

นิพนธ์ต้นฉบับ

การศึกษาความชุกของการรู้คิดบกพร่องเล็กน้อยและปัจจัยที่เกี่ยวข้องใน ผู้ที่เป็นโรคเบาหวานชนิดที่ 2 ในโรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ สภากาชาดไทย

Received: February 3, 2021; Revised: February 17, 2021; Accepted: March 16, 2021

พญ. วรัญดา โรจนานุตร ^{1*}

รศ. พญ. โสฬพัทธ์ เหมรัญชโรจน์ ²

นพ. กรเอก มั่นวานิช ¹

ผศ. (พิเศษ) นพ. สุรินทร์ อัครวิฑูรติพิทย์ ¹

¹ ฝ่ายเวชศาสตร์ครอบครัว

โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ สภากาชาดไทย

² ภาควิชาจิตเวชศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

*Corresponding author email:

tantan_nt@hotmail.com

บทคัดย่อ

วัตถุประสงค์: การศึกษานี้ได้สืบค้นความชุกของการรู้คิดบกพร่องเล็กน้อย (Mild cognitive impairment) และปัจจัยที่เกี่ยวข้องในผู้ที่เป็นโรคเบาหวานชนิดที่ 2

ระเบียบวิธีวิจัย: ผู้เข้าร่วมการวิจัยที่เป็นเบาหวานชนิดที่ 2 ทั้งหมด 262 คน และวินิจฉัยภาวะ Mild Cognitive Impairment โดยเกณฑ์การวินิจฉัยของ Petersen และคณะ วัดระดับการรู้คิดโดยใช้แบบคัดกรอง Montreal Cognitive Assessment (MoCA) ฉบับภาษาไทย

ผลการวิจัย: พบความชุกของ Mild cognitive impairment ร้อยละ 67.4 ผลการวิเคราะห์การถดถอยโลจิสติกพบว่า อายุเพิ่มขึ้น 1 ปีมีแนวโน้มที่จะเกิด Mild cognitive impairment มากขึ้นคิดเป็น 1.062 เท่า (95%CI = 1.024 – 1.103) และ การใช้ยา Metformin มีแนวโน้มที่จะเกิด Mild cognitive impairment มากกว่าผู้ที่ ไม่ได้ใช้ยา Metformin คิดเป็น 2.440 เท่า (95%CI = 1.009 – 5.903) จำนวนปี การศึกษาเป็นปัจจัยป้องกัน โดยผู้ที่มีจำนวนปีการศึกษา 12-15 ปี มีแนวโน้มที่จะเกิด Mild cognitive impairment น้อยกว่าผู้ที่มีจำนวนปีการศึกษาจำนวน 0-5 ปี คิดเป็น 0.212 เท่า (95%CI = 0.070 - 0.639) และจำนวนปีการศึกษา ≥ 16 ปี มีแนวโน้มที่จะเกิด Mild cognitive impairment น้อยกว่าผู้ที่มีจำนวนปีการศึกษาจำนวน 0-5 ปี คิดเป็น 0.043 เท่า (95%CI = 0.015 -0.122)

สรุปผล: พบความชุกของภาวะ Mild cognitive impairment จำนวนมาก จึงควรมุ่งเน้นถึงการ early detection และจัดการภาวะ Mild cognitive impairment เพื่อให้ดูแลผู้ป่วยโรคเบาหวานชนิดที่ 2 ได้อย่างมีประสิทธิภาพมากขึ้น

คำสำคัญ: ความชุก, ปัจจัย, การรู้คิดบกพร่องเล็กน้อย, เบาหวานชนิดที่ 2

ORIGINAL ARTICLE

Prevalence of Mild Cognitive Impairment and Associated Factors in Type 2 Diabetes Mellitus at King Chulalongkorn Memorial Hospital, Thai Red Cross Society

Received: February 3, 2021; **Revised:** February 17, 2021; **Accepted:** March 16, 2021

Abstract

Background: This study aimed to identify factors associated with mild cognitive impairment (MCI) in Thai adults with type 2 diabetes mellitus (T2DM).

Methods: A total of 262 adults participated in this study. A diagnosis of MCI was based on the criteria of Petersen. Cognitive function was assessed with the Montreal Cognitive Assessment-Thai version (MoCA-T).

Results: The prevalence of MCI was 67.4%. In a logistic regression analysis, age ($p = 0.001$, OR = 1.062, 95% CI = 1.024 – 1.103), Metformin ($p = 0.048$, OR = 2.440, 95%CI = 1.009-5.903), education level ((12-15 years vs 0-5 years) ($p = 0.006$, OR = 0.212, 95% CI = 0.070-0.639)) and education level (≥ 16 years vs 0-5 years) ($p = 0.000$, OR = 0.043, 95% CI = 0.015 -0.122)) were associated with MCI among T2DM patients.

Conclusion: More concentrated efforts focused on early detection and appropriate management of MCI may be required in Thai adults with type 2 diabetes mellitus.

Keywords: prevalence, factors, mild cognitive impairment, type 2 diabetes mellitus

Waranrada Rotchanabut, MD.^{1*}

Assoc. Prof. Solaphat Hemrungronj, MD.²

Bhorn-ake Manasvanish, MD.¹

Asst. Prof. Surin Assawawitoontip, MD.¹

¹Department of Family Medicine,
King Chulalongkorn

Memorial Hospital

²Department of Psychiatry,
Faculty of Medicine,
Chulalongkorn University

*Corresponding author email:
tantan_nt@hotmail.com

บทนำ

โรคเบาหวานเป็นโรคไม่ติดต่อเรื้อรังที่ยังเป็นปัญหาสาธารณสุขทั่วโลก ซึ่งในปัจจุบันความชุกของโรคเบาหวานทั่วโลกยังคงเพิ่มสูงขึ้นเรื่อย ๆ ในประเทศไทยจากรายงานการสำรวจสุขภาพประชาชนไทยของสถาบันวิจัยระบบสาธารณสุข โดยการตรวจร่างกายครั้งที่ 5 ในปี พ.ศ. 2557 พบว่าความชุกของโรคเบาหวานของประชาชนไทยอายุ 15 ปีขึ้นไป เท่ากับร้อยละ 8.9 เพิ่มจากปี พ.ศ. 2552 ร้อยละ 6.9²

โรคเบาหวานส่งผลให้มีโอกาสเกิดภาวะแทรกซ้อนจากโรค เช่น จอตาผิดปกติจากเบาหวาน โรคไตเรื้อรัง โรคหัวใจและหลอดเลือด โรคหลอดเลือดสมอง ยังมีการศึกษาพบว่า โรคเบาหวานเป็นปัจจัยเสี่ยงในการเกิดการรู้คิดบกพร่องเล็กน้อย (Mild cognitive impairment) และยังเป็นปัจจัยกระตุ้นให้ภาวะ Mild cognitive impairment กลายเป็นภาวะสมองเสื่อมมากขึ้นด้วย³ โดยมีการศึกษาพบว่าโรคเบาหวานจะเพิ่มปัจจัยเสี่ยงการเกิดภาวะสมองเสื่อมเป็น 1.5-2.5 เท่า⁴ เนื่องจากพบว่าโรคเบาหวานทำให้หลอดเลือดเกิด endothelial dysfunction ส่งผลทำให้เกิดการสะสมของไขมันและโปรตีน เกิดการลดลงของ cerebral blood flow ทำให้เกิด hypoxic neuronal injury อีกทั้งยังทำให้เกิดการอักเสบ การบาดเจ็บของ blood brain barrier และการบาดเจ็บของสมองส่วน white matter⁵

