

# 与2型糖尿病胰岛素抵抗相关的皮质下脑体积和皮质厚度改变

吕志强<sup>1</sup>, 杜丽坤<sup>2\*</sup>

<sup>1</sup>黑龙江中医药大学第一临床医学院, 黑龙江 哈尔滨

<sup>2</sup>黑龙江中医药大学附属第一医院内分泌二科, 黑龙江 哈尔滨

收稿日期: 2024年10月5日; 录用日期: 2024年10月29日; 发布日期: 2024年11月6日

## 摘要

目的: 本研究的目的是通过应用形态测量技术检查被诊断患有2型糖尿病(T2DM)的个体皮质下脑体积和皮质厚度的变化, 此外, 还调查这些修饰与胰岛素抵抗(IR)之间的潜在关联。材料和方法: 本横断面研究共包括121名参与者( $n = 48$ 名健康对照[HCs]和 $n = 73$ 名T2DM患者), 他们被招募并接受了一系列认知测试和结构磁共振成像(MRI)。FreeSurfer用于处理MRI数据。协方差分析比较了T2DM和HCs之间皮质厚度和皮质下脑体积的差异, 调整了性别、年龄、教育和体重指数(BMI)的潜在混杂效应。探索性偏相关调查了T2DM参与者IR与大脑结构之间的联系。结果: 与HCs相比, T2DM患者表现出右尾额中回、右颞盖骨、左中央前回和双侧额上回的皮质厚度减少。此外, 这项针对T2DM的研究发现, IR的严重程度与左壳核和左海马体的体积以及左眶骨部、左钙质周围、右内嗅区和右喙前扣带回的厚度呈负相关。结论: 观察到T2DM大脑结构变化的证据, 皮质厚度的变化集中在额叶。IR和额叶皮质变薄之间的相关性可能作为T2DM的潜在神经影像学标志物, 并导致各种与糖尿病相关的脑部并发症。

## 关键词

脑容量, 皮质厚度, 胰岛素抵抗, 结构磁共振成像, 2型糖尿病

# Altered Subcortical Brain Volume and Cortical Thickness Related to Insulin Resistance in Type 2 Diabetes Mellitus

Zhiqiang Lyu<sup>1</sup>, Likun Du<sup>2\*</sup>

<sup>1</sup>The First Clinical Medical College, Heilongjiang University of Chinese Medicine, Harbin Heilongjiang

<sup>2</sup>Department II of Endocrinology, The First Affiliated Hospital of Heilongjiang University of Chinese Medicine, Harbin Heilongjiang

Received: Oct. 5<sup>th</sup>, 2024; accepted: Oct. 29<sup>th</sup>, 2024; published: Nov. 6<sup>th</sup>, 2024

\*通讯作者。

文章引用: 吕志强, 杜丽坤. 与2型糖尿病胰岛素抵抗相关的皮质下脑体积和皮质厚度改变[J]. 临床医学进展, 2024, 14(11): 342-349. DOI: 10.12677/acm.2024.14112885

## Abstract

**Purpose:** The objective of this study is to examine the alterations in subcortical brain volume and cortical thickness among individuals diagnosed with Type 2 diabetes mellitus (T2DM) through the application of morphometry techniques and, additionally, to investigate the potential association between these modifications and insulin resistance (IR). **Materials and Methods:** The present cross-sectional study comprised a total of 121 participants ( $n = 48$  with healthy controls [HCs] and  $n = 73$  with T2DM) who were recruited and underwent a battery of cognitive testing and structural magnetic resonance imaging (MRI). FreeSurfer was used to process the MRI data. Analysis of covariance compared discrepancies in cortical thickness and subcortical brain volume between T2DM and HCs, adjusting for the potential confounding effects of gender, age, education, and body mass index (BMI). **Exploratory partial correlations** investigated links between IR and brain structure in T2DM participants. **Results:** Compared with HCs, individuals with T2DM demonstrated a cortical thickness decrease in the right caudal middle frontal gyrus, right pars opercularis, left precentral gyrus, and bilateral superior frontal gyrus. Furthermore, this study for T2DM found that the severity of IR was inversely related to the volume of the left putamen and left hippocampus, as well as the thickness of the left pars orbitalis, left pericalcarine, right entorhinal area, and right rostral anterior cingulate gyrus. **Conclusion:** The evidence for structural brain changes in T2DM was observed, and alterations in cortical thickness were concentrated in the frontal lobes. Correlations between IR and frontal cortical thinning may serve as a potential neuroimaging marker of T2DM and lead to various diabetes-related brain complications.

