에서 긍정적인 결과들이 보고되면서, 당뇨병 약제가 알츠하이머병 치료에 이로울 수 있는가에 대한 관심이 매우 높다.

비강 내 인슐린은 인슐린 농도를 올릴 수 있는 치료로서 저혈당 위험과 혈액뇌장벽 통과와 어려움을 피할 수 있어서 치매의 효과적인 치료방법 중의 하나로 제시되고 있다. 인슐린을 비강 내로 투여하면, 후각과 삼차신경 혈관주위경로 및 축삭경로를 통해 단시간 내에 대뇌에 전달된다. 예비적인 실험결과만을 토대로 한 것이기는 하지만, 비강 내 인슐린 투여를 통해 대뇌 내 인슐린신호전달을 증가시키는 것은 알츠하이머병의 치료나 더 나아가서는 예방에도 도움이 될 것으로 기대되고 있다[51].

TZD는 인슐린저항성 개선과 항염증 작용을 가지고 있어 그 기전에 따라 2형당뇨병과 알츠하이머병의 발병을 줄여줄 것으로 기대된다. 하지만 임상연구를 보면, 일부 연구에서는 경증의 알츠하이머병 환자에서 6개월간 로시글리타존을 투여했을 때 인지기능이 호전되고, 치료기간 동안 혈중 Aβ 농도가 유지됨을 보였으나, 다른 연구에서는 TZD가 알츠하이머병 증상을 개선시키지 않았다. 최근 알츠하이머병과 PPARγ(peroxisome proliferator-activated receptor gamma) 작용제와의 관계를 본 9개 연구를 메타분석한 결과, 유일하게 파이오글리타존이 알츠하이머병 초기 단계 그리고 경증 및 중등증 알츠하이머병 단계에서 개선을 보였다. 하지만 다



른 연구에서는 40개월 사용 시 오히려 유의한 인지장애와 연관이 있음이 보고된 바도 있다. 따라서 인지장애에 대한 TZD의 역할은 아직까지는 결론 내리기 어렵다고 할 수 있겠다[52].

글루카곤 유사 펩타이드-1 수용체 작용제(glucagon-like peptide-1 receptor agonist, GLP-1 수용체 작용제)는 장에서 분비되는 인크레틴 호르몬으로, 뇌간의 고립로핵과 미세교세포에서도 분비되고 발현되며, 그 수용체는 중추신경계에 널리 분포하고 있다. 동물실험연구에서 GLP-1 수용체 작용제는 앞서 열거한 인지장애 발생기전의 모든 과정에서 다양한 경로를 통해 신경 보호효과를 가지고 있는 것으로 나타났다. 작용시간이 긴 GLP-1 유사체인 릭시세나타이드, 리라글루타이드, 엑세나타이드는 전임상연구들에서 퇴행성신경질환을 치료하는 데 기대되는 효과들을 보여주었을 뿐만 아니라 알츠하이머병과 파킨슨병 환자 임상연구에서 처음으로 긍정적인 결과를 보였다[53]. 세마글루타이드 역시 A $\beta$  독성으로부터 보호효과를 보여주고 있고, 동물 모델에서 인지장애를 완화시키는 결과를 보이고 있어서 조발성치매에 대한 효과를 보기 위한 임상연구(EVOKE [The Effect and Safety of Oral Semaglutide in Subjects with Early Alzheimer's Disease])가 진행 중이다. 알츠하이머병 환자에서 시행된 리라글루타이드의 유일한 인간대상 연구에서, 리라글루타이드 6개월 투여로 뇌 포도당 대사의 개선을 볼 수 있었고 이로 인해 중등도의 신경 보호효과가 관찰되었으나 대조군과 비교 시 A $\beta$  축적에는 효과가 없었다. 또 다른 무작위대조연구에서도 알츠하이머병 환자 뇌의 다발 부위에 포도당대사가 증가하는 소견은 보였으나 A $\beta$  축적과 인지 측정 변수에는 위약군과 차이가 없었다.