จากแผนการดูแลรักษาโรคเบาหวานนั้น ได้ให้ความสำคัญกับการดูแลรักษาเป็นทีม ทั้งครอบครัวและบุคลากรทางการแพทย์ และยังมุ่งเน้นให้ความรู้ในการดูแลตนเองในผู้ป่วยกลุ่มโรคเบาหวาน ดังนั้นการนึกถึงภาวะ Mild cognitive impairment จึงเป็นสิ่งสำคัญเนื่องจากเป็นภาวะที่ส่งผลกระทบต่อการดูแล

ตนเองในผู้ป่วยเบาหวาน โดยเฉพาะการรู้คิดด้านการบริหารจัดการ (executive function) เพราะส่งผลถึงการรับรู้การแก้ไขปัญหาของตนเอง การตัดสินใจ การหยุดพฤติกรรมเก่า และการปรับเปลี่ยนพฤติกรรมใหม่⁴

จะเห็นได้ว่าโรคเบาหวานและภาวะ Mild cognitive impairment เป็นปัจจัยเกื้อหนุนกันที่หากไม่ได้รับการดูแลที่เหมาะสมอาจทำให้การดำเนินโรคแย่ลงได้ และจากสถานการณ์ในปัจจุบันที่มีภาวะสมองเสื่อมเพิ่มขึ้นเรื่อย ๆ ดังนั้นการคัดกรองหาภาวะ Mild cognitive impairment จึงเป็นส่วนสำคัญในการวินิจฉัยเบื้องต้น และนำไปสู่การป้องกันไม่ให้เกิดเป็นภาวะสมองเสื่อมได้ อีกทั้งยังเป็นการคัดกรองเพื่อหาปัญหาภาวะความรู้คิดบกพร่องในผู้ป่วยเบาหวาน เพื่อวางแผนแนวทางในการแก้ไขปัญหาด้านการดูแลผู้ป่วยที่มีปัญหาภาวะ Mild cognitive impairment เพื่อให้มีการดูแลรักษาเบาหวานในผู้ป่วยที่ดีขึ้นร่วมกันต่อไป

วัตถุประสงค์หลัก เพื่อหาความชุกของภาวะ Mild cognitive impairment ในผู้ที่เป็นโรคเบาหวานชนิดที่ 2 ในโรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ สภากาชาดไทย

วัตถุประสงค์รอง เพื่อหาปัจจัยที่เกี่ยวข้องของภาวะ Mild cognitive impairment ในผู้ที่เป็นโรคเบาหวานชนิดที่ 2 ในโรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ สภากาชาดไทย

วิธีการศึกษา การศึกษานี้เป็นแบบ Cross-sectional Descriptive Study ประชากรเป้าหมายคือ ผู้ป่วยเบาหวานที่มารับบริการที่แผนกตรวจโรคผู้ป่วยนอกของฝ่ายเวชศาสตร์ครอบครัว ที่โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ สภากาชาดไทย การคำนวณขนาดตัวอย่างที่ใช้ในการศึกษานี้ อ้างอิงจากงานวิจัยของ Wei Li และคณะ⁶ ที่ศึกษาความชุกและ

ปัจจัยที่เกี่ยวข้องของภาวะ Mild Cognitive Impairment ของผู้ที่เป็นเบาหวานชนิดที่ 2 พบว่ามีความชุกร้อยละ 21.8 โดยนำมาคำนวณโดยใช้สูตร Cochran WG⁷ ได้ขนาดตัวอย่าง N = 262 คน

การวิจัยนี้ผ่านการรับรองจากคณะกรรมการจริยธรรมการวิจัยในคน คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย (IRB No. 355/63) อาสาสมัครจะได้รับข้อมูลอย่างครบถ้วนและตอบข้อสงสัยจนอาสาสมัครเข้าใจเป็นอย่างดี อาสาสมัครสามารถตัดสินใจอย่างอิสระในการให้ความยินยอมเข้าร่วมวิจัย และมีอิสระที่จะปฏิเสธหรือถอนตัวจากโครงการวิจัยเมื่อใดก็ได้ โดยไม่มีผลต่อการรักษาพยาบาลที่ควรจะได้รับตามมาตรฐาน

เกณฑ์ในการคัดเลือกอาสาสมัครเข้าร่วมโครงการวิจัย (Inclusion criteria) คือ ผู้ที่เป็นโรคเบาหวานชนิดที่ 2 อายุมากกว่าหรือเท่ากับ 45 ปีบริบูรณ์ เชื้อชาติไทย สามารถพูดคุยสื่อสารได้รู้เรื่อง อ่าน-เขียนภาษาไทยได้ และมีผลตรวจทางห้องปฏิบัติการ ได้แก่ ระดับ HbA1C, ระดับ FBS, ระดับ Lipid profile และค่า eGFR

เกณฑ์การคัดเลือกอาสาสมัครออกจากโครงการวิจัย (Exclusion criteria) คือ มีภาวะสมองเสื่อม (Dementia) ทั้งจากประวัติหรือจาก TMSE (คะแนน ≤ 23 คะแนน) มีประวัติโรคทางระบบประสาท เช่น Parkinson disease, Meningitis, Brain tumor, Epilepsy ฯลฯ มีประวัติบาดเจ็บที่ศีรษะ ติดสารเสพติด มีความผิดปกติด้านการมองเห็น การได้ยิน และการเคลื่อนไหวที่รุนแรง และปฏิเสธหรือถอนตัวจากงานวิจัย

ภาวะความรู้คิดบกพร่องเล็กน้อย (Mild Cognitive Impairment)

มีการกำหนดเกณฑ์มาตรฐานในการวินิจฉัยภาวะ Mild Cognitive Impairment โดย Petersen และคณะ ที่กำหนดโดย European Consortium on Alzheimer's Disease คือ⁸

- ผู้ป่วยมีความรู้ดีกว่ามีปัญหาเรื่องความรู้คิด หรืออาจได้รับการยืนยันจากญาติร่วมด้วย
- ผู้ป่วยหรือบุคคลอื่นให้ประวัติว่าผู้ป่วยมีความรู้คิดลดลงเมื่อเทียบกับปีที่ผ่านมา
- มีภาวะความรู้คิดบกพร่อง โดยมีหลักฐานการประเมินทางคลินิก (อาจบกพร่องทางด้านความจำหรือความสามารถของสมองด้านอื่นก็ได้)
- ไม่ได้ส่งผลกระทบต่อการใช้ชีวิตประจำวัน
- ไม่มีภาวะสมองเสื่อม

