

Cognition and type 2 diabetes : the interplay of risk factors

Citation for published version (APA):

Spauwen, P. J. J. (2015). *Cognition and type 2 diabetes : the interplay of risk factors*. [Doctoral Thesis, Maastricht University]. Uitgeverij BOXPRESS. <https://doi.org/10.26481/dis.20150923ps>

Document status and date:

Published: 01/01/2015

DOI:

[10.26481/dis.20150923ps](https://doi.org/10.26481/dis.20150923ps)

Document Version:

Publisher's PDF, also known as Version of record

Please check the document version of this publication:

- A submitted manuscript is the version of the article upon submission and before peer-review. There can be important differences between the submitted version and the official published version of record. People interested in the research are advised to contact the author for the final version of the publication, or visit the DOI to the publisher's website.
- The final author version and the galley proof are versions of the publication after peer review.
- The final published version features the final layout of the paper including the volume, issue and page numbers.

[Link to publication](#)

General rights

Copyright and moral rights for the publications made accessible in the public portal are retained by the authors and/or other copyright owners and it is a condition of accessing publications that users recognise and abide by the legal requirements associated with these rights.

- Users may download and print one copy of any publication from the public portal for the purpose of private study or research.
- You may not further distribute the material or use it for any profit-making activity or commercial gain
- You may freely distribute the URL identifying the publication in the public portal.

If the publication is distributed under the terms of Article 25fa of the Dutch Copyright Act, indicated by the "Taverne" license above, please follow below link for the End User Agreement:

www.umlib.nl/taverne-license

Take down policy

If you believe that this document breaches copyright please contact us at:

repository@maastrichtuniversity.nl

providing details and we will investigate your claim.

Summary

The central topic of the studies in this thesis was to examine the relationship between type 2 diabetes and cognitive functioning. In the first chapters, the association of 1) type 2 diabetes, 2) its associated vascular risk factors and 3) body composition with cognitive functioning were examined. The last experimental chapter was focused on the associations of verbal intelligence with diabetic complications and walking speed in individuals with type 2 diabetes.

This summary provides an overview of the six studies described in the separate chapters of this thesis. In **Chapter 2**, the effect of baseline and incident type 2 diabetes on cognitive change over 12 years was examined. In this chapter individuals with type 2 diabetes at baseline showed a three times larger decline in information processing speed and a 4 times larger decline in executive function compared with those without diabetes. Effects on memory were less pronounced. Individuals who developed diabetes during the study showed signs of early decline in information processing speed compared with those who did not have diabetes during the study. Disease exposure seemed to play a role in the development of cognitive decline. Our results may provide a window of opportunity for prevention and early treatment of diabetes-related cognitive deficits.

In **Chapter 3**, we examined the association between skin autofluorescence (SAF), a non-invasive marker for tissue advanced glycation end-products (AGEs), and plasma AGEs with cognitive functions. We showed inverse associations of SAF with memory, which were attenuated and became non-significant after adjustment for vascular (risk) factors and depression. We found no robust associations of plasma AGEs with cognitive performance. Associations did not differ significantly between individuals with and without diabetes. Our results may suggest that AGEs are involved in the development of cognitive decline, particularly memory decline, and possibly in part through the effects of vascular (risk) factors.

In **Chapter 4**, linear and quadratic associations of ambulatory blood pressure with cognitive performance and associations of dipping status with cognitive performance were examined in individuals with and without type 2 diabetes. Results of this chapter showed significant quadratic (inverted U-shaped) associations of 24-hour diastolic blood pressure (DBP) with information processing speed and memory diabetes in individuals with type 2, but not in those without. These associations could not be explained by potential confounders. Interactions between diabetes status and quadratic 24-hour DBP on these cognitive functions were also significant. No clear pattern could be found in the results for dipping status. These results suggest that not only high blood pressure levels, but also low blood pressure levels may increase the risk of cognitive impairment in individuals with type 2 diabetes, which may be

important to consider in the therapeutic management of (diastolic) blood pressure levels in those individuals.

In **Chapter 5**, we investigated associations of visceral fat, abdominal and thigh subcutaneous fat, and thigh muscle with cognitive status in older individuals. Results showed that a higher amount of abdominal and thigh subcutaneous fat were associated with a decreased likelihood of dementia in women. These associations were attenuated by the degree of change in weight from midlife. Furthermore, a higher amount of muscle tissue was associated with a decreased likelihood of dementia in both men and women, independent of weight change. In addition, associations between body composition and dementia were strongest in women with a midlife BMI <25. These findings suggest that it is important to monitor changes in weight when individuals, particularly women, enter old age.

