

Review

A Review of Cognitive Dysfunctions in Children and Adolescents with Type 1 Diabetes

Asiyeh Alam Hakkakan¹, Asadollah Rajab², Setareh Mokhtari³

1. PhD student, Institute for Cognitive and Brain Sciences, Shahid Beheshti University, Tehran, Iran.

2. Director of the Iranian Diabetes Association, Tehran, Iran.

3. Assistant Professor, Institute for cognitive and Brain Sciences, Shahid Beheshti University, Tehran, Iran

*. Corresponding Author: E-mail: mokhtari.set@gmail.com

(Received 17 November 2020; Accepted 6 February 2021)

Abstract

Type 1 diabetes (T1D) is one of the most common chronic diseases of childhood which, apart from physical health issues, can lead to decrements in cognition as well. This article aimed to provide a thorough review of cognitive deficits in children and adolescents with T1D. To this end, a systematic literature search was performed in the scientific databases including: Google Scholar, APA PSycNET, Web of Science, and Science Direct. Articles published in English up until 2020 were retrieved with the following keywords: cognitive problems/deficits, type 1 diabetes, adolescents, children, neuropsychological profile and pediatric. Results from studies suggested that children and adolescents with T1D showed deficits in attention, memory, spatial cognition, executive functions, and speed of information processing. Considering that cognitive difficulties could lead to reduced quality of life and less adherence to self-care activities, it seems necessary for therapists to pay careful attention to cognitive problems in T1D.

Keywords: Cognitive deficits, Diabetes, Type 1 diabetes, Children, Adolescents.

ClinExc 2021;11(1-12) (Persian).

مروری بر اختلالات شناختی در کودکان و نوجوانان مبتلا به دیابت نوع یک

آسیه اعلم حکاکان^۱، اسدالله رجب^۲، ستاره مختاری^{۳*}

چکیده

دیابت نوع یک، از شایع‌ترین بیماری‌های مزمن کودکانی است که علاوه بر پیامدهای جسمی، اثرات نامطلوبی بر عملکردهای شناختی مبتلایان دارد. این مطالعه با هدف بررسی اختلالات شناختی در مبتلایان به دیابت نوع یک انجام شده است. به این منظور کلیدواژه‌های؛ type 1 diabetes, cognitive problems/deficits, neuropsychological profile, APA, PycNET, Web of Science, Google Scholar و pediatric children, adolescents, Science Direct از ابتدا تا سال ۲۰۲۰ مورد جستجو قرار گرفتند. بررسی و تحلیل مقالات مرتبط نشان داد که کودکان و نوجوانان مبتلا به دیابت نوع یک در عملکردهای شناختی توجه، حافظه، ادراک فضایی، کارکردهای اجرایی و سرعت پردازش اطلاعات نسبت به همسالان سالم خود ضعیف‌تر عمل می‌کنند. از آنجایی که مشکلات شناختی می‌توانند منجر به کاهش کیفیت زندگی مبتلایان به دیابت نوع یک شده و همچنین با ایجاد اختلال در فعالیت‌های خودمراقبتی، منجر به وخامت بیماری شوند، توجه ویژه متخصصین بالینی و درمانگران را می‌طلبد.

واژه‌های کلیدی: اختلالات شناختی، دیابت، دیابت نوع یک، کودکان، نوجوانان.

مقدمه

بیماری دیابت، عوارض عمده‌ای در اغلب سیستم‌ها و اعضای بدن ایجاد می‌کند (۳)؛ برای مثال، مغز در اثر عدم دسترسی منظم و متناسب به گلوکز دچار آسیب‌های ساختاری و کارکردی می‌شود. اثر عوارض ساختاری و کارکردی مغز، به‌صورت اختلال در عملکردهای شناختی ظاهر می‌شود (۴-۵). همسو با این ایده مطالعات بسیاری وجود آسیب‌های شناختی خفیف و یا متوسط در کودکان مبتلا به دیابت نوع یک را گزارش کرده‌اند (برای مرور نگاه کنید به ۶-۷).

دیابت نوع یک، اختلالی متابولیکی است که به دلیل عدم ترشح انسولین و یا ترشح ناکافی آن در اثر تخریب سلول‌های بتا در غده پانکراس ایجاد می‌شود (۱). این بیماری یکی از شایع‌ترین بیماری‌های مزمن در دوران کودکی است (۱). تخمین زده شده است که در کشورهای مختلف دنیا از هر صدهزار کودک زیر چهارده سال بین ۳۵-۱ مورد به طور سالیانه به دیابت نوع یک مبتلا می‌شوند (۲). این آمار در ایران ۳/۷ مورد از هر صدهزار کودک زیر چهارده سال گزارش شده است (۲).