ดังนั้น ผู้วิจัยจึงใช้เกณฑ์การวินิจฉัยนี้ในการวินิจฉัยภาวะ Mild Cognitive Impairment ร่วมกับเกณฑ์คะแนนในการประเมินโดยใช้แบบคัดกรอง Montreal Cognitive Assessment ฉบับภาษาไทย (MoCA-T)

จากการทบทวนวรรณกรรม มีการศึกษาถึงปัจจัยเสี่ยงของภาวะ Mild Cognitive Impairment ดังนี้

1. ระดับ HbA1C ที่สูง^{3, 9-11}
2. ระดับ FBS ที่สูง⁹⁻¹¹
3. ดัชนีมวลกายมาก^{9, 12}
4. ระดับไขมันสูง^{9, 10, 13}
5. ระดับ Systolic blood pressure สูง^{10, 13, 14}
6. อายุมาก^{10, 14}
7. เส้นรอบเอวมาก¹⁰
8. ระยะเวลาที่เป็นเบาหวานนาน^{9,10,15}
9. มีการสูบบุหรี่^{10, 13}
10. เพศหญิง^{13, 16, 17}
11. ระดับการศึกษา (Education level) น้อย^{3, 6, 13, 14, 16-18}
12. มีภาวะแทรกซ้อนของเบาหวาน เช่น ประวัติ Stroke, เบาหวานขึ้นจอประสาทตา (Retinopathy),

Ischemic heart disease และเบาหวานขึ้นไต (Nephropathy)^{13, 15}

13. มี Neuropsychiatric symptom เช่น Depression, Anxiety^{6, 16}

14. มีประวัติน้ำตาลในเลือดต่ำ (hypoglycemia)^{13, 19, 20}

15. ชนิดของยาที่รักษาเบาหวาน^{13, 20}

16. สถานะไต¹³

17. การออกกำลังกายที่น้อย¹³

งานวิจัยนี้จึงได้เก็บข้อมูลเพื่อศึกษาปัจจัยดังกล่าว โดยได้ให้นิยามของการออกกำลังกายคือ การออกกำลังกายหนักพอทำให้เกิดการเคลื่อนไหวส่วนต่าง ๆ ของร่างกายเพื่อจุดประสงค์อย่างใดอย่างหนึ่ง²¹

เครื่องมือที่ใช้ในการวิจัย

การศึกษานี้ใช้แบบสอบถามเป็นเครื่องมือในการเก็บรวบรวมข้อมูล โดยแบบสอบถามที่ใช้มีทั้งหมด 4 ชุด ประกอบด้วย

ส่วนที่ 1 แบบคัดกรองภาวะสมองเสื่อม Thai-Mental State Examination (TMSE)

แบบคัดกรองภาวะสมองเสื่อม TMSE ถูกพัฒนาจาก MMSE ของ Folstein และคณะ โดย Train the Brain Forum Thailand แบบสอบถามมีคะแนนเต็ม 30 คะแนน ผู้ป่วยที่มีคะแนนน้อยกว่า 24 คะแนน ถือว่ามีภาวะสมองเสื่อม²² จึงใช้เพื่อเป็นการคัดกลุ่มผู้ที่มีภาวะสมองเสื่อมออกจากการศึกษา

ส่วนที่ 2 แบบสอบถาม Demographic Data ได้แก่ เพศ อายุ ดัชนีมวลกาย สถานภาพ ระดับการศึกษา ระยะเวลาที่เป็นโรคเบาหวาน ภาวะแทรกซ้อนจากโรคเบาหวาน ประวัติการสูบบุหรี่ ค่าความดันโลหิต ประวัติชนิดยารักษาเบาหวานที่ใช้ในปัจจุบัน ผลตรวจทางห้องปฏิบัติการ ได้แก่ ระดับ HbA1C ระดับ FBS ระดับ Lipid profile และค่า eGFR ประวัติน้ำตาลในเลือดต่ำ

ส่วนที่ 3 แบบคัดกรอง Montreal Cognitive Assessment (MoCA) ฉบับภาษาไทย ในการคัดกรองภาวะ Mild Cognitive Impairment ที่สามารถประเมินการรู้คิดได้หลายด้าน โดยมีคะแนนเต็มทั้งหมด 30 คะแนน หากมีคะแนนในแบบทดสอบ น้อยกว่า 25 บ่งชี้ถึงภาวะความรู้คิดบกพร่องเล็กน้อย โดยมี Sensitivity 0.8 และ Specificity 0.8 และจะต้องบวกอีก 1 คะแนน ในผู้ที่มีระดับการศึกษาน้อยกว่าหรือเท่ากับ 6 ปี²³ และมีการศึกษาเปรียบเทียบกับแบบคัดกรองมาตรฐานเดิมคือ Mini-Mental Status Exam (MMSE) ในการวินิจฉัยภาวะ Mild cognitive impairment ในโรคเบาหวานชนิดที่ 2 พบว่าแบบคัดกรอง MoCA เป็นแบบคัดกรองที่ดีกว่า²⁴

ส่วนที่ 4 แบบทดสอบ Hospital anxiety and depression scales (HADS) ฉบับภาษาไทย โดยในกลุ่มอาการวิตกกังวล คิดคะแนนข้อดีทั้งหมด (1,3,5,7,9,11,13) รวมกัน และกลุ่มอาการซึมเศร้า คิดคะแนนข้อคู่ทั้งหมด (2,4,6,8,10,12,14) ค่าคะแนนรวมในกลุ่มอาการใดที่ ≥ 11 คะแนน บ่งถึงความผิดปกติทางจิตเวชในกลุ่มนั้น²⁵ การใช้ HADS ในการประเมินกลุ่มอาการวิตกกังวล มีความไว ร้อยละ 100 และความจำเพาะร้อยละ 86 ส่วนการประเมินอาการซึมเศร้ามีความไวร้อยละ 85.7 และความจำเพาะร้อยละ 91.3²⁶ ซึ่งแบบทดสอบนี้ใช้ประเมินระดับภาวะซึมเศร้าและวิตกกังวล เพื่อหาปัจจัยที่เกี่ยวข้องในงานวิจัยนี้

คำนวณผลโดยใช้โปรแกรม SPSS (Statistical Package for Social Science) version 22 ในการวิเคราะห์ข้อมูลทางสถิติ โดยวิเคราะห์เปรียบเทียบค่าพหุพิสัย (cognitive domains) โดยใช้ Independent T-test หรือ Mann-Whitney U test และนำปัจจัยจากการทบทวนวรรณกรรมข้างต้นทั้งหมดทำการวิเคราะห์ Univariate logistic regression โดยใช้เกณฑ์ตัวแปรที่ $P < 0.25$ เข้าสู่ final model จากนั้นใช้การวิเคราะห์ด้วย Binary logistic regression

