

# Diabétesz és demencia – az érme két oldala?

Domboróczki Zsolt dr.<sup>1,2,3</sup>

<sup>1</sup> Szent Lázár Megyei Kórház, Salgótarján

<sup>2</sup> Markhot Ferenc Oktatókórház, Eger

<sup>3</sup> Vasútegészségügyi Szakrendelő, Miskolc

## Kulcsszavak

- demencia
- diabetes mellitus
- időskor
- sérülékenység

## Összefoglalás

A diabetes mellitus és a demencia kapcsolata sokrétű. Közös rizikófaktorai, patogenetikai tényezőik figyelembevételével természetes gyakori társulásuk. Emellett a cukorbetegség mind az Alzheimer-típusú, mind a vaszkuláris demencia kialakulására hajlamosít. A szellemi hanyatlás fokozatosan megnehezíti a mindennapi tevékenységeket, az önálló életvezetést, a diéta, a gyógyszeres és az inzulinterápia kivitelezését. A beteg neurokognitív státusza a kezelési célok és eszközök megválasztásának kulcsfontosságú szempontja. Gyengülésével a terápia szimplifikálása és deintenzifikálása szükséges. A glikémiás és kardiovaszkuláris rizikó hatékony kontrollja, valamint a hipoglikémiamentes anyagcsere-vezetés egyaránt segíti a demencia megelőzését. Ezen túlmenően több olyan antidiabetikummal rendelkezünk, melyek a demencia prevencióját és progressziójának gátlását is szolgálhatják.

## Key words

- dementia
- diabetes mellitus
- elderly
- frailty

## Diabetes and dementia: two sides of the coin?

The relationship between diabetes mellitus and dementia is multifaceted. Taking into account their common risk factors and pathogenetic factors, their frequent association is self-evident. In addition, diabetes predisposes to the development of both Alzheimer type and vascular dementia. Mental decline gradually obstructs daily activities, independent living, and makes implementation of diet, medication, and insulin therapy difficult. The patient's neurocognitive status is a key aspect in the choice of treatment goals and tools. As it weakens, it is necessary to simplify and de-intensify antidiabetic therapy. Effective glycemic and cardiovascular risk

control, as well as hypoglycemia-free metabolic control, both help prevent dementia. In addition, several antidiabetics are available that can serve to prevent dementia and inhibit its progression.

## DIABÉTESZ – DEMENCIA SZINDÉMIA

Az életkor emelkedésével csökken a hasnyálmirigy inzulinsekreációs kapacitása, valamint az inzulinrezisztencia élettani fokozódása észlelhető. Az időskori diabetesz döntő többségében a 2-es típusba tartozik, de egyre több időskori 1-es típusú és egyéb diabeteszformával találkozunk hosszú betegségtartammal. A demencia a magasabb rendű pszichés funkciók (figyelem, memória, alkalmazkodó- és feladatmegoldó képesség) szerzett, komplex zavarmentázatát jelenti. Az említett szellemi képességek csökkenése az idősödés nem elengedhetetlen, de gyakori velejárója. Fokozódása esetén spektruma az enyhe kognitív zavartól a mindennapi tevékenységek elvégzésének károsodásáig és teljes ellátási függőség kialakulásáig terjedhet. Leggyakoribb formái (az összes demenciadiagnózis közel 90%-a) az Alzheimer-kór és a vaszkuláris demencia, mindkettő szoros összefüggést mutat a cukorbetegséggel.

Az élettartam megnyúlásnak és a népesség öregedésének köszönhetően számos krónikus betegség, így a diabetes mellitus és a demencia előfordulása is emelkedik. Mindkét kórkép az időskori szellemi és fizikai hanyatlás vezető okai közé tartozik. A cukorbetegség prevalenciája 70 év felett 25%-hoz, 80 év felett 30%-hoz közelít, ehhez hasonlóan a demencia 80 év felett minden 3. embert érint.<sup>1,2</sup> Nagy az esélye a két kórkép együttes jelentkezésének, nem pusztán a véletlenszerű koincidencia, hanem

a közös rizikótényezők és patogenetikai láncszemek miatt. Hazánkban a 18 év feletti népesség körében 10%-ra becsüljük a cukorbetegség és 7%-ra a demencia gyakoriságát, erőteljes korfüggő emelkedéssel.<sup>3</sup> Az előrejelzések alapján további prevalencianövekedésre számíthatunk. Az 1-es típusú diabetesz 5-7%-ban, a 2-es típusú diabetesz 40-50%-ban öröklődik, a demencia azonban jellemzően sporadikusan jelentkezik.