۱. دانشجوی دکترای روان‌شناسی شناختی، پژوهشکده علوم شناختی و مغز، دانشگاه شهید بهشتی، تهران، ایران.

۲. ریاست انجمن دیابت ایران، تهران، ایران.

۳. استادیار پژوهشکده علوم شناختی و مغز، دانشگاه شهید بهشتی، تهران، ایران.

* نویسنده مسئول: تهران، ولنجک، دانشگاه شهید بهشتی، پژوهشکده علوم شناختی و مغز

تاریخ دریافت: ۱۳۹۹/۸/۲۷ تاریخ ارجاع جهت اصلاحات: ۱۳۹۹/۱۰/۲۳ تاریخ پذیرش: ۱۳۹۹/۱۱/۱۸

فعالیت‌های خودمراقبتی می‌شود و همچنین بر کنترل بهتر قند خون و افزایش کیفیت زندگی فرد بیمار تأثیر می‌گذارد (۱۹، ۲۶-۲۵).

روش کار

این مطالعه با هدف بررسی مشکلات رایج در زمینه عملکردهای شناختی در کودکان و نوجوانان مبتلا به دیابت نوع یک صورت گرفته است. به این منظور کلیدواژه‌های cognitive type 1 diabetes، neuropsychological profile، problems/deficits، pediatric، adolescents، children در پایگاه داده‌های Google Scholar، APA PsychNET، Science Direct و Web of Science برای بازیابی کلیه مقالات مرتبط با آسیب‌های شناختی در کودکان و نوجوانان مبتلا به دیابت نوع یک از ابتدا (بدون محدودیت زمانی) تا سال ۲۰۲۰ مورد بررسی قرار گرفتند. مقالات غیرانگلیسی زبان، عدم دسترسی به مقاله کامل، مقالاتی که در آن‌ها بدون استفاده از ابزارهای سنجش مناسب، تنها از نمرات فرد مبتلا به عنوان شاخص اختلالات شناختی استفاده شده بود، مقالاتی که در آن‌ها صرفاً به تغییرات ساختاری مغز پرداخته شده بود و همچنین مقالاتی که نتایج آن‌ها از بررسی مشترک هر دو نوع دیابت نوع یک و دو حاصل شده بود و امکان جداسازی یافته‌های دیابت نوع یک میسر نبود، کنار گذاشته شد.

یافته‌ها

به‌طور کلی از مجموع ۱۳۰ مقاله بازیابی شده که شامل مقالات پژوهشی اصیل، مروری و فراتحلیل بوده‌اند، با توجه به معیارهای خروج در نهایت ۶۲ مقاله مورد بررسی کامل و تحلیلی قرار گرفتند. به‌طور کلی یافته‌ها نشان می‌دهند که کودکان مبتلا به دیابت نوع یک در مقایسه با همسالان سالم خود در توجه و تمرکز، حافظه، کارکردهای اجرایی، سرعت پردازش اطلاعات و ادراک بصری-فضایی عملکرد پایین‌تری دارند (۱۳، ۱۷،