ผลการศึกษา

ข้อมูลพื้นฐานและประวัติส่วนบุคคล จากกลุ่มตัวอย่างทั้งหมด 262 คน พบข้อมูลพื้นฐานและประวัติส่วนบุคคล ชาย 90 คน คิดเป็นร้อยละ 34.1 และหญิง 172 คน คิดเป็นร้อยละ 65.2 ส่วนใหญ่อยู่ในกลุ่มอายุมากกว่าหรือเท่ากับ 60 ปี จำนวน 194 คน ซึ่งคิดเป็นร้อยละ 73.5 ด้านระดับการศึกษาแบ่งเป็นช่วง 0-5 ปี ช่วง 6-11 ปี ช่วง 12-15 ปี และ ช่วงระดับการศึกษามากกว่าหรือเท่ากับ 16 ปี คิดเป็นร้อยละ 28.4, 18.9, 20.8 และ 31.1 ตามลำดับ ด้านสถานภาพพบว่า ส่วนใหญ่อยู่ในสถานภาพสมรส และด้านการออกกำลังกายพบว่า กลุ่มที่ออกกำลังกายมีจำนวน 141 คน คิดเป็นร้อยละ 53.4 และกลุ่มที่ไม่ได้ออกกำลังกายมีจำนวน 121 คน คิดเป็นร้อยละ 45.8 ดังตารางที่ 1

ด้านข้อมูลการใช้ยาของผู้ที่เป็นโรคเบาหวานชนิดที่ 2 พบว่ามีผู้ป่วยเบาหวานชนิดที่ 2 ส่วนใหญ่ใช้ยาชนิดไม่ใช่อินซูลิน คิดเป็นร้อยละ 87.3 โดยส่วนมากใช้ยา Metformin, Glipizide, Pioglitazone, Glimepiride, Linagliptin และ Empagliflozin ซึ่งคิดเป็นร้อยละ 84.5, 40.1, 7.6, 1.5, 1.5 และ 1.1 ตามลำดับ พบความชุกของภาวะการรู้คิดบกพร่องเล็กน้อยในผู้ที่เป็นโรคเบาหวานชนิดที่ 2 ที่มารับบริการที่แผนกตรวจโรคผู้ป่วยนอกของฝ่ายเวชศาสตร์ครอบครัว โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ สภากาชาดไทย ในช่วงเดือนเมษายน ถึงเดือนกันยายน 2563 คือ 178 คน คิดเป็นร้อยละ 67.4 และจากคะแนนของแบบคัดกรอง MoCA ของผู้ป่วยเบาหวานชนิดที่ 2 ในกลุ่ม Mild cognitive impairment พบว่า คะแนน cognitive domains มีคะแนนลดลงทุกด้าน ดังแสดงในตารางที่ 2

เมื่อนำข้อมูลที่ได้ทั้งหมดมาวิเคราะห์ Univariate logistic regression โดยใช้เกณฑ์ตัวแปรที่ $p < 0.25$ จากตารางที่ 1 มาวิเคราะห์ Binary logistic regression ซึ่งมี 5 ตัวแปรอิสระ ได้แก่ อายุ ยา Metformin, ยา Empagliflozin, ระดับ eGFR ที่ ≥ 60 ml/min/1.73m² และระดับการศึกษา พบว่าอายุและการใช้ยา Metformin เป็นปัจจัยเสี่ยงใน

การเกิดภาวะ Mild cognitive impairment โดยผู้ที่มีอายุเพิ่มขึ้น 1 ปีมีแนวโน้มที่จะเกิดภาวะ Mild cognitive impairment มากขึ้น คิดเป็น 1.062 เท่า (95%CI = 1.024 – 1.103) และการใช้ยา Metformin มีแนวโน้มที่จะเกิดภาวะ Mild cognitive impairment มากกว่าผู้ที่ไม่ได้ใช้ยา Metformin คิดเป็น 2.440 เท่า (95%CI = 1.009 – 5.903) ขณะที่ระดับการศึกษาเป็นปัจจัยป้องกัน โดยระดับการศึกษาช่วง 12-15 ปี มีแนวโน้มที่จะเกิดภาวะ Mild cognitive impairment น้อยกว่าผู้ที่มีระดับการศึกษาช่วง 0-5 ปี คิดเป็น 0.212 เท่า (95%CI = 0.070 – 0.639) และระดับการศึกษา ≥ 16 ปี มีแนวโน้มที่จะเกิดภาวะ Mild cognitive impairment น้อยกว่าผู้ที่มีระดับการศึกษาช่วง 0-5 ปี คิดเป็น 0.043 เท่า (95%CI = 0.015 -0.122) ดังตารางที่ 3

อภิปรายผล

ความชุกของภาวะ Mild cognitive impairment ในผู้ที่เป็นโรคเบาหวานชนิดที่ 2 ในโรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ สภากาชาดไทย คือร้อยละ 67.4 และเมื่อนำความชุกจากการศึกษานี้ไปเปรียบเทียบกับความชุกของภาวะ Mild cognitive impairment ในผู้ที่เป็นโรคเบาหวานชนิดที่ 2 ในประเทศจีนจากการศึกษาของ Wei Li⁶ พบว่ามีความชุกร้อยละ 21.8 เนื่องจากมีการใช้เครื่องมือในการคัดกรองภาวะ Mild cognitive impairment แตกต่างกัน โดยในการศึกษาของประเทศจีนได้ใช้ MMSE ในการคัดกรอง ซึ่งมีความไว (sensitivity) และความจำเพาะ (specificity) น้อยกว่าแบบคัดกรอง MoCA และแตกต่างจากการศึกษาของ Yun Jeong Lee และคณะ¹⁴ ในผู้ป่วยสูงอายุชาวเกาหลีที่เป็นเบาหวานชนิดที่ 2 ซึ่งผลการศึกษาพบว่า มีความชุกของภาวะ Mild cognitive Impairment ร้อยละ 32.7 ซึ่งมีลักษณะของประชากรที่คล้ายกับการศึกษานี้ และยิ่งสูงกว่าของประเทศอื่น เช่น การศึกษาของ Corepath Venugopal Lalithambika และคณะ ในประเทศอินเดีย¹¹ การศึกษาของ Louren Blanquisco และคณะ ในประเทศฟิลิปปินส์¹⁸ อาจเป็นเพราะลักษณะของกลุ่ม

ตัวอย่างในงานวิจัยนี้ที่ไม่ได้คัดกลุ่มที่มีประวัติของภาวะซึมเศร้าออกจากการศึกษาเหมือนกับการศึกษาอื่น แม้ว่ากลุ่มประชากรจะเป็นกลุ่มที่อายุน้อยกว่าปกติที่มีการคัดกรองในผู้สูงอายุ 60 ปีขึ้นไป

จากคะแนนของแบบคัดกรอง MoCA ของผู้ป่วยเบาหวานชนิดที่ 2 ในกลุ่ม Mild cognitive impairment พบว่า

cognitive domains มีคะแนนลดลงทุกด้าน คือ ด้าน Visuospatial/executive, Naming, Memory, Attention, Abstraction, Language และ Delayed Recall ซึ่งสอดคล้องกับการศึกษาของ Paula S Koekkoek และคณะ ที่กล่าวว่า cognitive domains ของผู้ป่วยเบาหวานชนิดที่ 2 ลดลง ซึ่งอาจมีผลต่อพฤติกรรมสุขภาพเบาหวานใน