더불어 다른 인크레틴 치료제로 포도당의존인슐린자극폴리펩타이드(glucose-dependent insulintropic polypeptide, GIP)작용제, oxyntomodulin, GLP-1/GIP 수용체 이중작용제, GLP-1/GIP/글루카곤 삼중작용제들도 전임상연구들을 통해 그 효과들이 연구되고 있다[54,55]. GIP와 GIP수용체도 뇌의 여러 부위에 존재하며, GIP는 신경생성에 기여를 해서 뇌에서 성장인자와 유사한 성격을 갖고 시냅스

활성을 조절한다. 해마에서 A $\beta$ 의 해로운 효과를 방지하고 기억을 향상시킨다는 연구 결과들도 있다. GLP-1/GIP수용체 이중작용제는 혈액뇌장벽을 투과할 수 있도록 조작되어 있으며, 단독 작용제보다 인슐린 분비성 호르몬 작용과 신경 친화성 작용이 더 커서 알츠하이머병 치료에 있어서 더 우월한 치료법으로서의 가능성이 제시되고 있다. GLP-1/GIP/글루카곤 삼중작용제는 비만과 그와 관련된 질환에 가장 효과적인 치료로서 기대되고 있기 때문에 퇴행성신경질환에서도 그 역할에 대한 연구가 진행되어야겠다.

DPP-4 (dipeptidyl peptidase-4)억제제도 동물실험에서 뇌 인슐린저항성을 향상시켜서 미토콘드리아 기능부전을 향상시키고, 뇌의 활성 GLP-1 농도를 올려서 알츠하이머병 질환의 학습과 기억에 이득을 주는 것으로 확인되었는데, 혈액 뇌장벽 파괴를 억제하고 뇌 산화스트레스를 완화시킴으로써 뇌 위축과 인지장애를 개선시킬 수 있다는 연구들이 보고되었다[56]. 임상연구에서는 DPP-4억제제가 설포닐유레아와 비교했을 때 MMSE로 계산된 인지기능이 유의하게 향상되는 것과 관련이 있었고, 전향적 비무작위연구에서 시타글립틴을 6개월 사용했을 때 인지기능 감소를 예방하였다. 그리고 국민건강보험공단 데이터로 분석한 국내 자료에서 DPP-4억제제 사용은 알츠하이머병 발생 위험도를 46% 낮추는 것으로 분석되었다[57]. 현재까지는 인크레틴 제제의 인간에서의 연구는 여전히 부족하고, 특히 인간 연구에서는 알츠하이머병 질환의 병리를 역전시키는 근거를 보여주지는 못하였기 때문에 알츠하이머병의 각각 단계에서의 인크레틴 제제의 정확한 작용기전을 밝히는 연구가 필요하다.

메트포민은 아직까지 기전이 명확히 밝혀져 있지 않으나, 대체적으로 인지기능에 보호효과를 갖는 것으로 생각되고 있다. 하지만, 여러 임상연구에서 2형당뇨병 환자에서 인지기능 향상을 보여주기도 했지만, 또 다른 연구들에서는 비타민 B<sub>12</sub> 수치를 감소시켜 인지장애의 위험을 올릴 수도 있는 것으로 나타나기도 하였다[58]. 따라서 현재까지는 인지기능에 대한 메트포민의 영향에 대해서는 결정을 내리기 어렵고 향후 대규모 장기 연구와 메타분석 연구가 요구된다.