In **Chapter 6**, we did not use cognitive performance as an outcome, but instead we used diabetic complications and walking speed as outcome measures and a cognitive variable, i.e. verbal intelligence, as a determinant. In this chapter we examined whether a lower verbal intelligence, as a core constituent of health literacy, was associated with the presence of diabetic complications and with walking speed, a measure of physical functioning and predictor of health status. Findings of this chapter showed that a lower verbal intelligence was associated with the presence of neuropathic pain and cardiovascular disease in individuals with type 2 diabetes. In addition, a lower verbal intelligence was associated with a slower walking speed. Interestingly, these associations could largely be explained by educational level. In order to reduce the risk of diabetic complications, it may therefore be important for clinicians to be well aware of the educational level of their patients and to tailor the information to a level that can be understood.

In the final chapter of this thesis, **Chapter 7**, all results that were presented in the previous 5 chapters were placed in a broader context, together with some reflection on methodological issues and the clinical and scientific implications of our studies. In addition, this last chapter includes a summary of the findings, a description of knowledge valorisation, a list of publications, acknowledgements, and a curriculum vitae.

Nederlandse samenvatting

Dementie is een syndroom dat gekenmerkt wordt door problemen met het denkvermogen, met name het geheugen, gedrag en de vaardigheid om alledaagse activiteiten uit te voeren. Helaas is het (nog) niet mogelijk om de ontwikkeling van dementie voor een lange tijd uit te stellen of te voorkomen. Daarom is het belangrijk om te onderzoeken welke risicofactoren aangepakt kunnen worden zodat de ontwikkeling van dementie vertraagd of zelfs voorkomen kan voorkomen. Belangrijke risicofactoren die samen lijken te hangen met dementie en die behandeld kunnen worden, zijn vasculaire risicofactoren zoals type 2 diabetes (ouderdomssuiker) en hoge bloeddruk. Om beter te begrijpen hoe deze factoren kunnen leiden tot dementie, is het belangrijk om te onderzoeken in welke mate vasculaire risicofactoren, zoals type 2 diabetes en hoge bloeddruk, samenhangen met een verminderde cognitieve prestatie, dat een voorspeller kan zijn voor de ontwikkeling van een cognitieve stoornis in een latere fase.

Het thema dat daarom centraal staat in dit proefschrift is de relatie tussen type 2 diabetes en cognitieve functies. We hebben gekeken of diabetes, versuikerde eiwitten, bloeddruk en lichaamssamenstelling samenhangen met cognitieve functies. Daarnaast hebben we de relatie tussen verbale intelligentie en diabetes complicaties en tussen verbale intelligentie en loopsnelheid onderzocht in mensen met diabetes.

In **Hoofdstuk 2** hebben we de effecten van type 2 diabetes op cognitieve verandering over een periode van 12 jaar onderzocht. De resultaten toonden aan dat mensen met diabetes 3 keer zo snel achteruitgingen op een taak voor informatieverwerkingsnelheid en 4 keer zo snel op een taak voor uitvoerende controlefuncties in vergelijking met mensen die geen diabetes hadden. De effecten op het geheugen waren minder sterk. Mensen die gedurende de onderzoeksperiode diabetes ontwikkelden, lieten een subtiele achteruitgang in informatieverwerkingsnelheid zien vergeleken met mensen die geen diabetes hadden gedurende de onderzoeksperiode. Ziekte duur bleek een rol te spelen in de ontwikkeling van cognitieve achteruitgang. Deze onderzoeksresultaten geven aan dat diabetes een risicofactor is voor cognitieve achteruitgang. Daarnaast geven ze aan dat het voorkomen van diabetes of een vroegtijdige behandeling van diabetes mogelijk de kans op de ontwikkeling van een cognitieve stoornis verkleint.

In **Hoofdstuk 3** hebben we gekeken naar versuikerde eiwitten, die een rol lijken te spelen bij de ontwikkeling van dementie. Deze eiwitten werden gemeten in het weefsel (in de huid) en in het bloed. De resultaten toonden aan dat het hebben van meer versuikerde eiwitten in de huid samenhangt met een slechter geheugen en dat vasculaire (risico)factoren hierin een rol lijken te spelen. We vonden geen relaties tussen versuikerde eiwitten in het bloed en cognitieve prestatie. Onze resultaten

zouden erop kunnen wijzen dat versuikerde eiwitten in het weefsel een rol spelen in de ontwikkeling van cognitieve achteruitgang, vooral achteruitgang in geheugen.