برای مثال، اختلالات در حافظه کاری (۸)، کارکردهای اجرایی (۹)، سرعت پردازش اطلاعات و ادراک بصری - فضایی (۱۰) در کودکان و نوجوانان مبتلا به دیابت نوع یک دیده شده است. از آنجا که مغز در دوران کودکی در معرض تحولات قابل توجهی قرار دارد، ابتلا به بیماری دیابت در دوره کودکی در مقایسه با بزرگسالی عوارض وخیم‌تری برای مغز و عملکردهای شناختی به دنبال دارد (۱۷-۱۱). با توجه به این موضوع بررسی آسیب‌های شناختی در این گروه سنی اهمیت ویژه‌ای پیدا می‌کند بخصوص آنکه آسیب‌های شناختی می‌تواند مستقیماً بر کیفیت زندگی کودکان مبتلا، مهارت‌های اجتماعی و دستاوردهای تحصیلی آنها تأثیر منفی داشته باشند. بعلاوه نتایج پژوهش‌ها نشان داده است که مشکلات شناختی مانع بزرگی برای انجام بهینه فعالیت‌های خودمراقبتی که رکن اساسی در مدیریت بیماری دیابت نوع یک تلقی می‌شوند، می‌باشد (۲۲-۱۸). در ایران مطالعاتی چند به بررسی آسیب‌های شناختی در دیابت نوع دو و یا در بزرگسالان مبتلا به دیابت نوع یک انجام گرفته است، اما پژوهش‌هایی که به بررسی مشکلات شناختی در کودکان مبتلا به دیابت نوع یک پرداخته باشند، بسیار اندک هستند. در یکی از پژوهش‌ها، وجود اختلالات شناختی در زمینه کارکردهای اجرایی، حافظه کاری - فضایی، حافظه بازشناسی فضایی در کودکانی با کنترل نامناسب قند خون نشان داده شده است (۲۳). در پژوهش دیگری، کندی عملکرد کودکان مبتلا به دیابت نوع یک در یک تکلیف شناختی نشان داده شده است (۲۴) بنابراین، با در نظر گرفتن مطالعات اندکی که در زمینه مشکلات شناختی در کودکان و نوجوانان مبتلا به دیابت نوع یک به‌ویژه در ایران انجام گرفته است، انجام پژوهشی که به مرور آسیب‌های شناختی در کودکان و نوجوانان مبتلا می‌پردازد، ضمن آشنا کردن متخصصین بالینی با پیامدهای شناختی این بیماری، امکاناتی را برای طراحی مداخلاتی با هدف بهبود عملکردهای شناختی فراهم می‌آورد. بهبود عملکرد شناختی باعث توانمندسازی فرد در انجام

۳۴-۲۷). در ادامه، هر یک از این موارد به تفصیل شرح داده شده اند:

اختلالات توجه در کودکان و نوجوانان مبتلا به دیابت نوع یک

در تحقیقات پیشین، برای بررسی اختلالات توجه در کودکان و نوجوانان مبتلا به دیابت نوع یک، از پرسشنامه‌ها و آزمون‌های مختلفی نظیر پرسشنامه‌های رفتاری (۳۵) و مقیاس‌های سنجش پرت شدن حواس (۳۶)، آزمون‌های حذف که شامل پیدا کردن و خط زدن یک علامت در میان مجموعه‌ای از علائم مختلف است (۳۸-۳۷)، آزمون‌های زمان واکنش ساده و انتخابی (۴۲-۳۸) و تکالیف شناختی توجه (۴۳-۴۲) استفاده شده است. نتایج تحقیقات نشان می‌دهند که در دیابت نوع یک، سامانه توجه به طور اختصاصی در وضعیت‌هایی که فرد نیازمند توجه به جزئیات و حفظ تمرکز است، آسیب دیده است (۴۳-۴۵، ۳۹). این اثر به خصوص در کودکانی دیده می‌شود که سابقه هیپوگلیسمی دارند. با این حال نکته قابل توجه اینجاست که در بسیاری از این تحقیقات تنها یکی از مؤلفه‌های سامانه توجه مورد بررسی قرار گرفته است و این مسئله امکان مقایسه و نتیجه‌گیری درباره مشکلات کلی توجه در دیابت نوع یک را دشوار می‌سازد. تنها یک پژوهش در سال ۱۹۹۷ مؤلفه‌های مختلف توجه را در کودکان مبتلا به دیابت نوع یک مورد بررسی قرار داده است (۴۶) که نتایج این مطالعه نشان می‌دهد کودکان مبتلا به دیابت نوع یک در مؤلفه توجه انتخابی (توانایی متمرکز داشتن توجه بر روی یک محرک خاص و نادیده گرفتن سایر محرک‌ها) عملکردی پایین‌تر از همسالان سالم خود دارند و در سایر مؤلفه‌های توجه تفاوتی میان دو گروه وجود ندارد؛ بنابراین به نظر می‌رسد نتیجه‌گیری کلی در ارتباط با تأثیر دیابت نوع یک بر سامانه توجه به دلیل کمبود مطالعات همه‌جانبه باید با احتیاط صورت گیرد.

اختلالات حافظه در کودکان و نوجوانان مبتلا به دیابت نوع یک

مطالعات قبلی، اختلال در برخی مؤلفه‌های حافظه و یادگیری را در کودکان و نوجوانان مبتلا به دیابت نوع یک نشان داده‌اند (۵۰-۴۷). به طور اختصاصی، در مبتلایان به دیابت نوع یک، حافظه کلامی (مثلاً یادآوری نام افراد پس از یک بازه زمانی) (۴۲، ۳۴، ۲۹) و همچنین حافظه بلندمدت فضایی (نظیر یادآوری مکان یک محرک) (۵۳-۵۱) آسیب می‌بینند.

