

PERAN NEUROPROTEKTIF *COGNITIVE RESERVE* DALAM MENGHAMBAT PROGRESIVITAS GANGGUAN KOGNITIF TERKAIT DIABETES MELITUS TIPE 2

Herpan Syafii Harahap^{1*}, Yanna Indrayana²

Abstrak

Gangguan kognitif merupakan salah satu komplikasi penting dari diabetes melitus tipe 2. Gangguan kognitif terkait diabetes melitus tipe 2 tersebut memiliki spektrum yang cukup luas, mulai dari gangguan kognitif ringan sampai dengan demensia. Kerentanan penderita diabetes melitus tipe 2 untuk mengalami gangguan kognitif turut ditentukan oleh status *cognitive reserve* dari penderitanya tersebut. *Cognitive reserve* yang baik dari seorang penderita diabetes melitus tipe 2 akan memberikan proteksi penderita tersebut dari terjadinya gangguan kognitif. Komponen-komponen *cognitive reserve*, antara lain pendidikan, pekerjaan, hobi, aktivitas sosial dan fisik memberikan efek proteksi melalui mekanisme *neural reserve* dan *neural compensation* yang mampu menginduksi proses neurogenesis, produksi neurotropik, dan regulasi neurotransmitter. Pemahaman mengenai efek neuroprotektif dari komponen-komponen *cognitive reserve* sangat penting dalam menentukan strategi tatalaksana gangguan kognitif pada pasien diabetes melitus tipe 2, sedemikian rupa sehingga penderitanya masih mampu melakukan aktivitas fungsional sehari-hari dengan baik.

Kata Kunci: diabetes melitus tipe 2, kontrol glikemik, resistensi insulin, *cognitive reserve*, aktivitas fungsional

¹Bagian Neurologi, Fakultas Kedokteran Univeristas Mataram

²Bagian Kardiologi dan Penyakit Vaskuler, Fakultas Kedokteran Univeristas Mataram/RSUD Provinsi NTB

*email: herpanharahap@unram.ac.id

PENDAHULUAN

Dengan semakin baiknya modalitas terapi untuk pasien diabetes melitus tipe 2, maka angka harapan hidup pasien tersebut semakin tinggi. Jumlah populasi pasien diabetes melitus tipe 2 berusia lanjut akan semakin meningkat secara signifikan.¹ Namun demikian, kondisi tersebut juga menyebabkan semakin tingginya masalah kesehatan baru, yaitu semakin meningkatnya angka kejadian penyakit neurodegeneratif yang terkait dengan penyakit diabetes melitus tipe 2 pada populasi pasien diabetes melitus pada kelompok usia tersebut, salah satunya adalah gangguan kognitif.²

Gangguan kognitif terkait diabetes melitus tipe 2 dapat memiliki spektrum yang luas, mulai dari gangguan kognitif ringan sampai dengan kondisi berat yang dikenal dengan demensia.³ Pada tahap yang lebih ringan, umumnya pasien dan/atau keluarganya tidak mengenali gejala penurunan fungsi kognitif tersebut dan pasien masih bisa melakukan aktivitas sehari-hari. Keluhan kognitif yang muncul pada kondisi ini pada umumnya masih dianggap lazim dan tidak berpengaruh secara signifikan terhadap aktivitas sehari-hari. Gangguan kognitif pada tahap ini umumnya hanya dapat diidentifikasi oleh dokter sewaktu pasien datang berobat

untuk kondisi penyakit diabetes melitus yang dideritanya dan bukan karena keluhan kognitif. Gangguan kognitif tersebut secara objektif dapat dibuktikan dengan adanya penurunan hasil tes fungsi kognitif pasien tersebut. Ternyata, sebenarnya pada fase inilah tatalaksana awal gangguan kognitif dapat memberikan luaran klinis yang optimal, yaitu tetap terjaganya kapasitas fungsional sehari-hari pasien tersebut. Tatalaksana terhadap gangguan fungsi kognitif terkait diabetes melitus tipe 2 pada tahap ini dapat memperlambat progresivitasnya menjadi demensia.⁴ Pada tahap yang lebih berat, maka upaya untuk menjaga kapasitas fungsional pasien menjadi sulit dan pasien memiliki kecenderungan untuk memiliki ketergantungan yang tinggi sepanjang hidupnya terhadap anggota keluarga yang mengasuhnya.