## Keywords

Brain Volume, Cortical Thickness, Insulin Resistance, Structural Magnetic Resonance Imaging, Type 2 Diabetes Mellitus

Copyright © 2024 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

## 1. 引言

糖尿病(DM)构成了 21 世纪迅速扩大的全球公共卫生紧急事件, 据估计, 2021 年全球有 5.37 亿人受到影响[1]。大多数糖尿病病例(超过 90%)被归类为 2 型 DM (T2DM) [2]。这是一种主要以胰岛素分泌相对不足导致血糖升高为特征的疾病。胰岛素抵抗(IR), 被描述为对胰岛素作用的反应减弱, 是 T2DM 的标志性特征。胰岛素是一种控制葡萄糖稳态所必需的内分泌肽激素。除了其外围影响外, 人们越来越认识到它在中枢的多维作用, 包括认知功能、抑郁和食物摄入[3]。外周和中枢 IR 都可能对大脑产生不利影响, 例如记忆、情绪和认知能力下降, 以及出现类似于快感缺乏的症状[4]。各种神经影像学证据还表明, IR 可能导致认知障碍和大脑异常[5]。

脑图像处理和分析的进步使我们能够在脑磁共振成像(MRI)的基础上定量测量每个解剖区域的结构指标, 如皮质厚度和体积。在 T2DM 患者中, 关于结构性局部脑影响的荟萃分析研究表明, 整体大脑减少, 眶额叶、枕骨海马体和基底神经节的体积减少[6]。马斯特里赫特研究还显示, T2DM 与海马亚区萎缩有关, 与生活方式和心血管危险因素无关[7]。T2DM 可能会加剧特定灰质区域的萎缩[8]; T2DM 的一项主要病例对照研究发现, 皮质萎缩反映了阿尔茨海默病中的模式[9]。其他调查报告称,

皮质厚度和表面积存在缺陷, 这些缺陷弥漫性地分散在大脑上[10] [11]。皮质下脑体积和皮质厚度的改变与 T2DM 患者的共同特征相关。研究这些改变可能有助于深入了解 T2DM 的神经生物学基础。必须对大脑结构进行额外的研究, 以增强对与这种疾病相关的机制的理解, 并有助于推进神经生物学知情的治疗。

迄今为止, 对 T2DM 患者大脑结构的研究面临局限性, 因为在多重比较的调整中存在异质性, 并且已知影响大脑结构的因素的纳入不一致。特别是, 皮质厚度已被证明会随着年龄的增长而减少[12] [13]和体重指数(BMI) [14]。因此, 在进行分析时考虑这些变量至关重要。此外, 以前的研究工作不太重视 IR 的调查。IR 在多大程度上负责观察到的 T2DM 对大脑解剖结构的影响目前仍不确定。

在这项工作中, 我们对 T2DM 患者的皮层下脑体积和皮层厚度进行了横断面研究, 并进行了一系列探索性分析, 旨在调查 IR 和(下)皮层结构之间的可能联系。

## 2. 材料和方法

### 2.1. 参与者

2021 年 10 月至 2021 年 10 月从我院门诊和住院患者中招募 T2DM 患者。使用各种标准确认 T2DM 的诊断, 包括内分泌学家先前诊断的自我报告的糖尿病、目前使用抗糖尿病药物、空腹血糖(FBG)  $\geq 7.0$  mmol/L、血红蛋白 A1c (HbA1c)  $\geq 6.5\%$  或负荷后 2 小时血糖  $\geq 11.1$  mmol/L。该标准符合美国糖尿病协会(ADA) [15] 提出 m 的指南。健康对照(HCs)是经过体格检查后被认为健康的个体。所有受试者的纳入标准均为右撇子, 年龄在 30~65 岁之间。

所有参与者的排除标准如下: 1) 其他类型的 DM; 2) 器质性中枢神经系统疾病; 3) 严重颅脑外伤史; 4) 重度抑郁症或其他精神和精神障碍; 5) 重大躯体疾病(癌症、贫血或甲状腺功能障碍); 6) 酗酒、烟瘾、长期吸毒或药物依赖; 7) 明显的视觉或听力障碍; 8) MRI 扫描的禁忌症。最后, 共纳入 121 名受试者, 包括 48 名健康受试者和 73 名 2 型糖尿病患者。