بررسی تحلیلی نشان می‌دهد که دو عامل سابقه هیپوگلیسمی (۵۳-۵۲) و سن کودک در زمان ابتلا به دیابت نوع یک (۵۴) بر نوع و شدت مشکلات حافظه مؤثر هستند. برای مثال، در پژوهش هرشی و دیگران (۵۲) یک محرک هدف بر روی مانیتور ظاهر و پس از ۱۵۰ هزارم ثانیه ناپدید می‌شد. بعد از یک فاصله زمانی ۵ یا ۶۰ ثانیه‌ای، از کودکان مبتلا به دیابت خواسته می‌شد مکان محرک را به یاد بیاورند. نتایج این مطالعه حاکی از این بود که کودکانی که سابقه هیپوگلیسمی مزمن داشتند، نسبت به دیگر مبتلایان، در یادآوری اطلاعات فضایی اختلال قابل توجهی نشان دادند. در یک مطالعه فراتحلیلی نیز، گودیری و دیگران (۲۸) نشان دادند که ابتلا به بیماری دیابت نوع یک در سنین پایین تأثیرات مخرب‌تری بر حافظه و یادگیری فرد مبتلا می‌گذارد. یافته‌های پژوهش لین و همکاران (۱۷) نشان داده است که به دلیل حضور هم‌زمان دو یا چند عامل خطر (سن پایین ابتلا، سابقه هیپوگلیسمی و هایپرگلیسمی مزمن)، اختلالات شناختی در کودکان و نوجوانان مبتلا به دیابت نوع یک بروز پیدا می‌کند. نتایج پژوهش کرچوف و همکاران (۱۰) نیز حاکی از تأثیرات مخرب هایپرگلیسمی بر حافظه دیداری - فضایی کودکان است که در سنین پائین‌تری به دیابت نوع یک مبتلا شده‌اند.

در تحلیل تحقیقات صورت گرفته بر روی حافظه کودکان و نوجوانان مبتلا به دیابت نوع یک، دو نکته قابل توجه است: نخست آنکه تحقیقات قبلی عمدتاً بر یک یا چند مؤلفه حافظه متمرکز شده‌اند و برخی از

مؤلفه‌های حافظه اصلاً مورد بررسی قرار نگرفته است؛ برای مثال درحالی‌که حافظه کلامی در بسیاری از تحقیقات مورد سنجش قرار گرفته است (۵۱،۴۲،۳۴،۲۹)، جنبه‌هایی نظیر حافظه آینده‌نگر در هیچ‌کدام از پژوهش‌ها مورد بررسی قرار نگرفته است؛ بنابراین در تحقیقات آتی انجام مطالعاتی که به بررسی مؤلفه‌های مختلف حافظه در کودکان و نوجوانان مبتلا به دیابت نوع یک پردازد، ضروری است. همچنین باتوجه به تأثیرات فاکتورهای خطری نظیر هایپرگلیسمی مزمن و یا طول مدت بیماری (۵۶-۵۵)، لازم است محققان در مطالعه وضعیت حافظه و یادگیری در کودکان و نوجوانان مبتلا به دیابت نوع یک، این عوامل را نیز مدنظر قرار دهند.

اختلالات کارکردهای اجرایی در کودکان و نوجوانان مبتلا به دیابت نوع یک

کارکردهای اجرایی^۱ به مجموعه‌ای از مهارت‌های شناختی سطح بالا اشاره دارد که افراد را قادر می‌سازد در موقعیت‌های مبهم، پیچیده و ناآشنا رفتار هدفمند و واکنش‌های سازگاری‌جویانه از خود بروز دهند (۵۷). در سال‌های اخیر متخصصان بیشتری به مطالعه اختلالات کارکردهای اجرایی در دیابت پرداخته‌اند؛ چراکه، کنترل بیماری دیابت وابسته به انجام درست فعالیت‌های خودمراقبتی شامل پایش مستمر قند خون، تزریق به موقع انسولین، انجام فعالیت بدنی و حفظ رژیم غذایی مناسب می‌باشد (۲۱-۲۲) و انجام کارآمد و مداوم فعالیت‌های خودمراقبتی نیازمند مجموعه‌ای از مهارت‌های شناختی شامل توانایی برنامه‌ریزی و سازماندهی تکالیف روزانه، مهارت حل مسئله، انعطاف‌پذیری ذهنی برای سازگاری با سبک زندگی متفاوت، مهارت خودتنظیمی، کنترل و بازداری رفتاری است که همگی در زیر چتر کارکردهای اجرایی قرار می‌گیرند (۵۸). برای مثال مک‌نلی و همکاران (۵۸) نشان داده‌اند که کنترل قند خون در کودکان دیابتی که نمره کارکردهای اجرایی