## KÖZÖS RIZIKÓTÉNYEZŐK ÉS PATOGENETIKAI LÁNCSEMEK

A diabetes mellitus és a demencia kapcsolata összetett. Közös rizikófaktorai az életkor emelkedése, az elhízás, a hiperlipidémia és a hipertónia. Ezek társulása a cukorbetegség, valamint az ahhoz kapcsolódó érrendszeri szövődmények magas kockázatát hordozza mind a makro-, mind a mikrovaszkulátúra tekintetében. A stroke kockázata cukorbetegség esetén 2-3-szoros a nem diabeteszes populációval összehasonlítva. A diszglykémia által kiváltott oxidatív stressz, AGE-produktumok képződése, alternatív anyagcsereutak valamennyi diabeteszes szövődmény kialakulásában szerepet játszanak. A hiper- és hipoglikémia egyaránt önálló vaszkuláris rizikófaktor. A felsorolt tényezők nem csak az erek károsodásán keresztül, de közvetlenül is károsítják az idegsejteket és növelik a demencia

1. táblázat. A diabetes mellitus és a demencia összefüggései

| A diabetesz hatása a központi idegrendszerre                                | A demencia hatása a cukorbeteg életére, kezelésére                                    |
|-----------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------|
| Hiperglikémia → központi és perifériás neuronkárosodás                      | Gyengülő diéta → anyagcsereeromlás                                                    |
| Hiperglikémia → makro- és mikroangiopátia                                   | Csökkenő fizikai aktivitás → anyagcsereeromlás                                        |
| Hipoglikémia → neuronkárosodás, iszkémiás keringészavar, szellemi hanyatlás | Pontatlan gyógyszer- és inzulinhasználat → vércukor-ingadozás, hipo- és hiperglikémia |
| Testi és szellemi hanyatlás, sérülékenység, multimorbiditás                 | Az önállóság elvesztése, ellátásfüggőség, izoláció                                    |
| Szorongásos zavar és/vagy hangulatzavar kialakulása                         | Romló együttműködés, nehezített kezelés és gondozás                                   |

kockázatát. Nő a vaszkuláris demencia valószínűsége, de az Alzheimer-kór kialakulására is hajlamosítanak.<sup>4</sup> Megfigyelések támasztják alá a központi idegrendszeri inzulin-jelátvitel károsodását Alzheimer-demenciában szenvedő betegeknél, emiatt egyes szerzők 3-as típusú diabéteszként emlegetik. Az Alzheimer-kór esetén megjelenő idegrendszeri eltérések (neurofibrillum-degeneráció, a tau fehérje hiperfoszforilációja és felhalmozódása, béta-amiloid-plakkok) egyik lehetséges magyarázata a központi idegrendszeri inzulinrezisztencia.<sup>5</sup> A hipoglikémia a szimpatoadrenális tengely aktiválódása és a neuroglipopénia révén okoz idegrendszeri működészavart, majd idegsejt-károsodást. Emellett az alacsony vércukor miatti roszszullétek a beteg sérülékenységéhez vezetnek, a mozgás beszűkülése, az immobil-szindróma tovább növeli a kognitív hanyatlás esélyét. Az 1. táblázat a diabétesz és a demencia összefüggéseit foglalja össze.

### A SZELLEMI HANYATLÁS SOKRÉTÚ HATÁSA A CUKORBETEG ANYAGCSERÉJÉRE, ÉLETÉRE ÉS KEZELÉSÉRE

Az enyhe kognitív károsodástól a súlyos demencia felé haladva a szellemi hanyatlás fokozódó mértékben akadályozza a beteg mindennapi tevékenységeit, befolyásolja közvetve társbetegségeit és anyagcseréjét.<sup>6</sup> A figyelem, a memória gyengülése megnehezíti a páciens életvitelét, a mindennapi teendők elvégzését, a problémák megoldását. Eleinte ez pontatlanságokhoz, majd komolyabb tévedésekhez vezet, végül a beteg elveszíti az önálló életvitel képességét. A diabétesz vonatkozásában a folyamat a diéta elégtelenségét, a fizikai aktivitás beszűkülését,