### 2.2. 临床测量和 IR

我们记录了所有受试者的身高、体重、BMI ([体重 kg]/[身高 m]<sup>2</sup>)、动脉血压、HbA1c 和 FBG。糖尿病持续时间是依靠自我报告的开始时间确定的。使用口服葡萄糖耐量试验(OGTT)评估 T2DM 患者葡萄糖激发后 IR 的血清标志物。OGTT 通常用于临床环境, 可以模拟生理条件的葡萄糖和胰岛素动力学[16]。在禁食至少 10 小时过夜后, 参与者在指定的时间间隔进行葡萄糖和胰岛素采血检测: 在葡萄糖攻击前立即以  $t=0$  空腹, 然后在葡萄糖攻击后以  $t+30$ 、 $t+60$  和  $t+120$  分钟使用 75 克口服葡萄糖溶液。IR 是通过 IR (HOMA-IR) 措施和 Matsuda 指数的稳态模型评估确定的。HOMA-IR 使用以下方法计算:  $HOMA-IR = [\text{空腹胰岛素}(\mu\text{IU/mL})] \times [\text{空腹血糖}(\text{mmol/L})] / 22.5$ 。基于 OGTT 的松田指数的计算:  $\text{松田} = 10,000 (G_0 \times I_0 \times G \text{ 意味着 } \times I \text{ 意味着}) / 2$  其中  $G_0$  代表空腹血糖,  $I_0$  代表空腹胰岛素,  $G$  意味着代表整个 OGTT 期间的平均血糖,  $I$  意味着代表整个 OGTT 期间的平均胰岛素[17]。较高的 HOMA-IR 指标表示较高的 IR 水平, 而松田指数则相反。

### 2.3. 认知测试

在获取 MRI 图像之前, 所有个体都接受了一套全面的认知功能评估, 包括简易精神状态检查(MMSE) [18]、蒙特利尔认知评估(MoCA) [19]、凹槽钉板测试(GPT) [20]、听觉语言学习测试(AVLT) [21]、数字符号替换测试(DSST) [22] 和小径制作测试 A (TMT-A) [23]。每个受试者按照预定的顺序进行所有测试大约需要一个小时。

## 2.4. MRI 采集

MRI 数据是使用配备 3.0 通道头线圈的 Siemens MAGNETOM Prisma 64 特斯拉 MRI 扫描仪收集的。在获取 MRI 图像期间, 受试者保持闭眼并保持清醒状态。采用垫子来减少头部的运动, 而耳塞用于减轻噪音的影响。从所有参与者那里获得常规脑轴 T1WI 和 T2-FLAIR 序列, 以排除器质性脑病灶, 包括外伤、出血、脑梗死和占位病灶。用于脑结构分析的 3D T1WI 序列参数如下: 反转时间 = 1100 ms, 重复时间 = 2530 ms, 回波时间 = 2.98 ms, 翻转角度 = 7°, 视场 = 256 × 256 mm<sup>2</sup>, 切片厚度 = 1.0 mm, 切片数量 = 192, 体素大小 = 1.0 × 1.0 × 1.0 mm<sup>3</sup>。

## 2.5. 脑部 MRI 分析

FreeSurfer (版本 6.0.0, <http://surfer.nmr.mgh.harvard.edu>)提供的图像处理管道用于按照 Desikan-Killiany 图谱[24]对双侧皮层区域和皮层下结构进行分割。双侧大脑皮层分为 68 个子区域。提取每个受试者的皮层下脑结构体积和皮质区域的平均厚度。两名熟练的放射科医生验证了深部皮质下灰质结构分割的准确性, 并排除了患有神经系统疾病的患者。报告的样本量取决于解剖数据是否符合质量控制标准, 包括皮质下核体积和皮质厚度。

## 2.6. 统计分析

统计分析是使用 Statistical Package for the Social Sciences (IBM、SPSS, 版本 26)完成的。使用 Kolmogorov-Smirnov 检验来评估数据是否服从正态分布。对于连续变量, 如果它们满足正态分布, 则通过独立的双样本 *t* 检验进行评估, 并表示为均值和标准差。如果不是, 则通过 Mann-Whitney 检验对它们进行评估, 并显示为中位数和四分位数。使用卡方检验确定比率数据。显著性水平确定为  $p < 0.05$ 。