Tidak semua pasien diabetes melitus tipe 2 akan mengalami gangguan kognitif. Hal ini dipengaruhi oleh banyak faktor, diantaranya adalah karakteristik demografik (usia, jenis kelamin, dan tingkat pendidikan), karakteristik klinik (durasi penyakit diabetes melitus tipe 2, profil HbA1C, dan pengobatan), dan faktor-faktor risiko vaskuler lain sebagai penyertanya (hipertensi, dislipidemia, obesitas sentral, merokok, dan penyakit jantung koroner).⁵⁻⁷ Bila ditelaah lebih lanjut, ternyata pasien-pasien diabetes melitus tipe 2 yang memiliki karakteristik demografik, klinik, dan faktor-faktor risiko vaskuler yang relatif sama, tidak selalu mengalami gangguan kognitif terkait penyakit diabetes melitus tipe 2 yang dideritanya. Kalaupun pasien-pasien tersebut mengalami gangguan kognitif terkait diabetes melitus tipe 2, derajat gangguan kognitif yang

yang dialami tersebut juga memiliki derajat yang bervariasi. Perbedaan *cognitive reserve* yang dimiliki oleh tiap-tiap pasien, dimana komponen-komponennya meliputi tingkat pendidikan, pekerjaan, hobi (*leisure activity*), aktivitas sosial dan aktivitas fisik, dapat menjelaskan bagaimana fenomena tersebut dapat terjadi.⁸⁻¹¹ Dengan *cognitive reserve* yang baik, maka kondisi patologis di jaringan otak yang mengarah pada proses neurodegeneratif terkait diabetes mellitus tipe 2, baik secara independen maupun melalui interaksinya dengan karakteristik demografik, klinik, dan faktor-faktor risiko vaskuler lainnya dapat dikompensasi oleh populasi neuron, sedemikian rupa sehingga pasien diabetes melitus tipe 2 tersebut masih tetap bisa melakukan aktivitas fungsional sehari-hari dengan baik. Telaah pustaka ini meninjau bagaimana peran *cognitive reserve* dalam memodulasi efek diabetes melitus tipe 2 terhadap gangguan fungsi kognitif yang ditimbulkannya.

EPIDEMIOLOGI GANGGUAN KOGNITIF TERKAIT DIABETES MELITUS TIPE 2

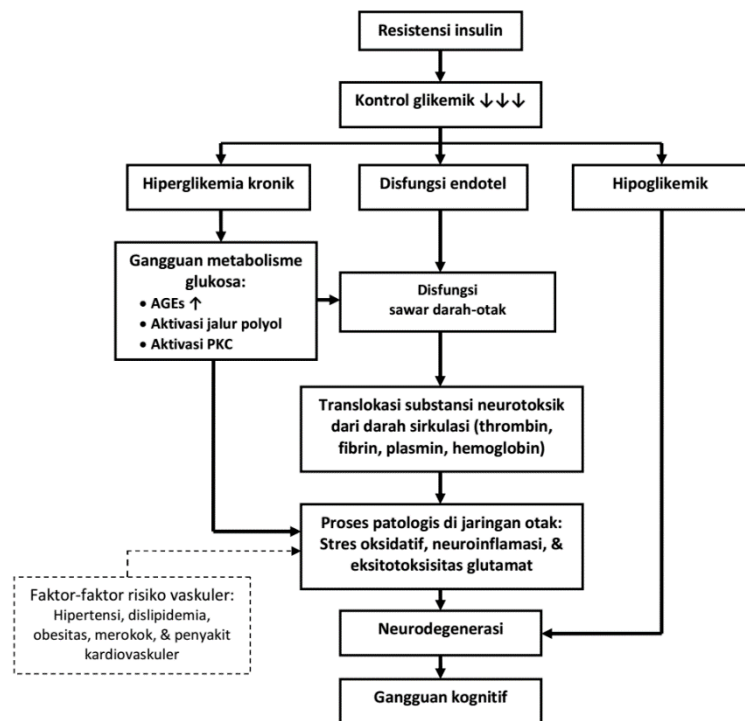
Penyakit diabetes melitus tipe 2 saat ini menjadi masalah kesehatan global. Prevalensi diabetes melitus sendiri saat ini sebesar 8,5% serta 90% diantaranya adalah diabetes mellitus tipe 2.^{12,13} Diperkirakan pada tahun 2040, prevalensinya akan meningkat menjadi sebesar 10,4%.¹⁴ Dengan semakin meningkatnya prevalensi penyakit diabetes melitus, maka angka kejadian komplikasi diabetes melitus juga dapat diprediksi akan semakin meningkat.