a gyógyszeres és inzulinterápia pontatlanságát, hatástalanságát eredményezi. A páciens anyagcseréje romlik, aminek következménye a rövid és hosszú távú szövőd-mények, valamint a hospitalizáció fokozott kockázata. A vércukor-ingadozások, nehezen megmagyarázható emelkedések, szaporodó hipoglikémiák a deméntálódás jelei lehetnek. Pontatlanná válik a vércukor-önellenőrzés és -dokumentálás, sok esetben megszűnik az információ-gyűjtés és -átadás. Összességében romlik a beteg terápiás adherenciája, együttműködése. Egyre ritkábbá válnak, elmaradnak a vizitek, konzultációk. Az előrehaladott demencia következtében az orvos-beteg kapcsolat teljesen megszűnhet, a páciens szellemileg és fizikailag is alkalmatlanná válik a cukorbeteg-gondozás hagyományos formáira, alternatív megoldást igényel.

Az ellátóktól való függőség kialakulása a mindennapi tevékenységek, vásárlás, fizikai aktivitás mellett az alapvető szükségletekre, táplálkozásra, kezelésre is kiterjedhet. A szellemi hanyatlás nem eredményez szükségszerű szomatikus leépülést, de a fizikai képességek beszűkülnek és csökken a motiváció. A beteg egyre kevesebbet mozog, ami nem csak az anyagcserekontroll romlását, de az izom- és csonttömeg, valamint az izomerő gyengülését is maga után vonja, végeredményben a beteg esendővé, sérülékennyé válik. Számos esetben hangulatzavar is kialakul, ami tovább nehezíti az együttműködést.

Amennyiben a páciens állapota romlik, várható élet-tartama rövidül, indokolt a terápiás célok és eszközök felülvizsgálata. Ilyenkor csökken a glikémiás kontroll hatékonyságának jelentősége, és egyre inkább előtérbe kerül a kezelés biztonsága és egyszerűsége (szükség esetén deintenzifikálás és szimplifikálás).<sup>7,8</sup> Kulcsfontosságú a mellékhatások, elsősorban a hipoglikémia kockázatának

2. táblázat. Antidiabetikumok, melyekkel kapcsolatban rendelkezünk a központi idegrendszeri hatással kapcsolatos adatokkal

| Antidiabetikum                                     | Központi idegrendszeri hatások és előnyök                                |
|----------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------|
| Metformin                                          | stroke-megelőzés, neuroprotekción                                        |
| DPP-4-gátló (szitagliptin)                         | neuroprotekción                                                          |
| SGLT-2-gátló (dapagliflozin, empagliflozin)        | haemorrhagiás stroke megelőzése, rizikófaktor-moduláció, neuroprotekción |
| GLP-1-analóg (dulaglutid, liraglutid, szemaglutid) | stroke-megelőzés, rizikófaktor-moduláció, neuroprotekción                |
| Pioglitazon                                        | iszkémiás stroke megelőzése                                              |

a minimalizálása. Előnyt élveznek a nem hipoglikemizáló antidiabetikumok (metformin, DPP-4-gátlók, SGLT-2-gátlók, GLP-1-agonisták), inzulinterápia indikációja esetén a második generációs inzulinanalóg-készítmények (degludek, glargin U300), heti egyszer adható icodec inzulin. A célszervvédelmet is biztosító, a cukorbetegség lefolyását módosító antidiabetikumok előnyei időskorban is bizonyítottak, ennek kihasználásához azonban a beteg jó várható életkilátásai szükségesek. A 2. táblázat az antidiabetikumok központi idegrendszeri hatásait foglalja össze a rendelkezésre álló adatok alapján.

## ANTIDIABETIKUMOK ÉS STROKE-MEGELŐZÉS

Az antidiabetikumok fejlesztése az elmúlt években a glikémias hatékonyságon túli előnyöket felmutató hatóanyagokkal bővítette a gyógyszer palettát. A hatékonysági, biztonságossági és kardiovaszkuláris kimeneti vizsgálatok tanúságai szerint e szerek alkalmasak a célszerv védelmére, a vaszkuláris, renális szövődmények megelőzésére, így a központi idegrendszer védelmére is.