آنها بالاتر بوده، بهتر صورت گرفته است در مطالعه دیگری (۵۹) روی نوجوانان مبتلا به دیابت نوع یک مشاهده شد پایش قند خون در نوجوانانی که توانمندی سازماندهی بهتری دارند، به صورت منظم‌تر و مستمرتر صورت می‌گیرد. همچنین رابطه مستقیمی میان مهارت‌های اجرایی و بروز رفتارهای خودمراقبتی (تبعیت از درمان) در کودکان و نوجوانان مبتلا به دیابت نوع یک گزارش شده است (۶۰).

نکته قابل توجه این است که نتایج مطالعاتی که به بررسی کارکردهای اجرایی در کودکان و نوجوانان مبتلا به دیابت نوع یک در مقایسه با گروه کنترل پرداخته‌اند، حاکی از اختلال در کارکردهای اجرایی در مبتلایان در مقایسه با گروه کنترل بوده است (۶۶-۶۱، ۹). چنین یافته‌هایی این احتمال را قوت می‌بخشد که بروز مشکل در کارکردهای اجرایی در کودکان و نوجوانان مبتلا به دیابت نوع یک مبنای فیزیولوژیکی داشته باشد. این احتمال باتوجه به اثرات نامطلوبی که نوسان میزان قند خون بر مغز درحال‌رشد در دوره کودکی و نوجوانی می‌گذارد (۶۵)، دور از انتظار نیست. همسو با این پیش‌بینی نتایج پژوهش‌های تجربی حاکی از تفاوت‌های ساختاری مغز در کودکان و نوجوانان مبتلا به دیابت نوع یک در مقایسه با گروه کنترل بوده است (۷۳-۶۷). کافمن و همکاران (۶۶) در پژوهشی ارزیابی‌های عصبی-روان‌شناختی را با تصویربرداری ساختاری مغز در گروهی از کودکان مبتلا به دیابت نوع یک ترکیب کردند. یافته‌های آنها نشان داد که از نظر حجم ماده سفید و خاکستری مغز میان مبتلایان به دیابت نوع یک و گروه کنترل تفاوت وجود دارد. علاوه بر این، نتایج این پژوهش عملکرد متفاوت مبتلایان را در حافظه کاری که یکی از مهم‌ترین مؤلفه‌های کارکردهای اجرایی است نشان داد. در یک مطالعه با استفاده از fMRI مشاهده شد که در حین انجام یک تکلیف کنترل مهارتی، مناطقی از مغز که در کنترل کارکردهای اجرایی نقش دارند (برای مثال، ناحیه پشتی - خارجی قشر پیش پیشانی و شکنج فوق حاشیه‌ای) در کودکان مبتلا به دیابت نوع یک در

^۱. Executive functions

مقایسه با کودکان سالم فعالیت بیشتری نشان می‌دهند (۷۴). این پژوهشگران، فعالیت بیشتر مغز در کودکان مبتلا را به فعال شدن مکانیسم‌های جبرانی برای حفظ عملکرد اجرایی نرمال مربوط دانسته‌اند. علی‌رغم یافته‌هایی که اختلالات کارکردهای اجرایی در کودکان و نوجوانان مبتلا به دیابت نوع یک را نشان داده‌اند، در مورد مکانیسم اثر مؤلفه‌های مختلف بیماری (مانند هایپرگلیسمی، هیپوگلیسمی، طول مدت بیماری، سن ابتلا به بیماری و ...) بر کارکردهای اجرایی اطلاعات اندکی وجود دارد. برای مثال، بعضی پژوهش‌ها نشان می‌دهند که در مقایسه با گروه سالم، مؤلفه انعطاف‌پذیری ذهنی در کودکان (۳۷) و نوجوانان (۶۲) مبتلا به دیابت نوع یک ضعیف‌تر است. حال آنکه برخی دیگر بر ضعف توانایی برنامه‌ریزی، تصمیم‌گیری و بازداری در کودکان و مبتلایان به دیابت نوع یک تأکید می‌کنند (۶۵، ۶۳-۶۴). این مسئله بر لزوم انجام مطالعاتی که در آنها رابطه کارکردهای اجرایی با هایپرگلیسمی، هیپوگلیسمی، طول مدت بیماری و سن ابتلا به بیماری مورد بررسی قرار گیرد، تأکید می‌کند.