使用协方差分析(ANCOVA)来研究皮质下脑体积和皮质厚度的变化与 T2DM 的关系, 以及性别、年龄、教育和 BMI 的协变。观察到头部大小的缩放与体积有直接关系, 而厚度没有表现出类似的相关性[25]。因此, 估计的总颅内体积(eTIV)被作为皮质下脑体积的协变量包括在内。采用 Benjamini-Hochberg 错误发现率(FDR)校正来解决多重比较问题, 调整厚度和体积分析的显著性阈值。如果结局的 FDR 校正  $p$  值小于 0.05, 则认为显著。

在 T2DM 患者中, 我们采用 Spearman 偏相关进行探索性分析, 调查 HOMA-IR、Matsuda 指数和大脑结构之间的关系, 控制性别、年龄、BMI 和教育程度。eTIV 也作为协变量纳入我们对脑容量的分析中。由于相关性是探索性的, 因此没有针对多重比较调整结局。

## 3. 结果

### 3.1. 临床数据和神经心理学测试

各组在年龄、性别、BMI 或动脉血压方面没有显著差异。2 型糖尿病患者受教育程度较高, HbA1c 和 FBG ( $p < 0.001$ )。此外, T2DM 患者的 MMSE 评分较低( $p = 0.001$ )。在其余的神经心理学评估中, 两组之间没有观察到显著差异。

### 3.2. 皮质下脑容量

结果未发现皮质下脑体积的实质性差异。T2DM 患者的双侧杏仁核体积显示轻微但不显著增加。

### 3.3. 皮质厚度

我们发现 T2DM 组的皮质厚度减少, 尤其是在右侧颞盖部、右侧尾中回、左侧中央前回和双侧额上

回。其余脑区的厚度未显示两组之间的显著差异。

### 3.4. 探索性脑 - 红外关联

在 T2DM 组中, 偏相关分析的结果表明 IR 与左侧壳核( $r = -0.258, p = 0.034$ )和左侧海马( $r = -0.261, p = 0.031$ )的体积以及左侧眶骨部( $r = -0.260, p = 0.031$ )和左侧钙膜( $r = -0.345, p = 0.004$ )的厚度呈负相关( $p = 0.004$ )。松田指数显示与右侧内嗅区厚度( $r = 0.245, p = 0.042$ )和右侧喙前扣带回( $r = 0.250, p = 0.038$ )呈显著正相关。

## 4. 讨论

在这项研究中, 分析了 T2DM 患者皮质下和皮质灰质的结构, 并与正常血糖的 HCs 进行了比较。在 T2DM 组中观察到右侧颞盖部、右侧尾中中回、左侧中央前回和双侧额上回的厚度较低。在 T2DM 个体中进行的额外相关性研究表明, 改变后的大脑结构和 IR 之间存在显著关系, 这一点不容忽视。

与 HC 相比, T2DM 患者的 MMSE 分数较低。先前的研究发现, MMSE 分数会受到教育的影响, 较高的教育水平会导致更高的 MMSE 分数[26]。值得注意的是, 在本研究中, 与 HCs 组相比, 受教育程度较高的 T2DM 组的 MMSE 分数较低。它暗示了 2 型糖尿病易导致认知能力下降的事实, 这与之前的研究结果一致[27] [28]我们没有观察到 T2DM 患者和 HCs 之间皮质下脑体积的显著变化。然而, 一些调查报告了 T2DM 患者的海马体积发生变化[29]。另一项关于 T2DM 和糖尿病前期患者的研究发现, 右侧壳核、左侧杏仁核和双侧外侧海马体被证明显著减少[30]。关于皮质厚度, 我们报道了右尾部额中回、右颞盖部、左中央前回和双侧额上回厚度的变化, 它们都属于额叶。这项研究的结果支持先前的研究, 这些研究也确定了 T2DM 患者在类似领域的异常[31]-[33]。然而, 之前的许多研究表明, 结果在空间上比我们从前研究中获得的结果更广泛。方法学和/或临床因素可以解释这一点。关于方法, 我们提取了解剖学定义的大脑亚区的体积和厚度。基于全脑体素的形态测量法或经验定义的感兴趣区域方法可能产生了不同的结果[34]。此外, 我们对已知与大脑解剖结构变化相关的协变量进行了统计控制。在临床上, 由于样本量有限, 我们没有深入分析患者各种药物的使用和认知阶段。额叶由负责特定大脑过程的不同区域组成, 包括额叶视野、高阶认知功能、运动区和辅助运动区[35]。高阶认知功能的分类可以进一步细化为以下类别: 执行功能、活力、情绪/行为控制和决策, 以及元认知或意识。额叶功能[36], 如执行功能、工作记忆和注意力, 一直是研究的主题[37]。脑组织的发育和退化以皮质厚度的改变为显著特征, 皮质厚度的改变在多种神经系统疾病(包括神经退行性疾病)中起着关键作用。额叶皮质厚度的显著减少可能是认知障碍的一个主要因素[38]。