SGLT2 (sodium glucose cotransporter 2)억제제는 실험

실적 모델들에서 산화스트레스, 염증감소를 통해 뇌 인슐린저항성을 개선시키고, 미토콘드리아 기능, 시냅스 유연성, 아세틸콜린에스터라제 활성, 아밀로이드반, mTOR 신호 향상을 통해 뇌 손상 및 인지기능감퇴를 또한 감소시키는 직·간접적 뇌 보호효과를 보여주었다[56,59]. 노인 2형당뇨병 환자를 대상으로 시행된 무작위대조연구에서 SGLT2억제제(카나글리플로진 300 mg, 다파글리플로진 10 mg, 엠파글리플로진 25 mg)를 사용한 군과 인크레틴 치료(빌다글립틴 100 mg, 시타글립틴 100 mg, 리나글립틴 5 mg, 리라글루타이드 1.8 mg)를 한 대조군을 1년간 추적하였고, 두 군 모두 치료 시작 시와 1년 뒤에 인지기능에 유의한 변화가 없었고, 두 군 사이에서도 차이가 없었다. 이 연구는 SGLT2억제제가 인크레틴 제제와 비교하여 인지기능 감소 예방 측면에서 비열등하다는 것을 시사한 결과였다. 972명을 대상으로 한 연구에서 GLP-1수용체작용제 혹은 SGLT2억제제 사용자 중에 치매 발생의 위험이 유의하게 낮았고, 다른 연구에서도 SGLT2억제제를 포함하는 치료가 치매 위험이 가장 낮았다. 또 다른 연구에서도 SGLT2억제제 사용군과 DPP-4억제제 사용군에서의 치매 발생을 직접적으로 비교했고, SGLT2억제제가 DPP-4억제제보다 새로운 치매 발생의 위험이 더 낮았다. 전임상연구들에서 인지기능에 있어 SGLT2억제제가 우호적인 효과들을 보여주었기 때문에, 실제 2형당뇨병 관련 인지기능 감소에 대해 효과적으로 작용할 수 있는가에 대한 임상적 연구들이 많이 진행되어야겠다.

## 결론

당뇨병은 인지장애 및 여러 형태의 치매 발생 위험성을 증가시킨다. 당뇨병의 다른 만성합병증과 마찬가지로 치매는 당뇨병환자의 삶의 질을 저하시키며, 심각한 저혈당 및 고혈당을 발생하기 쉽게 하고, 심혈관질환의 이환율 및 사망률을 증가시킬 수 있다. 그렇지만 아직까지는 인지감소를 예방하거나 치유할 수 있는 특별한 치료제가 없기 때문에, 당뇨병관리에 있어 인지장애를 조기에 적극적으로 찾아내서 치매로 진행하지 않도록 하고 혈당관리에 미치는 악영향을 최소화하는 것이

중요하다. 근래에는 여러 학회에서 당뇨병과 인지장애를 동반한 노인의 관리에 대하여 제언하고 있고 인지장애를 혈당 조절 약제를 처방할 때 고려해야 할 중요한 인자로 인식하고 있다. 진료지침에서 공통적으로 강조하는 두 가지 주요 요소는, 당뇨병환자에서 인지장애 여부를 적극적으로 찾으려 해야 한다는 것과 치료 순응도를 높이고 치료 관련한 위험을 줄이기 위해서 덜 엄격하면서도 양극단의 혈당을 피하기 위한 치료 목표와 단순화한 치료법을 각자 환자의 능력에 합당하게 개별화해야 한다는 것이다. 당뇨병 약제 중에서는 GLP-1수용체작용제나 GLP-1/GIP수용체 이중작용제 등이 특히 치매에 긍정적인 연구 결과들을 보여주고 있어서 앞으로 그 역할이 기대된다.

## REFERENCES

1. Saedi E, Gheini MR, Faiz F, Arami MA. Diabetes mellitus and cognitive impairments. *World J Diabetes* 2016;7:412-22.
2. Alzheimer's Disease International. World Alzheimer report 2021. Available from: <https://www.alzint.org/resource/world-alzheimer-report-2021/>.
3. Korean dementia observatory 2021. Available from: [https://www.nid.or.kr/info/today\\_list.aspx](https://www.nid.or.kr/info/today_list.aspx).
4. American Psychiatric Association. Diagnostic and statistical manual of mental disorders (DSM-5). 5th ed. Washington, DC: American Psychiatric Publishing; 2013.
5. 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. Erratum in: *Lancet Neurol* 2006;5:113.
6. Cheng G, Huang C, Deng H, Wang H. Diabetes as a risk factor for dementia and mild cognitive impairment: a meta-analysis of longitudinal studies. *Intern Med J* 2012;42:484-91.
7. Ha KH, Kim DJ. Current status of managing diabetes mel-