Az eredmények a United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS) tanulmányig nyúlnak vissza, mely a metformin előnyét bizonyította a makrovaszkuláris szövődmények, köztük a stroke megelőzés szempontjából.<sup>9</sup> A pioglitazon a PROactive vizsgálatban mérsékelte az ismételt stroke rizikóját.<sup>10</sup> További áttörést az SGLT-2-gátlókkal és GLP-1-analógokkal végzett tanulmányok hoztak. A 3-pontos MACE (major adverz kardiovaszkuláris esemény) végpontok között a nem fatális infarktus és a kardiovaszkuláris halálozás mellett a nem halálos stroke szerepelt. A liraglutid a LEADER, a szemaglutid a SUSTAIN-6 és PIONEER-6, a dulaglutid pedig a DECLARE vizsgálatban igazolta placeboval összevetve cerebrovaszkuláris védő hatást. A GLP-1-analógokkal végzett tanulmányok metaanalízise is megerősítette az iszkémiás stroke elleni védelmet.<sup>11</sup> Az SGLT-2-gátlók vitathatatlan érrendszeri előnyeik dacára csak a haemorrhagiás stroke megelőzése szempontjából szolgáltattak cerebrovaszkuláris evidenciát.<sup>12</sup> Mindezen bizonyítékok az érrendszer védelméről szólnak, adódik a kérdés, hogy a direkt és indirekt ér protekció mellett neuroprotektív effektusra számíthatunk-e valamely antidiabetikum hatóanyag, illetve

csoport segítségével, vagyis közreműködhetnek-e a demencia elleni védelemben.

## ANTIDIABETIKUMOK ÉS DEMENCIAPREVENCIÓ

A demencia gyógyszeres terápiájában áttörő hatékonyságú, a betegségelfolyást módosító szerek nem állnak rendelkezésre. Mivel az eredmények korlátozottak, természetes az igény új hatásmechanizmusú szerekre. Az elmúlt évek eredményei alapján felmerült, hogy több olyan antidiabetikummal rendelkezünk, mely segíthet a kognitív hanyatlás megelőzésében, kezelésében. A fentebb részletezett eredmények alapján a hatásmechanizmus lehet vaszkuláris védelem, a rizikófaktorok (testsúly, anyagcsere) modulációja vagy direkt neuroprotekción is. *Tang* és munkatársainak obszervációs vizsgálatokat felölelő metaanalízise szerint az új típusú antidiabetikumok (DPP-4-gátlók, GLP-1-analógok, SGLT-2-gátlók) a demencia csökkent kockázatát eredményezik az adott hatóanyagcsoportot nem használókkal összehasonlítva.<sup>13</sup>

Ugyanakkor több vizsgálat adatai szólnak amellett, hogy a metformin is csökkenti a szellemi hanyatlás veszélyét. *Ji* és munkacsoportja újonnan diagnosztizált 2-es típusú diabéteszes betegek 5 éves utánkövetése során a kis dózisú metformint védő hatásának találta a demencia megelőzése szempontjából.<sup>14</sup> Ugyancsak távol-keleti szerzők retrospektív kohorszvizsgálatában a metformin közel 30%-kal mérsékelte a demenciarizikót, az idő előrehaladtával fokozódó mértékben.<sup>15</sup> *Campbell* szisztematikus áttekintése, 13 randomizált kontrollált tanulmány metaanalízise szerint a metformin 24%-kal csökkentette az Alzheimer-típusú és 45%-kal az összes demencia kockázatát.<sup>16</sup> A pioglitazon vonatkozásában szekunder prevenciós eredmények állnak rendelkezésre. Koreai szerzők közleménye szerint az előzményben szereplő iszkémiás stroke, koronárisbetegség esetén a pioglitazon 16%-kal csökkentette a demencia esélyét.<sup>17</sup>

Az SGLT-2-gátlók a központi idegrendszeri SGLT-2-receptorokon keresztül gátolhatják az oxidatív stresszt, neuroinflammációt, javíthatják a mitokondriumműködést, a neuronplaszticitást. A védelemben szerepet játszhat a vaszkuláris rizikófaktorok kontrollja. *Siao* és munkatársai kohorszvizsgálatában propensity score

matching segítségével kétszer 103 ezer beteg eredményeit hasonlították össze. Az SGLT-2-gátlót szedő pácienseknél az új keletű demencia kockázata 11%-kal csökkent az SGLT-2-gátlót nem szedő beteghez képest.<sup>18</sup> Hasonló beteglétszámmal végzett retrospektív kohorszvizsgálatban 66 év feletti betegpopulációnál demenciakockázat 20%-os csökkenése mutatkozott az SGLT-2-gátlót szedők javára a DPP-4-gátlót használókhoz képest. Érdekesség, hogy a dapagliflozin és az empagliflozin hatékonynak bizonyult, a kanagliflozin védő hatása nem igazolódott.<sup>12</sup>