ตารางที่ 1 แสดงข้อมูลพื้นฐาน

ข้อมูล	กลุ่มการรู้คิดปกติ (normal) (คะแนน ≥ 25) n = 84	กลุ่มการรู้คิดบกพร่องเล็กน้อย (mild cognitive impairment) (คะแนน < 25) n = 178	P-value
เพศ ^a			
หญิง (%)	54 (31.4%)	118 (68.6%)	0.857
ชาย (%)	30 (33.3%)	60 (67.9%)	
สถานภาพ ^a			
โสด (%)	27 (29.3%)	65 (70.7%)	0.650
แต่งงาน (%)	55 (32.9%)	112 (67.1%)	
อายุ, ปี ^b	61.21 $\pm$ 8.55 *	66.65 $\pm$ 8.56 *	< 0.001
ดัชนีมวลกาย (BMI), kg/m ² ^b	27.03 $\pm$ 4.30 *	26.40 $\pm$ 5.17 *	0.338
เส้นรอบเอว, นิ้ว ^b	35.36 $\pm$ 7.78 *	35.90 $\pm$ 7.21 *	0.586
ระยะเวลาที่เป็นเบาหวาน, ปี ^b	10.16 $\pm$ 8.52 *	10.98 $\pm$ 9.54 *	0.504
ระดับความดันโลหิตช่วงบน (SBP), mmHg ^b	135.27 $\pm$ 13.40 *	137.55 $\pm$ 15.74 *	0.254
ระดับน้ำตาลสะสม (HbA1C), mg% ^b	7.28 $\pm$ 1.26 *	7.20 $\pm$ 1.26 *	0.666
ระดับน้ำตาลขณะอดอาหาร (FBS), mg/dl ^b	142.98 $\pm$ 50.51 *	137.66 $\pm$ 34.15 *	0.322
ระดับไขมันโคเลสเตอรอล (Cholesterol), mg/dl ^b	171.86 $\pm$ 39.50 *	175.33 $\pm$ 31.99 *	0.452
ระดับไขมันไตรกลีเซอไรด์ (Triglyceride), mg/dl ^b	132.73 $\pm$ 53.90 *	140.66 $\pm$ 71.40 *	0.371
ระดับไขมันเอชดีแอล (HDL), mg/dl ^b	48.60 $\pm$ 11.25 *	48.40 $\pm$ 10.42 *	0.892
ระดับไขมันแอลดีแอล (LDL), mg/dl ^b	107.12 $\pm$ 30.55 *	105.01 $\pm$ 27.98 *	0.583
ระดับค่าครีเอตินีน (Cr), mg/dl ^b	0.92 $\pm$ 0.90 *	0.92 $\pm$ 0.70 *	0.959
ระดับค่าไนโตรเจนจากยูเรีย (BUN), mg/dl ^b	16.12 $\pm$ 10.63 *	16.09 $\pm$ 11.80 *	0.987
ระดับคะแนน HADS (Anxiety) ^b	1.64 $\pm$ 2.31 *	1.49 $\pm$ 2.05 *	0.586
ระดับคะแนน HADS (Depression) ^b	0.82 $\pm$ 1.26 *	0.89 $\pm$ 1.25 *	0.667
ระดับคะแนน HADS (Total) ^b	2.46 $\pm$ 3.28 *	2.38 $\pm$ 2.85 *	0.836
ระดับการศึกษา ^a			
0-5 ปี (%)	5 (6.7%)	70 (93.3%)	< 0.001
6-11 ปี (%)	8 (16.0%)	42 (84.0%)	
12-15 ปี (%)	16 (29.1%)	39 (70.9%)	
มากกว่าหรือเท่ากับ 16 ปี (%)	55 (67.1%)	27 (32.9%)	
ระดับอัตราการกรองของไต (GFR), ml/min/1.73m ² ^a			
< 60 ml/min/1.73m ²			
≥ 60 ml/min/1.73m ²	75 (33.9%)	146 (66.1%)	0.184
การใช้ยา empagliflozin ^c	9 (22%)	32 (78.0%)	
ใช้ยา (%)			
ไม่ใช้ยา (%)	3 (100.0%)	0 (0%)	0.032
การใช้ยา Metformin ^a	81 (31.3%)	178 (68.7%)	

ตารางที่ 1 แสดงข้อมูลพื้นฐาน (ต่อ)

ข้อมูล	กลุ่มการรู้คิดปกติ (normal) (คะแนน ≥ 25) n = 84	กลุ่มการรู้คิดบกพร่องเล็กน้อย (mild cognitive impairment) (คะแนน < 25) n = 178	P-value
ใช้ยา (%)	68 (30.4%)	156 (69.6%)	0.212
ไม่ใช้ยา (%)	16 (42.1%)	22 (57.9%)	
การใช้ยา Glimepiride ^a			
ใช้ยา (%)	0 (0%)	4 (100.0%)	0.309
ไม่ใช้ยา (%)	84 (32.6%)	174 (67.4%)	
ภาวะน้ำตาลในเลือดต่ำ ^a			
ไม่มีภาวะน้ำตาลในเลือดต่ำ (%)	74 (31.8%)	163 (68.2%)	1.00
มีภาวะน้ำตาลในเลือดต่ำ (%)	10 (34.8%)	15 (65.2%)	
ออกกำลังกาย ^a			
ไม่ออกกำลังกาย (%)	36 (29.8%)	85 (70.2%)	0.542
ออกกำลังกาย (%)	48 (34.0%)	93 (66.0%)	
ภาวะแทรกซ้อนทางตา ^c			
ไม่มีภาวะแทรกซ้อน (%)	83 (32.3%)	174 (67.7%)	1.000
มีภาวะแทรกซ้อน (%)	1 (20.0%)	4 (80.0%)	
ภาวะแทรกซ้อนทางหลอดเลือดสมอง ^c			
ไม่มีภาวะแทรกซ้อน (%)	83 (32.0%)	176 (68.0%)	1.000
มีภาวะแทรกซ้อน (%)	1 (33.3%)	2 (66.7%)	
ภาวะแทรกซ้อนทางไต ^c			
ไม่มีภาวะแทรกซ้อน (%)	83 (32.5%)	172 (67.5%)	0.435
มีภาวะแทรกซ้อน (%)	1 (14.3%)	6 (85.7%)	
ภาวะแทรกซ้อนทางโรคหัวใจ ^c			
ไม่มีภาวะแทรกซ้อน (%)	83 (32.0%)	176 (68.0%)	1.000
มีภาวะแทรกซ้อน (%)	1 (33.3%)	2 (66.7%)	
การสูบบุหรี่ ^a			
ไม่สูบบุหรี่ (%)	82 (32.5%)	170 (67.5%)	0.509
สูบบุหรี่ (%)	2 (20.0%)	8 (80.0%)	

a = ค่าความแตกต่างทางสถิติของตัวแปรถูกทดสอบด้วย Chi-squared test

b = ค่าความแตกต่างทางสถิติของตัวแปรถูกทดสอบด้วย Independent T test

c = ค่าความแตกต่างทางสถิติของตัวแปรถูกทดสอบด้วย Fisher's exact test

* ค่าที่แสดงในตารางเป็นค่าเฉลี่ย $\pm$ ค่าเบี่ยงเบนมาตรฐาน

ตารางที่ 2 คะแนน MoCA ของผู้ที่มีภาวะ Mild cognitive impairment เปรียบเทียบกับภาวะปกติ