- litus in Korea. *Korean J Intern Med* 2016;31:845-50.
8. Geldmacher DS, Whitehouse PJ. Evaluation of dementia. *N Engl J Med* 1996;335:330-6.
  9. Kimm H, Lee PH, Shin YJ, Park KS, Jo J, Lee Y, et al. Mid-life and late-life vascular risk factors and dementia in Korean men and women. *Arch Gerontol Geriatr* 2011;52:e117-22.
  10. Lyu F, Wu D, Wei C, Wu A. Vascular cognitive impairment and dementia in type 2 diabetes mellitus: an overview. *Life Sci* 2020;254:117771.
  11. Ott A, Stolk RP, van Harskamp F, Pols HA, Hofman A, Breteler MM. Diabetes mellitus and the risk of dementia: The Rotterdam Study. *Neurology* 1999;53:1937-42.
  12. Chatterjee S, Peters SA, Woodward M, Mejia Arango S, Batty GD, Beckett N, et al. Type 2 diabetes as a risk factor for dementia in women compared with men: a pooled analysis of 2.3 million people comprising more than 100,000 cases of dementia. *Diabetes Care* 2016;39:300-7.
  13. Celis-Morales CA, Franzén S, Eeg-Olofsson K, Nauck E, Svensson AM, Gudbjornsdottir S, et al. Type 2 diabetes, glycemic control, and their association with dementia and its major subtypes: findings from the Swedish National Diabetes Register. *Diabetes Care* 2022;45:634-41.
  14. Haroon NN, Austin PC, Shah BR, Wu J, Gill SS, Booth GL. Risk of dementia in seniors with newly diagnosed diabetes: a population-based study. *Diabetes Care* 2015;38:1868-75.
  15. Biessels GJ, Strachan MW, Visseren FL, Kappelle LJ, Whitmer RA. Dementia and cognitive decline in type 2 diabetes and prediabetic stages: towards targeted interventions. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2014;2:246-55.
  16. Smolina K, Wotton CJ, Goldacre MJ. Risk of dementia in patients hospitalised with type 1 and type 2 diabetes in England, 1998-2011: a retrospective national record linkage cohort study. *Diabetologia* 2015;58:942-50.
  17. Whitmer RA, Biessels GJ, Quesenberry Jr CP, Liu JY, Karter AJ, Beeri M. Type 1 diabetes and risk of dementia in late life: the Kaiser diabetes and cognitive aging study. *Alzheimers Dement* 2015;11(7S Pt 3):132-3.
  18. Jacobson AM, Ryan CM, Cleary PA, Waberski BH, Weinger K, Musen G, et al. Biomedical risk factors for decreased cognitive functioning in type 1 diabetes: an 18 year follow-up of the Diabetes Control and Complications Trial (DCCT) cohort. *Diabetologia* 2011;54:245-55.
  19. Jacobson AM, Ryan CM, Braffett BH, Gubitosi-Klug RA, Lorenzi GM, Luchsinger JA, et al. Cognitive performance declines in older adults with type 1 diabetes: results from 32 years of follow-up in the DCCT and EDIC Study. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2021;9:436-45.
  20. Launer LJ, Miller ME, Williamson JD, Lazar RM, Gerstein HC, Murray AM, et al.; ACCORD MIND investigators. Effects of intensive glucose lowering on brain structure and function in people with type 2 diabetes (ACCORD MIND): a randomised open-label substudy. *Lancet Neurol* 2011;10:969-77.
  21. Tuligenga RH. Intensive glycaemic control and cognitive decline in patients with type 2 diabetes: a meta-analysis. *Endocr Connect* 2015;4:R16-24.
  22. Leys D, Hénon H, Mackowiak-Cordoliani MA, Pasquier F. Poststroke dementia. *Lancet Neurol* 2005;4:752-9.
  23. Derakhshan F, Toth C. Insulin and the brain. *Curr Diabetes Rev* 2013;9:102-16.
  24. Arnold SE, Arvanitakis Z, Macauley-Rambach SL, Koenig AM, Wang HY, Ahima RS, et al. Brain insulin resistance in type 2 diabetes and Alzheimer disease: concepts and conundrums. *Nat Rev Neurol* 2018;14:168-81.
  25. Burillo J, Marqués P, Jiménez B, González-Blanco C, Benito M, Guillén C. Insulin resistance and diabetes mellitus in Alzheimer's disease. *Cells* 2021;10:1236.
  26. Tumminia A, Vinciguerra F, Parisi M, Frittitta L. Type 2