A legígéretesebb eredmények az inkretintengelyen ható szerekkel kapcsolatban állnak rendelkezésre. Megfigyelések szerint a DPP-4-gátlás javítja az agyi inzulinreceptorok működését. A szitagliptin növelte az agyi inzulinérzékenységet, serkentette a hippocampus neurogenesisét, csökkentette az oxidatív stresszt.<sup>19</sup> Idős, 2-es típusú cukorbetegek fél éves szitagliptinkezelése metforminnal és inzulinnal összehasonlítva javította a betegek kognitív teljesítményét.<sup>20</sup> Kim és munkatársai megfigyelése szerint a DPP-4-gátlók a szulfonilureakezeléssel összehasonlítva 36%-kal csökkentették a demenciakockázatot. Meglepő módon a csökkenés az Alzheimer-kór vonatkozásában igazolódott, a vaszkuláris demencia tekintetében nem.<sup>21</sup>

A GLP-1-analógok a neurodegeneratív betegségek intenzíven kutatott, új terápiás lehetőségét képviselik. Inzulinszekretagóg hatásukon túl csökkentik az oxidatív stresszt, az inflammatorikus citokinek produkcióját és a vér-agy gáton átjutva mérséklék a kóros proteindepozíciót.<sup>22</sup> Dán szerzők 3 randomizált kontrollált vizsgálat és egy több mint 120 ezer beteg adatait felölelő regiszter adatait tekintették át. A demencia incidenciája az előbbi esetén 53%-kal, az utóbbinál 11%-kal csökkent GLP-1-analóg használata esetén.<sup>23</sup> A liraglutid preklinikai kísérletek során ígéretesnek bizonyult az Alzheimer-kór patológiai eltéréseinek megelőzésében. A közelmúltban közzétett, az Egyesült Államokból származó klinikai eredmények szerint 70 év feletti betegeknek a szitagliptinnel összehasonlítva csökkentette az Alzheimer-dementia kialakulásának esélyét.<sup>24,25</sup> A dulaglutid a REWIND kardiovaszkuláris kimeneti vizsgálat post hoc elemzése során mutatott demenciamegelőző hatékonyságot.<sup>26</sup> Végül hasonló elemzés után a szubkután szemaglutiddal végzett SUSTAIN-6 és az orális szemaglutiddal zajlott PIONEER-6 vizsgálat adatai utaltak a szellemi hanyatlás lassítására

a placebóval összehasonlítva.<sup>27</sup> A közeljövőben további eredmények közzélése várható, enyhítve az idős, hanyatló állapotú betegek vonatkozó evidenciák hiányát.

## KÖVETKEZTETÉSEK

A sokszínű és népes idős cukorbeteg-populáció személyre szabott célokat és eszközöket igényel. A preventív szemlélet alapvetően az anyagcsere-rendezést, a testsúlykontrollt és a vaszkuláris rizikófaktorok átfogó javítását, valamint az életkor előrehaladásával a szellemi és fizikai hanyatlás megelőzését is jelenti. A célszervvédelem az érrendszeren túl valamennyi, a diszglykémia miatt károsodó szerv, köztük az idegrendszer védelmét magában foglalja. A kardiovaszkuláris rizikóstatusz, valamint a keringési rendszer és a központi idegrendszer állapotának felmérése a diabetesz gondozás fontos része. Az érrendszeri szövődmények prevenciója a vaszkuláris demencia megelőzését is segíti. A metformin, az SGLT-2-gátlók, a DPP-4-inhibitorok és a GLP-1-analóg vegyületek antihyperglykémias, de nem hipoglikemizáló effektusa és a rizikófaktorokra kifejtett pozitív hatása a központi idegrendszer védelmében is hasznosak. Számos megfigyelés utal arra, hogy több antidiabetikum rendelkezik direkt központi idegrendszeri hatásokkal, melyek neuroprotektív előnyt biztosíthatnak. Az inkretintengely nem csak az enteroinzuláris kapcsolatot biztosítja, idegrendszeri funkciókkal is rendelkezik. Ennek köszönhetően a DPP-4-gátlók és GLP-1-analógok egyes képviselői szerepet kaphatnak különböző neurodegeneratív betegségek megelőzésében.