คะแนนแบบคัดกรอง MoCA (คะแนนเต็ม)	กลุ่มการรู้คิดปกติ (normal) n = 84	กลุ่มการรู้คิดบกพร่องเล็กน้อย (mild cognitive impairment) n = 178	P-value
Visuospatial/executive ^a (5)	4.45 $\pm$ 0.67	2.67 $\pm$ 1.36	< 0.001
Naming ^a (3)	2.95 $\pm$ 0.21	2.63 $\pm$ 0.73	< 0.001
Attention ^a (6)	5.75 $\pm$ 0.53	4.72 $\pm$ 1.22	< 0.001
Language ^a (3)	2.27 $\pm$ 0.75	1.15 $\pm$ 0.97	0.003
Abstraction ^b (2)	1.45 $\pm$ 0.77	0.58 $\pm$ 0.73	< 0.001
Delayed recall ^a (5)	3.62 $\pm$ 1.20	1.57 $\pm$ 1.46	< 0.001
Orientation ^a (6)	6.00 $\pm$ 0.00	5.94 $\pm$ 0.24	0.020
Total score ^a (30)	26.67 $\pm$ 1.44	19.53 $\pm$ 3.51	< 0.001

ค่าที่แสดงในตารางเป็นค่าเฉลี่ย $\pm$ ค่าเบี่ยงเบนมาตรฐาน

P < 0.05 ถือว่ามีนัยสำคัญทางสถิติ

a = ค่าความแตกต่างทางสถิติของตัวแปรถูกทดสอบด้วย Independent T test

b = ค่าความแตกต่างทางสถิติของตัวแปรถูกทดสอบด้วย Mann-Whitney U test เนื่องจากไม่เป็นการแจกแจงแบบปกติ (normal distribution)

ตารางที่ 3 ตารางตัวแปรที่มีความสัมพันธ์กับภาวะ Mild cognitive impairment จากการวิเคราะห์ Binary logistic regression

ตัวแปรอิสระ	Adjusted Odds Ratio	95% Confidence Interval		P - Value
		Lower	Upper	
อายุ	1.062	1.024	1.103	0.001
ยา Metformin	2.440	1.005	5.903	0.048
ระดับการศึกษา				0.000
ช่วง 0-5 ปี เทียบกับ ช่วง 6-11 ปี	0.455	0.136	1.521	0.201
ช่วง 0-5 ปี เทียบกับ ช่วง 12-15 ปี	0.212	0.070	0.639	0.006
ช่วง 0-5 ปี เทียบกับ ช่วง ≥ 16 ปี	0.043	0.015	0.122	0.000

ตัวแปรที่เข้าสู่ Binary logistic regression model มีทั้งหมด 5 ตัวแปร คือ อายุ, ยา Metformin, ยา Empagliflozin, ระดับ eGFR ที่ ≥ 60 ml/min/1.73m² และระดับการศึกษา

ด้านของประสิทธิภาพในการรับข้อมูลที่ไม่เป็นโครงสร้างได้ลดลง จึงเป็นผลให้การทดสอบด้านการรู้คิดลดลงและมีกระบวนการจำยากขึ้น²⁷ และจากการศึกษาของ Rachel Hopkins และคณะ ที่กล่าวว่า การลดลงของ Memory, Attention, Visuospatial/executive มีผลต่อพฤติกรรมการดูแลรักษาเบาหวานของตนเองที่ลดลง รวมถึงการยินยอมการใช้ยา การกินอาหารและการออกกำลังกายตามคำแนะนำลดลง ไม่ได้รับการดูแลที่เหมาะสม และมีการควบคุมระดับน้ำตาลที่แย่ รวมถึงทำให้เกิดภาวะน้ำตาลในเลือดต่ำได้²⁸

จากการศึกษาพบว่า ปัจจัยที่มีความสัมพันธ์กับภาวะ Mild cognitive impairment ในผู้ที่เป็นโรคเบาหวานชนิดที่ 2 คือ อายุ การใช้ยา Metformin และระดับการศึกษา โดยพบว่าผู้ป่วยเบาหวานที่มีอายุเพิ่มขึ้น 1 ปีมีแนวโน้มที่จะเกิดภาวะ Mild cognitive impairment มากขึ้นคิดเป็น 1.062 เท่า (95%CI = 1.024 – 1.103) ซึ่งสอดคล้องกับการศึกษาของ Yun Jeong Lee ในประเทศเกาหลี¹⁴ พบว่า ผู้ป่วยเบาหวานที่อายุมากกว่าหรือเท่ากับ 74 ปี เป็นปัจจัยเสี่ยงในการเกิด Mild cognitive impairment มากกว่ากลุ่มอายุ 65-68 ปี คิดเป็น 3.69 เท่า (95%CI = 1.55-8.82)

ผู้ป่วยเบาหวานที่มีการใช้ยา Metformin มีแนวโน้มที่จะเกิดภาวะ Mild cognitive impairment มากกว่าผู้ป่วยเบาหวานที่ไม่ได้ใช้ยา Metformin คิดเป็น 2.440 เท่า (95%CI = 1.009 – 5.903) ซึ่งสอดคล้องกับการศึกษาของ Alexandra M.V. Wennberg และคณะ ซึ่งพบว่าการใช้ยา Metformin มีความสัมพันธ์ในการเพิ่มความ

เสี่ยงในการเกิด Mild cognitive impairment 2.75 เท่า (subhazard ratio = 2.75, 95%CI = 1.64 – 4.63) โดยอธิบายจากการใช้ยา Metformin ทำให้เกิด vitamin B12 ลดลง และส่งผลให้เกิดการรู้คิดบกพร่อง²⁹

มีหลักฐานการศึกษาหลายการศึกษาทั้งแบบ cross-sectional study, case report และ randomized control trial ที่สนับสนุนว่ายา metformin สามารถส่งผลในการลดระดับ vitamin B12 โดยอธิบายกลไกของยา metformin ที่ส่งผลให้เกิดการขาด vitamin B12 คือ เกิดการเปลี่ยนแปลงการเคลื่อนไหวของลำไส้เล็กทำให้กระตุ้นการเจริญเติบโตของแบคทีเรียในลำไส้ ลดการดูดซึมของ vitamin B12 เป็นผลให้เกิดการขาด vitamin B12³⁰

การขาดของ vitamin B12 ทำให้เกิดการรู้คิดบกพร่อง เนื่องจากเกิดการขาดเจ็บของ neuron และ vascular endothelium อีกทั้งยังส่งผลให้การสร้าง neuron และ neurotransmitter บกพร่อง³⁰