- diabetes mellitus and Alzheimer's disease: role of insulin signalling and therapeutic implications. *Int J Mol Sci* 2018;19:3306.
27. de la Monte SM, Wands JR. Alzheimer's disease is type 3 diabetes-evidence reviewed. *J Diabetes Sci Technol* 2008; 2:1101-13.
28. Rivera EJ, Goldin A, Fulmer N, Tavares R, Wands JR, de la Monte SM. Insulin and insulin-like growth factor expression and function deteriorate with progression of Alzheimer's disease: link to brain reductions in acetylcholine. *J Alzheimers Dis* 2005;8:247-68.
29. Moreira PI. Alzheimer's disease and diabetes: an integrative view of the role of mitochondria, oxidative stress, and insulin. *J Alzheimers Dis* 2012;30 Suppl 2:S199-215.
30. Spauwen PJ, van Eupen MG, Köhler S, Stehouwer CD, Verhey FR, van der Kallen CJ, et al. Associations of advanced glycation end-products with cognitive functions in individuals with and without type 2 diabetes: the Maas-tricht study. *J Clin Endocrinol Metab* 2015;100:951-60.
31. Ly H, Despa F. Diabetes-related amylin dyshomeostasis: a contributing factor to cerebrovascular pathology and dementia. *J Lipid Atheroscler* 2019;8:144-51.
32. Cline EN, Bicca MA, Viola KL, Klein WL. The amyloid- $\beta$  oligomer hypothesis: beginning of the third decade. *J Alzheimers Dis* 2018;64(S1):S567-610.
33. Ferreira ST, Clarke JR, Bomfim TR, De Felice FG. Inflammation, defective insulin signaling, and neuronal dysfunction in Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement* 2014; 10(1 Suppl):S76-83.
34. van Sloten TT, Sedaghat S, Carnethon MR, Launer LJ, Stehouwer CDA. Cerebral microvascular complications of type 2 diabetes: stroke, cognitive dysfunction, and depression. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2020;8:325-36.
35. Tamaki C, Ohtsuki S, Terasaki T. Insulin facilitates the hepatic clearance of plasma amyloid beta-peptide (1 40) by intracellular translocation of low-density lipoprotein receptor-related protein 1 (LRP-1) to the plasma membrane in hepatocytes. *Mol Pharmacol* 2007;72:850-5.
36. Sheen YJ, Sheu WH. Association between hypoglycemia and dementia in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Res Clin Pract* 2016;116:279-87.
37. Exalto LG, Biessels GJ, Karter AJ, Huang ES, Katon WJ, Minkoff JR, et al. Risk score for prediction of 10 year dementia risk in individuals with type 2 diabetes: a cohort study. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2013;1:183-90.
38. Biessels GJ, Whitmer RA. Cognitive dysfunction in diabetes: how to implement emerging guidelines. *Diabetologia* 2020;63:3-9.
39. Chin SO, Rhee SY, Chon S, Baik SH, Park Y, Nam MS, et al. Hypoglycemia is associated with dementia in elderly patients with type 2 diabetes mellitus: an analysis based on the Korea National Diabetes Program Cohort. *Diabetes Res Clin Pract* 2016;122:54-61.
40. Koekkoek PS, Kappelle LJ, van den Berg E, Rutten GE, Biessels GJ. Cognitive function in patients with diabetes mellitus: guidance for daily care. *Lancet Neurol* 2015;14: 329-40.
41. Yang Y, Zhao JJ, Yu XF. Expert consensus on cognitive dysfunction in diabetes. *Curr Med Sci* 2022;42:286-303.
42. Moran C, Than S, Callisaya M, Beare R, Srikanth V. New horizons-cognitive dysfunction associated with type 2 diabetes. *J Clin Endocrinol Metab* 2022;107:929-42.
43. Biessels GJ, Despa F. Cognitive decline and dementia in diabetes mellitus: mechanisms and clinical implications. *Nat Rev Endocrinol* 2018;14:591-604.
44. Biessels GJ, Nobili F, Teunissen CE, Simó R, Scheltens P. Understanding multifactorial brain changes in type 2 diabetes: a biomarker perspective. *Lancet Neurol* 2020;19: 699-710.
45. Korean Diabetes Association. Clinical practice guidelines