Gangguan kognitif merupakan salah satu komplikasi diabetes melitus tipe 2 yang mulai mendapatkan perhatian. Prevalensi secara global dari gangguan kognitif terkait diabetes melitus tipe 2 saat ini masih belum diketahui, namun dari penelitian-penelitian yang dilakukan secara sporadik di berbagai wilayah dari berbagai negara menunjukkan rentang angka prevalensi yang cukup lebar, yaitu 2.2% sampai dengan 20%.^{15,16} Berdasarkan hasil-hasil penelitian yang ada, gangguan pada fungsi eksekutif, memori, dan atensi merupakan bentuk gangguan kognitif terkait diabetes melitus tipe 2 yang paling banyak ditemukan. Perbedaan dalam pemilihan instrumen evaluasi fungsi kognitif, karakteristik demografik dan klinik subjek penelitian, dan metode penelitian yang digunakan turut berperan terhadap lebarnya rentang angka prevalensi gangguan kognitif terkait diabetes melitus tipe 2 tersebut. Tingkat pendidikan merupakan komponen *cognitive reserve* yang secara rutin digunakan sebagai pertimbangan dalam pemilihan subjek penelitian, sedangkan komponen *cognitive reserve* lainnya masih kurang begitu dipertimbangkan untuk tujuan tersebut.

PATOFISIOLOGI DARI GANGGUAN KOGNITIF TERKAIT DIABETES MELITUS TIPE 2

Secara umum, patofisiologi terjadinya gangguan kognitif terkait diabetes melitus tipe 2 melibatkan tiga mekanisme utama, antara lain hiperglikemia kronik, disfungsi endotel

pembuluh darah otak, dan hipoglikemia (Gambar 1). Resistensi insulin, suatu kondisi yang mendasari terjadinya diabetes melitus tipe 2, merupakan penyebab terjadinya abnormalitas *insulin signaling pathway* pada tingkat seluler, baik pada sel endotel pembuluh darah otak, neuron, maupun sel-sel glia.¹⁷ Dengan demikian, kondisi resistensi insulin berperan penting dalam terjadinya gangguan fungsi kognitif terkait diabetes melitus tipe 2 melalui mekanisme hiperglikemia kronik dan disfungsi endotel pembuluh darah.



Gambar 1. Patofisiologi gangguan kognitif terkait diabetes melitus tipe 2. AGEs: *advanced glycation end products*; PKC: *protein kinase C*.

Kondisi hiperglikemia kronik akibat kontrol glikemik yang buruk pada pasien diabetes melitus tipe 2 menyebabkan terjadinya gangguan metabolisme glukosa dan serangkaian proses patologis yang