ในการศึกษาบางการศึกษาพบว่า การใช้ยา Metformin ให้ผลที่ดีต่อการรู้คิด³¹ และมีการศึกษาในผู้ป่วยเบาหวานที่ใช้ยา Metformin อาจช่วยลดความเสี่ยงการเกิด cognitive decline เนื่องจากมีผลลดการอักเสบในกล้ามเนื้อเรียบ macrophage และ endothelial cell ทำให้เกิดการป้องกัน macrovascular complication³² ซึ่งผลรายงานที่แตกต่างกันนี้ทำให้อาจบอกได้ว่าการใช้ยา Metformin อาจไม่ได้เหมาะสมกับผู้ป่วยทุกคน การประเมินความเสี่ยงและ

ประโยชน์ของผู้ป่วยรายบุคคลจึงเป็นสิ่งที่จำเป็น³¹ และอาจยังไม่สามารถบอกได้ว่า การใช้ยา Metformin เป็นสาเหตุหรือผลจากภาวะ Mild cognitive impairment ดังนั้นจึงควรมีการศึกษาเพิ่มเติมเกี่ยวกับความสัมพันธ์นี้

ผู้ป่วยเบาหวานที่มีระดับการศึกษาช่วง 12-15 ปี มีแนวโน้มที่จะเกิดภาวะ Mild cognitive impairment น้อยกว่าผู้ป่วยเบาหวานที่มีระดับการศึกษาช่วง 0-5 ปี คิดเป็น 0.212 เท่า (95%CI = 0.070 - 0.639) และผู้ป่วยเบาหวานที่มีระดับการศึกษาช่วงที่มากกว่าหรือเท่ากับ 16 ปี มีแนวโน้มที่จะเกิดภาวะ Mild cognitive impairment น้อยกว่าผู้ป่วยเบาหวานที่มีระดับการศึกษาจำนวน 0-5 ปี คิดเป็น 0.043 เท่า (95%CI = 0.015 -0.122) ซึ่งสอดคล้องกับการศึกษาของ Wei Li ในประเทศจีน⁶ พบว่า การศึกษาเป็นปัจจัยป้องกันในการเกิดภาวะ Mild cognitive impairment คิดเป็น 0.869 เท่า (95%CI = 0.805 - 0.983)

สรุปและข้อเสนอแนะ

จากผลการวิจัย ความชุกของภาวะ Mild cognitive impairment และปัจจัยที่เกี่ยวข้องในผู้ที่เป็นโรคเบาหวานชนิดที่ 2 ในโรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ สภากาชาดไทย พบความชุกของภาวะ Mild cognitive impairment คือ ร้อยละ 67.4 ซึ่งมากกว่าประเทศอื่น ๆ และพบปัจจัยเสี่ยงที่ทำให้เกิด Mild cognitive impairment คือ อายุ และการใช้ยา Metformin อีกทั้งพบว่าระดับการศึกษาที่เพิ่มขึ้นเป็นปัจจัยป้องกันในการเกิด Mild cognitive impairment และในผู้ป่วยเบาหวานชนิดที่ 2 มี cognitive domains ที่ลดลงในทุก ๆ ด้านซึ่งส่งผลต่อการดูแลเบาหวานของตนเอง โดยผู้วิจัยมีข้อเสนอแนะต่อสถานพยาบาล และการทำวิจัยครั้งต่อไปดังนี้

- โรงพยาบาลอาจมีการจัดช่องทางเพิ่มสำหรับการคัดกรองภาวะ Mild cognitive impairment และภาวะสมองเสื่อมในผู้ป่วยเบาหวานชนิดที่ 2 เพื่อ early detection และร่วมกันดูแลผู้ที่เป็นโรค

เบาหวานชนิดที่ 2 ได้อย่างมีประสิทธิภาพมากขึ้น นอกจากนี้ อาจมีแนวทางการปฏิบัติต่อการคัดกรองความผิดปกติ เช่น แนะนำการควบคุมระดับน้ำตาลที่เหมาะสม หลีกเลี่ยงภาวะน้ำตาลในเลือดต่ำ การควบคุมระดับความดันโลหิต การรับประทานอาหารที่เหมาะสม⁴ และการทำ cognitive training³³ อย่างไรก็ตามขึ้นอยู่กับข้อจำกัดทางด้านบุคลากร เครื่องมือ และการแบ่งปันทรัพยากรที่เหมาะสม

- การศึกษาครั้งต่อไปอาจพิจารณาการศึกษาเรื่องความสัมพันธ์ของระดับ vitamin B12 และขนาดยาและระยะเวลาใช้ยา metformin มีความสัมพันธ์กันอย่างไร

- การศึกษานี้เป็นการศึกษาเฉพาะแบบ cross-sectional study เท่านั้น การศึกษาวิจัยถัดไปอาจติดตามดูความสัมพันธ์ระหว่างภาวะ Mild cognitive impairment และเบาหวานชนิดที่ 2

กิตติกรรมประกาศ

ขอขอบคุณผู้แปลแบบคัดกรอง Montreal Cognitive Assessment (MoCA) รศ.พญ. โสฬพัทธ์ เหมรัฐโชโรจน์ ผู้พัฒนาแบบคัดกรองภาวะสมองเสื่อม Thai Mental State Examination (TMSE) รศ.พญ. วรพรรณ เสนาณรงค์ และผู้พัฒนาแบบสอบถาม Hospital Anxiety and Depression Scale ฉบับภาษาไทย (Thai HADS) ผศ.นพ.รณานิษฐ์โกวิท ที่นำมาใช้ในงานวิจัยครั้งนี้