- for diabetes. Available from: <http://kdaguideline.com/> (updated 2021 Dec 1).
46. American Diabetes Association Professional Practice Committee, Draznin B, Aroda VR, Bakris G, Benson G, Brown FM, et al. 13. Older adults: Standards of Medical Care in Diabetes-2022. *Diabetes Care* 2022;45(Suppl 1): S195-207.
  47. LeRoith D, Biessels GJ, Braithwaite SS, Casanueva FF, Draznin B, Halter JB, et al. Treatment of diabetes in older adults: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2019;104:1520-74.
  48. Muñoz-Jiménez M, Zaarkti A, García-Arnés JA, García-Casares N. Antidiabetic drugs in Alzheimer's disease and mild cognitive impairment: a systematic review. *Dement Geriatr Cogn Disord* 2020;49:423-34.
  49. Chen Q, Cao T, Li N, Zeng C, Zhang S, Wu X, et al. Repurposing of anti-diabetic agents as a new opportunity to alleviate cognitive impairment in neurodegenerative and neuropsychiatric disorders. *Front Pharmacol* 2021;12: 667874.
  50. Michailidis M, Tata DA, Moraitou D, Kavvadas D, Karachrysafi S, Papamitsou T, et al. Antidiabetic drugs in the treatment of Alzheimer's disease. *Int J Mol Sci* 2022;23: 4641.
  51. Benedict C, Frey WH 2nd, Schiöth HB, Schultes B, Born J, Hallschmid M. Intranasal insulin as a therapeutic option in the treatment of cognitive impairments. *Exp Gerontol* 2011;46:112-5.
  52. Risner ME, Saunders AM, Altman JF, Ormandy GC, Craft S, Foley IM, et al.; Rosiglitazone in Alzheimer's Disease Study Group. Efficacy of rosiglitazone in a genetically defined population with mild-to-moderate Alzheimer's disease. *Pharmacogenomics J* 2006;6:246-54.
  53. Grieco M, Giorgi A, Gentile MC, d'Erme M, Morano S, Maras B, et al. Glucagon-like peptide-1: a focus on neurodegenerative diseases. *Front Neurosci* 2019;13:1112.
  54. Li Y, Li L, Hölscher C. Incretin-based therapy for type 2 diabetes mellitus is promising for treating neurodegenerative diseases. *Rev Neurosci* 2016;27:689-711.
  55. Hölscher C. Novel dual GLP-1/GIP receptor agonists show neuroprotective effects in Alzheimer's and Parkinson's disease models. *Neuropharmacology* 2018;136(Pt B):251-9.
  56. Sim AY, Barua S, Kim JY, Lee YH, Lee JE. Role of DPP-4 and SGLT2 inhibitors connected to Alzheimer disease in type 2 diabetes mellitus. *Front Neurosci* 2021;15:708547.
  57. Kim YG, Jeon JY, Kim HJ, Kim DJ, Lee KW, Moon SY, et al. Risk of dementia in older patients with type 2 diabetes on dipeptidyl-peptidase IV inhibitors versus sulfonylureas: a real-world population-based cohort study. *J Clin Med* 2018;8:28. Erratum in: *J Clin Med* 2019;8:389.
  58. Weinstein G, Davis-Plourde KL, Conner S, Himali JJ, Beiser AS, Lee A, et al. Association of metformin, sulfonylurea and insulin use with brain structure and function and risk of dementia and Alzheimer's disease: pooled analysis from 5 cohorts. *PLoS One* 2019;14:e0212293.
  59. Rizzo MR, Di Meo I, Polito R, Auriemma MC, Gambardella A, di Mauro G, et al. Cognitive impairment and type 2 diabetes mellitus: focus of SGLT2 inhibitors treatment. *Pharmacol Res* 2022;176:106062.