ditimbulkannya, antara lain peningkatan produksi *advanced glycation end products* (AGEs), aktivasi jalur *polyol*, dan protein kinase, baik di sirkulasi sistemik maupun di jaringan otak.¹⁸ Dampak dari serangkaian proses patologis tersebut pada jaringan otak adalah terjadinya stres oksidatif, neuroinflamasi, dan eksitotoksisitas glutamat. Peningkatan produksi AGEs dan aktivasi jalur *polyol* dan protein kinase C akan menginduksi peningkatan produksi spesies oksigen reaktif dan stres oksidatif. Kondisi stres oksidatif yang tidak terkontrol akan menyebabkan terjadinya kerusakan DNA dan disfungsi mitokondria pada neuron dan sel-sel glia yang pada akhirnya akan menyebabkan terjadinya apoptosis populasi sel-sel tersebut, suatu proses yang mengarah pada kondisi neurodegeneratif.¹⁹ Kondisi stres oksidatif tersebut juga turut berkontribusi dalam peningkatan produksi oligomer *amyloid-β* (A β) dan penurunan eliminasi oligomer tersebut dari populasi neuron di otak. Di dalam neuron, peningkatan oligomer A β tersebut selanjutnya akan memberikan umpan balik positif terhadap kondisi stres oksidatif, hiperfosforilasi protein tau, dan pembentukan *neurofibrillary tangles* (NFTs), suatu kondisi yang khas ditemukan pada demensia Alzheimer.¹⁷ Pada kondisi diabetes melitus tipe 2, deposisi oligomer A β dan hiperfosforilasi protein tau terjadi melalui mekanisme aktivasi *glycogen synthase kinase 3* (*GSK3*) *signaling pathway* pada neuron.¹⁸ Hal ini yang mendasari teori yang menyebutkan bahwa terjadinya gangguan kognitif terkait diabetes melitus, termasuk pada diabetes melitus tipe 2, merupakan perjalanan awal dari penyakit Alzheimer.

Gangguan pada *insulin signaling pathway* dan stres oksidatif yang

ditimbulkannya juga akan menginduksi terjadinya neuroinflamasi yang bersifat merusak pada neuron dan sel-sel glia di jaringan otak. Kedua kondisi tersebut mampu mengaktivasi sel-sel glia (mikroglia dan astrosit) untuk menghasilkan mediator-mediator inflamasi, diantaranya adalah *c-reactive protein* (CRP), *interleukin-6* (IL-6), dan *tumor necrosis factor-α* (TNF- α) secara kontinyu dan bersifat *self-sustaining* (20). Produksi sitokin proinflamasi yang berlebihan tersebut juga turut memperberat proses neurodegeneratif dengan cara menginduksi terjadinya nekrosis dan apoptosis pada populasi neuron dan sel-sel glia (gliosis).²¹

Seperti diketahui, sel-sel glia, terutama astrosit, memiliki peran penting dalam ambilan kembali (*re-uptake*) neurotransmitter glutamat pada celah sinaps, suatu fungsi regulasi dari neurotransmitter glutamat pada celah sinaps tersebut. Dengan kondisi gliosis yang masif, maka akan terjadi peningkatan kadar glutamat pada celah sinaps dan aktivasi reseptor glutamat pada neuron pasca sinaps secara berlebihan, suatu kondisi yang mendasari terjadinya eksitotoksisitas glutamat. Secara fisiologis, *amyloid precursor protein* akan mengalami pemotongan oleh enzim *α -secretase* pada dinding sel neuron menjadi *amyloid* fisiologis yang berfungsi untuk meregulasi reseptor NMDA. Dengan penurunan kadar *amyloid* fisiologis yang ditunjukkan oleh adanya peningkatan kadar oligomer A β , maka regulasi reseptor NMDA akan terganggu dan hal ini akan memperberat terjadinya eksitotoksisitas glutamat.²² Kondisi eksitotoksisitas glutamat tersebut selanjutnya akan menyebabkan terjadinya kematian neuron, baik melalui mekanisme nekrosis maupun apoptosis.