In **Hoofdstuk 4** werden relaties tussen bloeddruk, gemeten over 24 uur, en cognitieve functies onderzocht. De resultaten toonden aan dat zowel een lage als een hoge diastolische bloeddruk (onderdruk) samenhangt met een lagere prestatie op taken voor informatieverwerkingssnelheid en geheugen. We vonden deze relatie bij mensen met diabetes, maar niet bij mensen zonder diabetes. Deze resultaten lijken aan te geven dat niet alleen een hoge bloeddruk, maar ook een lage bloeddruk het risico op het ontwikkelen van cognitieve problemen kan verhogen in mensen met diabetes. Het is daarom belangrijk om zowel de bloeddruk als het cognitief functioneren van mensen met diabetes regelmatig te meten en in de gaten te houden. We hebben in dit hoofdstuk ook gekeken naar de relatie tussen het verschil in dag- en nachtbloeddruk ('dipping status') en cognitieve functies, maar we konden geen eenduidige relaties vinden.

In **Hoofdstuk 5** hebben we onderzocht of de hoeveelheid vet en de hoeveelheid spierweefsel samenhangen met cognitieve status (milde cognitieve stoornis of dementie) in ouderen. Een grotere hoeveelheid onderhuids vet (in de buik en in het dijbeen) hing samen met een kleinere kans op dementie bij oudere vrouwen. Deze relaties werden minder sterk wanneer er rekening gehouden werd met gewichtsverandering tussen middelbare en oudere leeftijd. Daarnaast hing een grotere hoeveelheid spierweefsel in het dijbeen samen met een kleinere kans op dementie bij zowel mannen als vrouwen. Gewichtsverandering bleek hier geen (grote) rol in te spelen. De resultaten suggereren dat het belangrijk kan zijn om veranderingen in gewicht in de gaten te houden wanneer mensen, vooral vrouwen, ouder worden.

In **Hoofdstuk 6** hebben we gekeken naar de relaties tussen aan de ene kant verbale intelligentie en aan de andere kant diabetescomplicaties en loopsnelheid. Diabetes is een complexe ziekte en om diabetescomplicaties, zoals hart- en vaatziekten, te voorkomen is het belangrijk dat diabetespatiënten goed op hun gezondheid letten door bijvoorbeeld gezond te eten en medicatie te gebruiken. Daarvoor hebben zij vaardigheden nodig om gezondheidsinformatie goed te kunnen begrijpen en te gebruiken. Deze vaardigheden worden ook wel gezondheidsgeletterdheid ('health literacy') genoemd. Verbale intelligentie kan beschouwd worden als een belangrijk onderdeel van gezondheidsgeletterdheid en zou daarom kunnen samenhangen met een groter risico op het krijgen van diabetescomplicaties. Onze resultaten lieten zien dat een lagere verbale intelligentie inderdaad samenhangt met de aanwezigheid van neuropathische pijn (zenuwpijn) en hart- en vaatziekten in mensen met diabetes. Daarnaast was een lagere verbale intelligentie geassocieerd met een lagere loopsnelheid. Deze relaties konden voor een groot deel verklaard worden door opleidingsniveau. Het zou daarom belangrijk kunnen zijn dat artsen zich

bewust zijn van het opleidingsniveau van hun patiënten en dat zij de manier waarop ze informatie verschaffen, aanpassen aan het niveau van de patiënt. Dit zou er uiteindelijk voor kunnen zorgen dat de kans om complicaties te ontwikkelen kleiner wordt voor diabetespatiënten.

In het laatste hoofdstuk, **Hoofdstuk 7**, zijn alle resultaten van dit proefschrift in een bredere context geplaatst en hebben we de onderzoeksmethodes bediscussieerd. Daarnaast hebben we besproken wat onze resultaten kunnen betekenen voor de kliniek en de wetenschap. De laatste onderdelen van dit hoofdstuk zijn: een samenvatting van de resultaten, een lijst van publicaties, een valorisatieparagraaf, het dankwoord, en het curriculum vitae van de auteur.