在 T2DM 患者中, 观察到某些大脑区域的厚度或体积减少与 IR 严重程度的增加相关。现代神经影像学揭示了胰岛素诱导的显著大脑反应, 主要发生在梭形回、岛叶皮层、前额叶皮层、下丘脑、纹状体和海马体[39]。一项使用 125I 标记的胰岛素评估大鼠大脑中胰岛素受体的动物实验发现, 它们广泛分布在嗅球、大脑皮层、下丘脑、海马体、杏仁核和隔膜中[40]。在我们的研究中, 与 IR 显著相关的大脑区域与上述发现一致。大多数关于 T2DM 的研究将体积变化的现象归因于血糖失调、血脂异常和伴随的血管病变[41]。然而, 确切的机制尚不清楚。我们的研究为该领域的未来研究提供了见解。

海马体和邻近的内嗅皮层是额叶中认知和记忆形成特别重要的区域[42]。外侧前额叶皮层, 包括眶部和前扣带回, 在认知功能中至关重要, 例如对饮食行为的抑制控制。壳核构成了纹状体的一个组成部分, 纹状体是负责调节奖励学习和动机的皮质 - 纹状体 - 丘脑回路的组成部分。这些过程在抑郁期间通常会受损。随着 IR 严重程度的增加, 这些区域的体积和厚度会减少。我们假设 IR 会影响大脑结构的改变, 从而导致大脑功能障碍。

我们的调查结果应在特定限制的框架内进行解释。首先, 本研究采用的研究设计是横断面的, 值得注意的是, 使用的样本量相对较小。因此, 我们提供有关大脑结构和 IR 之间因果关系的答案的能力是有限的。有限的样本量可能会阻碍将我们的研究结果外推到更广泛、更异质的人群。其次, 我们没有排除胰岛素增敏药物(如二甲双胍或噻唑烷二酮类药物)对 IR 评估的影响。胰岛素增敏药物不仅可以改善外周 IR, 而且在阿尔茨海默病的治疗管理中也显示出一些潜力。未考虑药物治疗可能影响了我们结果的可靠性。最后, HOMA-IR 和 Matsuda 指数并不是评估 IR 的黄金标准。更精确的测量, 例如高胰岛素 - 正常血糖钳夹, 可能会提供更准确的评估, 但这是侵入性和劳动密集型的。因此, 当务之急是开发一种低成本、无创的方法, 以准确反映胰岛素和葡萄糖代谢的生理学。

## 5. 总结

这项研究表明, T2DM 患者的几个皮质视野的厚度减少, 大脑结构的改变与 IR 相关。IR 可能在 T2DM 个体的大脑结构改变中起关键作用。我们假设 IR 会影响大脑结构, 进而导致一系列与糖尿病相关的脑损伤。需要额外的临床和基础研究来验证从本研究中获得的结果。未来的研究可以集中在病理生理机制上, 最终减轻或预防 T2DM 对大脑的不良后果。