Kondisi hiperglikemia kronik di sirkulasi sistemik juga turut menyebabkan terjadinya peningkatan kadar AGEs, aktivasi jalur *polyol* dan protein kinase C. Kondisi-kondisi tersebut selanjutnya akan menyebabkan terjadinya disfungsi endotel pembuluh darah otak yang ditandai oleh adanya penurunan produksi substansi yang bersifat vasodilator, peningkatan produksi spesies oksigen reaktif dan mediator inflamasi oleh sel endotel pembuluh darah otak tersebut dengan dampak lebih lanjut berupa kerusakan sawar darah-otak. Dengan demikian, jaringan otak menjadi terpapar dengan substansi-substansi yang bersifat neurotoksik yang mengalami translokasi dari darah sirkulasi, seperti trombin, fibrin, plasmin, hemoglobin, dan besi yang berasal dari sel eritrosit yang lisis.⁴ Keberadaan faktor-faktor risiko vaskuler lain sebagai komorbid penyakit diabetes melitus tipe 2, seperti hipertensi, dislipidemia, obesitas sentral, merokok, dan penyakit kardiovaskuler, dapat memperberat terjadinya disfungsi endotel dan kerusakan sawar darah otak tersebut.²⁰ Translokasi substansi-substansi yang bersifat neurotoksik kedalam jaringan otak akan menyebabkan disfungsi dan kematian neuron dan sel-sel glia, proses neurodegeneratif, dan disfungsi kognitif melalui berbagai mekanisme yang telah dijelaskan sebelumnya.

Hipoglikemia berulang sebagai komplikasi dari penggunaan obat-obat antidiabetik juga turut berperan dalam menyebabkan terjadinya penurunan fungsi kognitif terkait diabetes mellitus. Populasi neuron di korteks, hipokampus, dan ganglia basalis merupakan populasi neuron yang paling rentan mengalami kematian akibat kondisi hipoglikemia tersebut.¹⁹

Kematian populasi neuron pada area tertentu di otak yang mengemban fungsi domain kognitif tertentu akibat proses patologis terkait diabetes melitus tipe 2 akan menyebabkan terjadinya gangguan pada fungsi domain tersebut. Seperti diketahui, terdapat 5 domain utama untuk fungsi kognitif, antara lain atensi, bahasa, memori tertunda, visuospasial, dan fungsi eksekutif. Struktur otak yang mengemban fungsi atensi berlokasi di area prefrontal. Hipokampus merupakan struktur otak yang berperan penting dalam mengemban fungsi memori tertunda. Lobus frontal dan temporal memegang peran penting dalam mengemban fungsi bahasa. Korteks parietal posterior kanan berperan penting dalam mengemban fungsi visuospasial. Korteks prefrontal dan parietal, ganglia basalis, thalamus, dan serebelum juga mengemban peran penting dalam fungsi eksekutif. Kerentanan dari populasi neuron dan sel-sel glia di jaringan otak dengan fungsi kognitif spesifik terhadap proses patologis terkait diabetes melitus tipe 2 turut ditentukan oleh *cognitive reserve* dari pasien diabetes melitus tersebut, seperti yang akan dijelaskan pada bagian selanjutnya dari tinjauan pustaka ini.

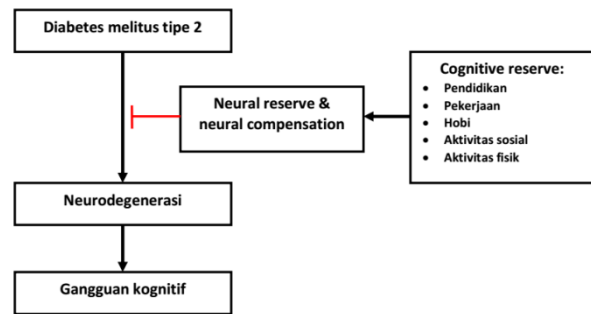
EFEK NEUROPROTEKSI DARI COGNITIVE RESERVE TERHADAP GANGGUAN KOGNITIF TERKAIT DIABETE MELITUS TIPE 2

Cognitive reserve adalah kemampuan otak untuk menggunakan jaringan kerja neuronal secara efisien dan fleksibel sewaktu melakukan tugas-tugas tertentu dengan keberadaan patologi di jaringan otak.²³ Dalam hal ini, dua subjek dengan kondisi patologis di otak yang relatif sama, dengan karakteristik

demografik dan klinik yang juga relatif sama dapat menunjukkan luaran klinis berbeda, yaitu satu subjek menunjukkan fungsi kognitif yang masih utuh atau mengalami perbaikan gangguan kognitif yang signifikan bila dibandingkan dengan subjek lainnya. *Cognitive reserve* tersebut secara umum dapat ditemui dalam 2 bentuk umum, yaitu *neural reserve* dan *neural compensation*.²⁴ *Neural reserve* mengacu pada variabilitas antar individu terkait kapasitas dan efisiensi jaringan neuronal sebelum terjadi patologi di jaringan otak. *Neural compensation* mengacu pada kemampuan otak seseorang untuk menggunakan jaringan neuronal yang pada kondisi normal tidak digunakan dan sewaktu terjadi patologi di jaringan otak dimanfaatkan untuk mengkompensasi dampak patologi di jaringan otak tersebut terhadap penurunan fungsi kognitif otak tersebut.