เอกสารอ้างอิง

1. Diabetes [Internet]. WHO. 2020 June [cited 2021 Feb 26]. Available from : <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/diabetes>
2. กรมควบคุมโรค; สำนักงานโรคไม่ติดต่อ, กลุ่มโรคไม่ติดต่อ. ประเด็นสารรณรงค์วันเบาหวานโลกปี 2561. ประเทศไทย : สำนักโรคไม่ติดต่อ; 2561
3. Mori Y, Futamura A, Murakami H, Kohashi K, Hirano T, Kawamura. Increased detection of mild cognitive impairment with type 2 diabetes mellitus using the Japanese version of the Montreal Cognitive Assessment: Apilot study. *Neurol Clin Neurosci* 2015; 3: 89-93
4. Munshi MN. Cognitive Dysfunction in Older Adults With Diabetes: What a Clinician Needs to Know. *Diabetes Care* 2017; 40(4): 461-467
5. Biessels GJ, Despa F. Cognitive decline and dementia in diabetes: mechanisms and clinical implications. *Nat Rev Endocrinol* 2018;14(10): 519-604
6. 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. doi: 10.3389/fnagi.2019.00180. PMID: 31417393; PMCID: PMC6682644.
7. Cochran WG. Sampling techniques. 3rd ed. New York: John Wiley & Sons; 1977
8. Portet F, Ousset PJ, Visser PS, Frisoni GB, Nobili F, Scheltens Ph, et al. Mild cognitive impairment (MCI) in medical practice: a critical review of the concept and new diagnostic procedure. Report of the MCI Working Group of the European Consortium on Alzheimer's Disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2006; 77(6):714-718.
9. Niu M, Yin F, Liu L, Fang Y, Xuan X, Wu G. Non-high-densitylipoprotein cholesterol and other risk factor of mild cognitive impairment among Chinese type 2 diabetic patients. *J Diabetes Complications* 2013; 27(5): 443-446.
10. Goa Y, Xiao Y, Miao R, Zhao J, Cui M, Huang G, et al. The prevalence of mild cognitive impairment with type 2 diabetes mellitus among elderly people in China: A cross-sectional study. *Arch Gerontol Geriat* 2016; 62:138-142.
11. Lalithambika CV, Arun CS, Saraswathy LA, Bhaskaran R. Cognitive Impairment and its Association with Glycemic Control in Type 2 Diabetes Mellitus Patients. *Indian J of Endocrinol Metab* 2019; 23(3):353-356.
12. Germert TV, Wolwer W, Weber KS, Hoyer A, Strassburger K, Bohnau N, et al. Cognitive Function Is Impaired in Patients with Recently Diagnosed Type 2 Diabetes, but Not Type 1 Diabetes. *J Diabetes Res* 2018;1470476. doi: 10.1155/2018/1470476. PMID: 30159333; PMCID: PMC6109580.
13. Gorska-Ciebiada M, Saryusz-Wolska M, Ciebiada M, Loba J. Mild Cognitive Impairment and Depressive Symptoms in Elderly Patients with Diabetes : Prevalence, Risk Factors, and Comorbidity. *J Diabetes Res* 2014; 2014:179648. doi: 10.1155/2014/179648. Epub 2014 Nov 9. PMID: 25431771; PMCID: PMC4241577.
14. Lee YJ, Kang HM, Kim NK, Yang JY, Noh JH, Ko KS, et al. Factors Associated for Mild Cognitive Impairment in Older Korean Adults with Type 2 Diabetes Mellitus. *Diabetes Metab J* 2014;38(2):150-157.
15. Albai O, Frandes M, Timar R, Roman D, Timar B. Risk factors for developing dementia in type 2 diabetes mellitus patients with mild cognitive impairment. *Neuropsychiatr Dis Treat* 2019; 15:167-175.
16. Robert RO, Geda YE, Knopman DS, Cha RH, Pankratz VS, Boeve BF, et al. The incidence of MCI differs bu sub type and is higher in men: the Mayo Clinic study of aging. *Neurology* 2012; 78:342-351
17. Alaama T, Baskeikh M, Khiyami A, Mutwalli M, Batawi S, Watfa G. Diabetes status is associated with poor cognitive performance in Saudi population at high metabolic risk. *J Aging Res Clin Pract* 2016; 5(4):170-174

18. Blanquico L, Abejero JE, Ii BB, Trajano-Acampa L, Cenina A, Santiago D. Factors Associated with Mild Cognitive Impairment among Elderly Filipinos with Type 2 Diabetes Mellitus. *J ASEAN Fed Endocr Soc* 2017; 32(2):145-150
19. Biessels GJ, Whitmer RA. Cognitive dysfunction in diabetes: how to implement emerging guidelines. *Diabetologia* 2020; 63:3-9
20. McMillan JM, Mele BS, Hogan DB, Leung AA. Impact of pharmacological treatment of diabetes mellitus on dementia risk: systematic review and meta-analysis. *BMJ Open Diabetes Res Care* 2018; 6
21. จักรกริช กล้าผจญ. การออกกำลังกายเพื่อการบำบัดรักษา. ใน: จักรกริช กล้าผจญ. บรรณารักษ์. เวชศาสตร์ฟื้นฟูสำหรับเวชปฏิบัติทั่วไป. เชียงใหม่: สุทธิการพิมพ์; 2549: 69-90
22. ครนรินทร์ กาญจนะโนพินิจ, สุวิทย์ เจริญศักดิ์, ฐิติวี แก้วพรสวรรค์. การศึกษาคุณสมบัติการวัดของแบบคัดกรอง Cognistat ฉบับภาษาไทย. *วารสารสมาคมจิตแพทย์แห่งประเทศไทย*. 2557; 59(4): 409-418
23. Tangwongchai S, Charernboon T, Phanasathit M, Akkayagorn L, Hemrungron S, Phanthumchinda K, et al. The Validity of Thai version of The Montreal Cognitive Assessment (MoCA-T). *Dement Neuropsychol* 2009; 3(2):172
24. Alagiakrishnan K, Zhao N, Mereu L, Senior P, Senthilselvan A. Montreal Cognitive Assessment Is Superior to Standardized Mini-Mental Status Exam in Detecting Mild Cognitive Impairment in the Middle-Aged and Elderly Patients with Type 2 Diabetes Mellitus. *Biomed Res Int* 2013.
25. มาโนช หล่อตระกูล. บทที่ 31 เครื่องมือประเมินปัญหาสุขภาพจิตและจิตเวช. บริษัท เรดิเอชั่น จำกัด; 2544
26. ธนา นิลชัยโกวิท, มาโนช หล่อตระกูล, อุมารณ โพธิ์สุทนต์. การพัฒนาแบบสอบถาม Hospital Anxiety and Depression Scale ฉบับภาษาไทยในผู้ป่วยโรคซึมเศร้า. *วารสารสมาคมจิตแพทย์แห่งประเทศไทย*. 2539; 41(1): 18-30
27. Koekkoek PS, Kappelle LJ, Berg E, Rutten GEHM, Biessels GJ. Cognitive function in patients with diabetes mellitus : guidance for daily care. *Lancet Neurol* 2015; 14:329-340
28. Hopkins R, Shaver K, Weinstock RS. Management of Adults With Diabetes and Cognitive Problems. *Diabetes Spectr* 2016; 29(4):224-237
29. Wennberg AMV, Hagen CE, Edwards K, Roberts RO, Machulda MM, Knopman DS, et al. Association of antidiabetic medication use, cognitive decline, and risk of cognitive impairment in older people with type 2 diabetes: Results from the population-based Mayo Clinic Study of Aging. *Int J Geriatr Psychiatry* 2018; 33(8):1114-20
30. Kibirige D, Mwebaze R. Vitamin B12 deficiency among patients with diabetes mellitus: is routine screening and supplementation justified?. *J Diabetes Metab Disord* 2013; 12:17
31. Chaudhari K, Reynolds CD, Yang SH. Metformin and cognition from the perspectives of sex, age, and disease. *Geroscience* 2020; 42:97-116
32. Ng TP, Feng L, Yap KB, Lee TS, Tan CH, Winblad B. Long-Term Metformin Usage and Cognitive Function among Older Adults with Diabetes. *J Alzheimers Dis* 2014; 41(1):61-68
33. Bahar-Fuchs A, Barendse MEA, Bloom R, Ravona-Springer R, Heymann A, Dabush H, et al. Computerized Cognitive Training for Older Adults at Higher Dementia Risk due to Diabetes: Findings From a Randomized Controlled Trial. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2020; 75(4):747-54