## 参考文献

- [1] Agrawal, R., Reno, C.M., Sharma, S., Christensen, C., Huang, Y. and Fisher, S.J. (2021) Insulin Action in the Brain Regulates both Central and Peripheral Functions. *American Journal of Physiology-Endocrinology and Metabolism*, **321**, E156-E163. <https://doi.org/10.1152/ajpendo.00642.2020>
- [2] American Diabetes Association (2020) 2. Classification and Diagnosis of Diabetes: Standards of Medical Care in Diabetes—2021. *Diabetes Care*, **44**, S15-S33. <https://doi.org/10.2337/dc21-s002>
- [3] Barnes, J., Ridgway, G.R., Bartlett, J., Henley, S.M.D., Lehmann, M., Hobbs, N., *et al.* (2010) Head Size, Age and Gender Adjustment in MRI Studies: A Necessary Nuisance? *NeuroImage*, **53**, 1244-1255. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2010.06.025>
- [4] Bernardes, G., IJzerman, R.G., ten Kulve, J.S., Barkhof, F., Diamant, M., Veltman, D.J., *et al.* (2018) Cortical and Subcortical Gray Matter Structural Alterations in Normoglycemic Obese and Type 2 Diabetes Patients: Relationship with Adiposity, Glucose, and Insulin. *Metabolic Brain Disease*, **33**, 1211-1222. <https://doi.org/10.1007/s11011-018-0223-5>
- [5] Brundel, M., van den Heuvel, M., de Bresser, J., Kappelle, L.J. and Biessels, G.J. (2010) Cerebral Cortical Thickness in Patients with Type 2 Diabetes. *Journal of the Neurological Sciences*, **299**, 126-130. <https://doi.org/10.1016/j.jns.2010.08.048>
- [6] Callisaya, M.L., Beare, R., Moran, C., Phan, T., Wang, W. and Srikanth, V.K. (2018) Type 2 Diabetes Mellitus, Brain Atrophy and Cognitive Decline in Older People: A Longitudinal Study. *Diabetologia*, **62**, 448-458. <https://doi.org/10.1007/s00125-018-4778-9>
- [7] Cheng, C.P., Cheng, S., Tam, C.W., Chan, W., Chu, W.C. and Lam, L.C. (2018) Relationship between Cortical Thickness and Neuropsychological Performance in Normal Older Adults and Those with Mild Cognitive Impairment. *Aging and disease*, **9**, 1020-1030. <https://doi.org/10.14336/ad.2018.0125>
- [8] Cui, D., Liu, X., Liu, M., Cao, W., Xue, Y., Guo, Y., *et al.* (2019) Subcortical Gray Matter Structural Alterations in Prediabetes and Type 2 Diabetes. *NeuroReport*, **30**, 441-445. <https://doi.org/10.1097/wnr.0000000000001224>
- [9] Cui, Y., Tang, T., Lu, C. and Ju, S. (2022) Insulin Resistance and Cognitive Impairment: Evidence from Neuroimaging. *Journal of Magnetic Resonance Imaging*, **56**, 1621-1649. <https://doi.org/10.1002/jmri.28358>
- [10] Desikan, R.S., Ségonne, F., Fischl, B., Quinn, B.T., Dickerson, B.C., Blacker, D., *et al.* (2006) An Automated Labeling System for Subdividing the Human Cerebral Cortex on MRI Scans into Gyral Based Regions of Interest. *NeuroImage*, **31**, 968-980. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2006.01.021>
- [11] Frangou, S., Modabbernia, A., Williams, S.C.R., Papachristou, E., Doucet, G.E., Agartz, I., *et al.* (2021) Cortical Thickness across the Lifespan: Data from 17,075 Healthy Individuals Aged 3-90 Years. *Human Brain Mapping*, **43**, 431-451. <https://doi.org/10.1002/hbm.25364>
- [12] Fuster, J.M. (2001) The Prefrontal Cortex—An Update. *Neuron*, **30**, 319-333. [https://doi.org/10.1016/s0896-6273\(01\)00285-9](https://doi.org/10.1016/s0896-6273(01)00285-9)
- [13] Gerlei, K.Z., Brown, C.M., Sürmeli, G. and Nolan, M.F. (2021) Deep Entorhinal Cortex: From Circuit Organization to