Efisiensi dari *cognitive reserve* ditentukan oleh pengalaman hidup seseorang yang secara umum diperoleh melalui pendidikan, pekerjaan, hobi, aktivitas sosial, dan aktivitas fisik.^{9,10} Efek neuroproteksi masing-masing komponen *cognitive reserve* tersebut, baik secara individual maupun kombinasi, sudah cukup banyak diteliti pada populasi usia lanjut dan demensia Alzheimer.^{9,11,25} Efek neuroproteksi komponen-komponen *cognitive reserve* terhadap gangguan kognitif terkait diabetes mellitus tipe 2 hingga saat ini masih belum banyak diteliti. Penelitian yang dikerjakan oleh Pena-Gonzalez *et al.* menunjukkan bahwa tingkat pendidikan, kompleksitas pekerjaan, dan aktivitas hobi berpengaruh secara signifikan terhadap fungsi eksekutif pada pasien diabetes mellitus tipe 2.²⁶ Seperti yang telah dijelaskan sebelumnya, kontrol

hiperglikemik yang jelek pada pasien diabetes mellitus akan menyebabkan serangkaian proses patologis, diantaranya adalah stres oksidatif, neuroinflamasi, dan eksitotoksitas glutamat, yang berpotensi untuk menimbulkan kematian neuron dan sel-sel glia, proses neurodegeneratif, dan penurunan fungsi kognitif yang dapat mengalami progresivitas menjadi demensia. Dalam hal ini, konsep *neural reserve* dan *neural compensation* yang telah dijelaskan sebelumnya dapat menjelaskan adanya variabilitas dalam hal tingkat progresivitas dan reversibilitas disfungsi kognitif pada pasien diabetes mellitus tipe 2 tersebut. Akhirnya, tingkat pendidikan, pekerjaan, hobi, aktivitas sosial, dan aktivitas fisik turut menentukan tingkat *neural reserve* dan *neural compensation* dari pasien diabetes mellitus tipe 2 tersebut (Gambar 2).



Gambar 2. Peran *cognitive reserve* dalam menghambat terjadinya dan/atau progresivitas gangguan kognitif terkait diabetes mellitus tipe 2.

Konsep *neural reserve* dan *neural compensation* yang telah dijelaskan sebelumnya, pada dasarnya merupakan representasi dari plastisitas neuron, yaitu kemampuan neuron di otak untuk mengalami perubahan atau modifikasi struktur sebagai bentuk adaptasi terhadap perubahan lingkungan internal dan eksternal, termasuk perubahan yang ditimbulkan oleh diabetes

melitus tipe 2, agar tetap bisa berfungsi secara optimal. Secara teoritis, aktivitas neuronal yang mencerminkan aktivitas plastisitas neuron memiliki tiga bentuk, antara lain neurogenesis, produksi faktor-faktor neurotropik, dan regulasi sistem neurotransmiter.²⁷ Neurogenesis merujuk pada serangkaian proses proliferasi, diferensiasi, dan maturasi neuron-neuron baru dari sel-sel punca yang ada di jaringan otak (pada zona subventrikuler dan subgranuler) dibawah regulasi dari faktor-faktor intrinsik dan ekstrinsik. Faktor-faktor neurotropik, terutama *brain-derived neurotrophic factor* (BDNF), turut berperan penting dalam peningkatan ukuran, kompleksitas, dan kepadatan dendrit, terutama di formasio hipokampal yang menunjang efektivitas dari proses belajar dan konsolidasi memori. Regulasi sistem neurotransmiter (sistem *glutamatergic*, *GABAergic*, *endocannabinoid*, *opioidergic*, dan *monoaminergic*) turut berperan sebagai faktor internal untuk regulasi neurogenesis dan plastisitas sinaptik. Dengan demikian, dapat dihipotesiskan bahwa komponen-komponen *cognitive reserve*, antara lain tingkat pendidikan, pekerjaan, hobi, aktivitas sosial, dan aktivitas fisik, secara teoritis bersifat neuroprotektif melalui efeknya terhadap proses neurogenesis, produksi faktor-faktor neurotropik, dan regulasi sistem neurotransmiter di otak.