## A LEGFONTOSABB GONDOLATOK

A diabetes mellitus az Alzheimer-típusú és a vaszkuláris demencia gyakori, fontos rizikófaktor.

Szellemi hanyatlás esetén figyelmeztető jel a cukorbeteg anyagcseréjének romlása, a vizitek elmaradása.

A kezelés céltartományainak és eszközeinek kiválasztásánál alapvető szempont a páciens neurokognitív státusza.

A metformin, SGLT-2-gátló, DPP-4-gátló és GLP-1-analóg antidiabetikumok az idegrendszer direkt és indirekt védelmében is segíthetnek.

## RÖVIDÍTÉSEK JEGYZÉKE

DPP-4: dipeptidil-peptidáz-4; GLP-1: glukagonszerű peptid-1; SGLT-2: nátrium-glükóz transzporter 2 (sodium/glucose cotransporter 2)

## IRODALOMJEGYZÉK

1. IDF Diabetes Atlas 10th edition. International Diabetes Federation, 2021. <https://diabetesatlas.org/atlas/tenth-edition>
2. Dementia. Fact sheet. [Internet] World Health Organisation, Geneva, Switzerland, 2023. 03. 15. (megtekintve: 2022. 04. 13) <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/dementia>
3. Balázs N, Ajtay A, Oberfrank F, et al.: Dementia epidemiology in Hungary based on data from neurological and psychiatric specialty services. *Sci Rep* 2021; 11(1): 10333. doi:10.1038/s41598-021-89179-3
4. Roberts RO, Knopman DS, Przybelski SA, et al.: Association of type 2 diabetes with brain atrophy and cognitive impairment. *Neurology* 2014; 82 (13): 1132-1141. doi:10.1212/WNL.0000000000000269
5. Hu Z, Jiao R, Wang P, et al.: Shared causal paths underlying Alzheimer's dementia and type 2 diabetes. *Sci Rep* 2020; 10(1): 4107. doi:10.1038/s41598-020-60682-3
6. Tomlin A, Sinclair A: The influence of cognition on self-management of type 2 diabetes in older people. *Psychol Res Behav Manag* 2016; 9: 7-20. doi:10.2147/PRBM.S36238
7. ElSayed NA, Aleppo G, Aroda VR, et al.; American Diabetes Association: 13. Older adults: standards of care in diabetes – 2023. *Diabetes Care* 2023; 46(Supplement\_1): S216-S229. doi:10.2337/dc23-S013
8. Sinclair A, Morley JE, Rodriguez-Manas L, et al.: Diabetes mellitus in older people: position statement on behalf of the International Association of Gerontology and Geriatrics (IAGG), the European Diabetes Working Party for Older People (EDWPOP) and the International Task Force of Experts in Diabetes. *J Am Med Dir Assoc* 2012; 13(6): 497-502. doi:10.1016/j.jamda.2012.04.012
9. King P, Peacock I, Donnelly R: The UK prospective diabetes study (UKPDS): clinical and therapeutic implications for type 2 diabetes. *Br J Clin Pharmacol* 1999; 48(5): 643-648. doi:10.1046/j.1365-2125.1999.00092.x
10. Wilcox R, Bousser MG, Betteridge DJ, et al., PROactive Investigators: Effects of pioglitazone in patients with type 2 diabetes with or without previous stroke: results from PROactive (PROspective pioglitazone Clinical Trial In macroVascular Events 04). *Stroke* 2007; 38(3): 865-873. doi:10.1161/01.STR.0000257974.06317.49
11. Wei J, Yang B, Wang R, et al.: Risk of stroke and retinopathy during GLP-1 receptor agonist cardiovascular outcome trials: An eight RCTs meta-analysis. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2022; 13: 1007980. doi:10.3389/fendo.2022.1007980
12. Tsai WH, Chuang SM, Liu SC, et al.: Effects of SGLT-2 inhibitors on stroke and its subtypes in patients with type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Sci Rep* 2021; 11: 15364. doi:10.1038/s41598-021-94945-4
13. Tang H, Shao H, Shaaban CE, et al.: Newer glucose-lowering drugs and risk of dementia: A systematic review and meta-analysis of observational studies. *J Am Geriatr Soc* 2023; 71(7): 2096-2106. doi:10.1111/jgs.18306