- Spatial Cognition and Memory. *Trends in Neurosciences*, **44**, 876-887. <https://doi.org/10.1016/j.tins.2021.08.003>
- [14] Hare, T.A., Camerer, C.F. and Rangel, A. (2009) Self-Control in Decision-Making Involves Modulation of the VMPFC Valuation System. *Science*, **324**, 646-648. <https://doi.org/10.1126/science.1168450>
- [15] Henri-Bhargava, A., Stuss, D.T. and Freedman, M. (2018) Clinical Assessment of Prefrontal Lobe Functions. *CONTINUUM: Lifelong Learning in Neurology*, **24**, 704-726. <https://doi.org/10.1212/con.0000000000000609>
- [16] Hill, J.M., Lesniak, M.A., Pert, C.B. and Roth, J. (1986) Autoradiographic Localization of Insulin Receptors in Rat Brain: Prominence in Olfactory and Limbic Areas. *Neuroscience*, **17**, 1127-1138. [https://doi.org/10.1016/0306-4522\(86\)90082-5](https://doi.org/10.1016/0306-4522(86)90082-5)
- [17] International Diabetes Federation (2021) IDF Diabetes Atlas. International Diabetes Federation.
- [18] Jaeger, J. (2018) Digit Symbol Substitution Test. *Journal of Clinical Psychopharmacology*, **38**, 513-519. <https://doi.org/10.1097/jcp.0000000000000941>
- [19] Keskinoglu, P., Ucku, R., Yener, G., Yaka, E., Kurt, P. and Tunca, Z. (2009) Reliability and Validity of Revised Turkish Version of Mini Mental State Examination (RMMSE-T) in Community-Dwelling Educated and Uneducated Elderly. *International Journal of Geriatric Psychiatry*, **24**, 1242-1250. <https://doi.org/10.1002/gps.2252>
- [20] Kullmann, S., Heni, M., Hallschmid, M., Fritsche, A., Preissl, H. and Häring, H. (2016) Brain Insulin Resistance at the Crossroads of Metabolic and Cognitive Disorders in Humans. *Physiological Reviews*, **96**, 1169-1209. <https://doi.org/10.1152/physrev.00032.2015>
- [21] Li, C., Zuo, Z., Liu, D., Jiang, R., Li, Y., Li, H., *et al.* (2020) Type 2 Diabetes Mellitus May Exacerbate Gray Matter Atrophy in Patients with Early-Onset Mild Cognitive Impairment. *Frontiers in Neuroscience*, **14**, Article No. 85. <https://doi.org/10.3389/fnins.2020.00856>
- [22] Li, X., Jia, S., Zhou, Z., Jin, Y., Zhang, X., Hou, C., *et al.* (2018) The Role of the Montreal Cognitive Assessment (MoCA) and Its Memory Tasks for Detecting Mild Cognitive Impairment. *Neurological Sciences*, **39**, 1029-1034. <https://doi.org/10.1007/s10072-018-3319-0>
- [23] Lisman, J., Buzsáki, G., Eichenbaum, H., Nadel, L., Ranganath, C. and Redish, A.D. (2017) Viewpoints: How the Hippocampus Contributes to Memory, Navigation and Cognition. *Nature Neuroscience*, **20**, 1434-1447. <https://doi.org/10.1038/nn.4661>
- [24] Kharabian Masouleh, S., Eickhoff, S.B., Hoffstaedter, F. and Genon, S. (2019) Empirical Examination of the Replicability of Associations between Brain Structure and Psychological Variables. *eLife*, **8**, e43464. <https://doi.org/10.7554/elife.43464>
- [25] Mateen, B.A., Bussas, M., Doogan, C., Waller, D., Saverino, A., Király, F.J., *et al.* (2018) The Trail Making Test: A Study of Its Ability to Predict Falls in the Acute Neurological In-Patient Population. *Clinical Rehabilitation*, **32**, 1396-1405. <https://doi.org/10.1177/0269215518771127>
- [26] Matsuda, M. and DeFronzo, R.A. (1999) Insulin Sensitivity Indices Obtained from Oral Glucose Tolerance Testing: Comparison with the Euglycemic Insulin Clamp. *Diabetes Care*, **22**, 1462-1470. <https://doi.org/10.2337/diacare.22.9.1462>
- [27] van Wouwe, N.C., Neimat, J.S., van den Wildenberg, W.P.M., Hughes, S.B., Lopez, A.M., Phibbs, F.T., *et al.* (2020) Subthalamic Nucleus Subregion Stimulation Modulates Inhibitory Control. *Cerebral Cortex Communications*, **1**, tgaa083. <https://doi.org/10.1093/texcom/tgaa083>
- [28] Moran, C., Phan, T.G., Chen, J., Blizzard, L., Beare, R., Venn, A., *et al.* (2013) Brain Atrophy in Type 2 Diabetes: Regional Distribution and Influence on Cognition. *Diabetes Care*, **36**, 4036-4042. <https://doi.org/10.2337/dc13-0143>
- [29] Moulton, C.D., Costafreda, S.G., Horton, P., Ismail, K. and Fu, C.H.Y. (2015) Meta-Analyses of Structural Regional Cerebral Effects in Type 1 and Type 2 Diabetes. *Brain Imaging and Behavior*, **9**, 651-662. <https://doi.org/10.1007/s11682-014-9348-2>
- [30] Park, S.Y., Gautier, J. and Chon, S. (2021) Assessment of Insulin Secretion and Insulin Resistance in Human. *Diabetes & Metabolism Journal*, **45**, 641-654. <https://doi.org/10.4093/dmj.2021.0220>
- [31] Peng, B., Chen, Z., Ma, L. and Dai, Y. (2015) Cerebral Alterations of Type 2 Diabetes Mellitus on MRI: A Pilot Study. *Neuroscience Letters*, **606**, 100-105. <https://doi.org/10.1016/j.neulet.2015.08.030>
- [32] Pizzagalli, D.A. (2014) Depression, Stress, and Anhedonia: Toward a Synthesis and Integrated Model. *Annual Review of Clinical Psychology*, **10**, 393-423. <https://doi.org/10.1146/annurev-clinpsy-050212-185606>
- [33] Shim, Y.S., Yang, D.W., Kim, H., Park, Y.H. and Kim, S. (2017) RETRACTED ARTICLE: Characteristic Differences in the Mini-Mental State Examination Used in Asian Countries. *BMC Neurology*, **17**, Article No. 141. <https://doi.org/10.1186/s12883-017-0925-z>
- [34] Sripetchwandee, J., Chattipakorn, N. and Chattipakorn, S.C. (2018) Links between Obesity-Induced Brain Insulin Resistance, Brain Mitochondrial Dysfunction, and Dementia. *Frontiers in Endocrinology*, **9**, Article No. 496.