Berkaitan dengan efek neuroproteksi komponen-komponen *cognitive reserve* terhadap kejadian gangguan kognitif terkait diabetes melitus tipe 2, terdapat beberapa isu penting yang harus bisa dijawab melalui penelitian-penelitian kedepan. Pertama, definisi operasional dari durasi, intensitas, kualitas, dan kompleksitas pendidikan,

pekerjaan, hobi, aktivitas fisik dan sosial yang memiliki efek neuroproteksi masih menjadi pertanyaan. Kedua, analisis hubungan antara komponen-komponen *cognitive reserve* dan kejadian neurogenesis, produksi faktor-faktor neurotropik, dan regulasi sistem neurotransmiter juga menjadi tantangan kedepan bagi para peneliti. Penelitian-penelitian yang ditujukan untuk menjawab kedua isu penting tersebut, sampai saat ini masih dilakukan pada hewan coba dan terfokus pada satu komponen *cognitive reserve* saja, yaitu aktivitas fisik.

KESIMPULAN

Gangguan kognitif merupakan salah satu komplikasi dari diabetes melitus tipe 2 yang perlu mendapatkan perhatian. Kerentanan pasien diabetes melitus tipe 2 untuk mengalami penurunan fungsi kognitif sangat dipengaruhi oleh banyak faktor, termasuk karakteristik demografik dan klinik penderitanya. Komponen-komponen *cognitive reserve*, antara lain tingkat pendidikan, pekerjaan, hobi, aktivitas sosial, dan aktivitas fisik dipertimbangkan memiliki efek neuroproteksi terhadap progresivitas disfungsi kognitif terkait diabetes melitus tipe 2, yaitu melalui peningkatan *neural reserve* dan *neural compensation* dari penderitanya. Namun demikian, hal ini masih bersifat hipotesis dan masih harus dijawab pada penelitian-penelitian mendatang.

DAFTAR PUSTAKA

1. Abdelhafiz AH, Sinclair AJ. Management of Type 2 Diabetes in Older People. *Diabetes Ther.* 2013;4:13–26.
2. Umegaki H. Type 2 diabetes as a risk factor for cognitive impairment: current insights. *Clin Interv*