14. Ji S, Zhao X, Zhu R, et al.: Metformin and the risk of dementia based on an analysis of 396,332 participants. *Ther Adv Chronic Dis* 2022; 13: 20406223221109454. doi:10.1177/20406223221109454
15. Chin-Hsiao T: Metformin and the risk of dementia in type 2 diabetes patients. *Aging Dis* 2019; 10(1): 37-48. doi:10.14336/AD.2017.1202
16. Campbell JM, Stephenson MD, de Courten B, et al.: Metformin use associated with reduced risk of dementia in patients with diabetes: A systematic review and meta-analysis. *J Alzheimers Dis* 2018; 65(4): 1225-1236. doi:10.3233/JAD-180263
17. Ha J, Choi DW, Kim KJ, et al.: Pioglitazone use and reduced risk of dementia in patients with diabetes mellitus with a history of ischemic stroke. *Neurology* 2023; 100(17): e1799-e1811. doi:10.1212/WNL.00000000000207069
18. Siao WZ, Lin TK, Huang JY, et al.: The association between sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors and incident dementia: A nationwide population-based longitudinal cohort study. *Diab Vasc Dis Res* 2022; 19(3): 14791641221098168. doi:10.1177/14791641221098168
19. Wiciński M, Wódkiewicz E, Ślupski M, et al.: Neuroprotective activity of sitagliptin via reduction of neuroinflammation beyond the incretin effect: Focus on Alzheimer's disease. *Biomed Res Int* 2018; 2018: 6091014. doi:10.1155/2018/6091014
20. Isik AT, Soysal P, Yay A, et al.: The effects of sitagliptin, a DPP-4 inhibitor, on cognitive functions in elderly diabetic patients with or without Alzheimer's disease. *Diabetes Res Clin Pract* 2017; 123: 192-198. doi:10.1016/j.diabres.2016.12.010
21. Kim YG, Jeon JY, Kim HJ, et al.: Risk of dementia in older patients with type 2 diabetes on dipeptidyl-peptidase iv inhibitors vs. sulfonylureas: A real-world population-based cohort study. *J Clin Med* 2018; 8(1): 28. doi:10.3390/jcm8010028. Correction in: *J Clin Med* 2019; 8(3): 389. doi:10.3390/jcm8030389
22. Mehan S, Bhalla S, Siddiqui EM, et al.: Potential roles of glucagon-like peptide-1 and its analogues in dementia targeting impaired insulin secretion and neurodegeneration. *Degener Neurol Neuromuscul Dis* 2022; 12: 31-59. doi:10.2147/DNND.S247153
23. Nørgaard CH, Friedrich S, Hansen CT, et al.: Treatment with glucagon-like peptide-1 receptor agonists and incidence of dementia: Data from pooled double-blind randomized controlled trials and nationwide disease and prescription registers. *Alzheimers Dement (N Y)* 2022; 8: e12268. doi:10.1002/trc2.12268
24. Vargas-Soria M, Carranza-Naval MJ, Del Marco A, et al.: Role of liraglutide in Alzheimer's disease pathology. *Alzheimers Res Ther* 2021; 13: 112. doi:10.1186/s13195-021-00853-0
25. Wang T, Buse JB, Pate V, et al.: Liraglutide as a potential drug repurposing candidate for alzheimer's disease and related dementia – Real-world evidence. *Diabetes* 2023; 72(Supplement\_1): 1802-PUB. doi:10.2337/db23-1802-PUB
26. Cukierman-Yaffe T, Gerstein HC, Colhoun HM, et al.: Effect of dulaglutide on cognitive impairment in type 2 diabetes: an exploratory analysis of the REWIND trial. *Lancet Neurol* 2020; 19(7): 582-590. doi:10.1016/S1474-4422(20)30173-3
27. Mahapatra MK, Karuppasamy M, Sahoo BM: Therapeutic potential of semaglutide, a newer glp-1 receptor agonist, in abating obesity, non-alcoholic steatohepatitis and neurodegenerative diseases: A narrative review. *Pharm Res* 2022; 39(6): 1233-1248. doi:10.1007/s11095-022-03302-1