- 
- <https://doi.org/10.3389/fendo.2018.00496>
- [35] Gilbert, J.R., Ballard, E.D., Galiano, C.S., Nugent, A.C. and Zarate, C.A. (2020) Magnetoencephalographic Correlates of Suicidal Ideation in Major Depression. *Biological Psychiatry: Cognitive Neuroscience and Neuroimaging*, **5**, 354-363. <https://doi.org/10.1016/j.bpsc.2019.11.011>
- [36] Stuss, D.T. (2008) Rehabilitation of Frontal Lobe Dysfunction: A Working Framework. In: Oddy, M. and Worthington, A., Eds., *Rehabilitation of Executive Disorders*, Oxford University Press, 3-18. <https://doi.org/10.1093/med/9780198568056.003.0001>
- [37] Tolle, K.A., Rahman-Filipiak, A.M., Hale, A.C., Kitchen Andren, K.A. and Spencer, R.J. (2019) Grooved Pegboard Test as a Measure of Executive Functioning. *Applied Neuropsychology: Adult*, **27**, 414-420. <https://doi.org/10.1080/23279095.2018.1559165>
- [38] Yang, J.J. (2022) Brain Insulin Resistance and the Therapeutic Value of Insulin and Insulin-Sensitizing Drugs in Alzheimer's Disease Neuropathology. *Acta Neurologica Belgica*, **122**, 1135-1142. <https://doi.org/10.1007/s13760-022-01907-2>
- [39] Zhao, Q., Guo, Q., Liang, X., Chen, M., Zhou, Y., Ding, D., *et al.* (2015) Auditory Verbal Learning Test Is Superior to Rey-Osterrieth Complex Figure Memory for Predicting Mild Cognitive Impairment to Alzheimer's Disease. *Current Alzheimer Research*, **12**, 520-526. <https://doi.org/10.2174/1567205012666150530202729>
- [40] Zheng, Y., Ley, S.H. and Hu, F.B. (2017) Global Aetiology and Epidemiology of Type 2 Diabetes Mellitus and Its Complications. *Nature Reviews Endocrinology*, **14**, 88-98. <https://doi.org/10.1038/nrendo.2017.151>
- [41] Zilliox, L.A., Chadrasekaran, K., Kwan, J.Y. and Russell, J.W. (2016) Diabetes and Cognitive Impairment. *Current Diabetes Reports*, **16**, Article No. 87. <https://doi.org/10.1007/s11892-016-0775-x>
- [42] Monereo-Sánchez, J., Jansen, J.F.A., Köhler, S., van Boxtel, M.P.J., Backes, W.H., Stehouwer, C.D.A., *et al.* (2023) The Association of Prediabetes and Type 2 Diabetes with Hippocampal Subfields Volume: The Maastricht Study. *NeuroImage: Clinical*, **39**, Article ID: 103455. <https://doi.org/10.1016/j.nicl.2023.103455>