- Aging. 2014;9:1011–9.
3. Saedi E, Gheini MR, Faiz F, Arami MA. Diabetes mellitus and cognitive impairments. *World J Diabetes*. 2016;7(17):412–22.
4. Biessels GJ, Despa F. Cognitive decline and dementia in diabetes mellitus: mechanisms and clinical implications. *Nat Rev Endocrinol*. 2018;14(10):591–604.
5. Li W, Sun L, Li G, Xiao S. Prevalence, Influence Factors and Cognitive Characteristics of Mild Cognitive Impairment in Type 2 Diabetes Mellitus. *Front Aging Neurosci*. 2019;11:180.
6. Teixeira MM, Passos VMA, Barreto SM, Schmidt MI, Duncan BB, Belegoli AMR, et al. Association between diabetes and cognitive function at baseline in the Brazilian Longitudinal Study of Adult Health (ELSA-Brasil). *Sci Rep*. 2020;10:1596.
7. Xia S-S, Xia W-L, Huang J-J, Zou H-J, Tao J, Yang Y. The factors contributing to cognitive dysfunction in type 2 diabetic patients. *Ann Transl Med*. 2020;8(4):104.
8. Cheng S-T. Cognitive Reserve and the Prevention of Dementia: the Role of Physical and Cognitive Activities. *Curr Psychiatry Rep*. 2016;18:85. Available from: <http://dx.doi.org/10.1007/s11920-016-0721-2>
9. Darwish H, Farran N, Assaad S, Chaaya M. Cognitive Reserve Factors in a Developing Country: Education and Occupational Attainment Lower the Risk of Dementia in a Sample of Lebanese Older Adults. *Front Aging Neurosci*. 2018;10:277.
10. Pinto C, Tandel KY. Cognitive reserve: Concept , determinants , and promotion. *J Geriatr Ment Heal*. 2016;3:44–51.
11. Zhu X, Qiu C, Zeng Y, Li J. Leisure activities, education, and cognitive impairment in Chinese older adults: a population-based longitudinal study. *Int P*. 2017;29(5):727–39.
12. WHO. GLOBAL REPORT ON DIABETES. Geneva; 2016.
13. Zheng Y, Ley SH, Hu FB. Global aetiology and epidemiology of type 2 diabetes mellitus and its complications. *Nat Rev Endocrinol*. 2018;14:88–98. Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/nrendo.2017.151>
14. Fan W. Epidemiology in diabetes mellitus and cardiovascular disease. *Cardiovasc Endocrinol*. 2017;6(1):8–16.
15. Verny C, Doucet J, Bauduceau B, Constans T, Mondon K, Le Floch JP. Prevalence of cognitive decline and associated factors in elderly type 2 diabetic patients at inclusion in the GERODIAB cohort. *Eur Geriatr Med*. 2015;6(1):36–40. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.eurger.2014.10.006>
16. Lavielle P, Talavera JO, Reynoso N, González M, Gomez-Diaz RA, Cruz M, et al. Prevalence of Cognitive Impairment in Recently Diagnosed Type 2 Diabetes Patients: Are Chronic Inflammatory Diseases Responsible for Cognitive Decline? *PLoS One*. 2015;10(10):e0141325.
17. Zilliox LA, Chadrasekaran K, Kwan JY, Russel JW. Diabetes and Cognitive Impairment. *Curr Diab Rep*. 2016;16(9):87. Available from: [doi:10.1007/s11892-016-0775-x](https://doi.org/10.1007/s11892-016-0775-x)
18. Seto SW, Yang GY, Kiat H, Bensoussan A, Kwan YW, Chang D. Diabetes Mellitus, Cognitive Impairment, and Traditional Chinese Medicine. *Int J Endocrinol*. 2015;2015:810439.
19. Kim H-G. Cognitive dysfunctions in individuals with diabetes mellitus. *Yeungnam Univ J Med*. 2019;36(3):183–91. Available from: <https://doi.org/10.12701/yujm.2019.00255>
20. Verma N, Despa F. Contributing Factors to Diabetic Brain Injury and Cognitive Decline. *Diabetes Metab J*. 2019;43:560–7. Available from: <https://doi.org/10.12701/yujm.2019.00255>
21. Burda JE, Sofroniew M V. Reactive gliosis and the multicellular response to CNS damage and disease. *Neuron*. 2014;81(2):229–48.
22. Tang BL. Amyloid Precursor Protein (APP) and GABAergic Neurotransmission. *Cells*. 2019;8:550.
23. Stern Y. Cognitive Reserve: Implications for Assessment and Intervention. *Folia Phoniatr Logop*. 2013;65(2):49–54.
24. Steffener J, Stern Y. Exploring the neural basis of cognitive reserve in aging. *Biochim Biophys Acta*. 2012;1822(3):467–73. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.bbadis.2011.09.012>
25. Wang H-X, Xu W, Pei J-J. Leisure activities , cognition and dementia. *BBA - Mol Basis Dis*. 2012;1822:482–91. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.bbadis.2011.09.002>
26. Peña-González P, Mondragón-Maya A, Silva-Pereyra J, Roa-Rojas P. Cognitive Reserve and Executive Functions in Adults with Type 2 Diabetes. *J Diabetes Res*. 2020;2020:7941543.
27. Vivar C, Potter MC, Praag H Van. All About Running: Synaptic Plasticity, Growth Factors and Adult Hippocampal Neurogenesis. *Curr Top Behav Neurosci*. 2013;15:189–210.