اختلالات ادراک دیداری - فضایی در کودکان و نوجوانان مبتلا به دیابت نوع یک

یافته‌های تحقیقات نشان داده‌اند که کودکان و نوجوانان مبتلا به دیابت نوع یک در ادراک و هماهنگی دیداری - فضایی ناکارآمد می‌باشند (۲۹). برای مثال این کودکان در کپی کردن تصاویر دوبعدی و یا شناسایی جهت خطوط نسبت به گروه کنترل عملکرد ضعیف‌تری داشته‌اند (۳۴). اختلالات ادراک دیداری - فضایی، رابطه مستقیمی با سن ابتلا به دیابت نوع یک دارد، به نحوی که در افرادی با سن ابتلای کمتر احتمال بروز مشکلات ادراک دیداری - فضایی بیشتر است. به عنوان مثال رایان و همکاران (۳۸) نشان داده‌اند که نوجوانانی که قبل از پنج سالگی تشخیص دیابت نوع یک را دریافت کرده‌اند، در انجام تکالیفی مانند ساختن طرح‌های دوبعدی با استفاده از مکعب‌ها (آزمون طراحی مکعب‌ها) دچار اشکال می‌باشند.

اختلالات سرعت پردازش اطلاعات در کودکان و نوجوانان مبتلا به دیابت نوع یک

مدت زمان لازم برای انجام یک عملیات ذهنی با دقتی قابل قبول، سرعت پردازش اطلاعات نامیده می‌شود (۷۵). نتایج تحقیقات نشان می‌دهد که در مقایسه با همسالان سالم، کودکان و نوجوانان مبتلا به دیابت نوع یک سرعت پردازش اطلاعات کندتری دارند (۱۳، ۷۶، ۷۷). فرگوسن و همکاران (۳۰) سرعت کمتر پردازش اطلاعات در مبتلایان به دیابت نوع یک را به سن پایین ابتلا مربوط دانسته‌اند. یافته‌های پژوهش آنها نشان می‌دهد سرعت پردازش اطلاعات در افرادی با سن ابتلای کمتر از هفت سال کندتر از افرادی است که در سن بالاتر از ۷ سال به دیابت نوع یک مبتلا شده‌اند.

بحث

اختلالات شناختی در کودکان و نوجوانان مبتلا به دیابت نوع یک علاوه بر پیامدهای ناگواری که بر مدیریت بیماری دارد، می‌تواند تأثیرات نامطلوبی بر عملکرد اجتماعی و دستاوردهای تحصیلی مبتلایان داشته باشد (۲۲-۲۶، ۲۵). برای مثال، تفاوت آماری معناداری در عملکرد تحصیلی کودکان و نوجوانان مبتلا به دیابت در مقایسه با همسالان آنها مشاهده شده است (۲۸). اگرچه اندازه اثر این تفاوت‌ها، اندک گزارش شده است (۷۸، ۳۳)، اما با در نظر گرفتن عواملی مانند سن پایین ابتلا (۳۳) و کیفیت نامطلوب کنترل قند خون (۷۸) تفاوت‌های بزرگ‌تری در زمینه عملکرد تحصیلی مشاهده می‌شود.

به‌طور کلی می‌توان گفت عمده نتایج از وجود اختلالات در توجه، حافظه، کارکردهای اجرایی، ادراک دیداری - فضایی و سرعت پردازش اطلاعات در مبتلایان به دیابت نوع یک حمایت می‌کنند؛ اما با این حال برخی از پژوهش‌ها هم تفاوت چندانی میان توانمندی‌های شناختی مبتلایان به دیابت نوع یک و همتایان سالم آنها گزارش نکرده‌اند (۱۱، ۲۶، ۸۱-۷۹). به نظر می‌رسد دلیل این تناقض اینست که در این پژوهش‌ها، نقش متغیرهای

تأثیرگذاری نظیر سن ابتلا به بیماری، طول مدت بیماری، سابقه هیپوگلیسمی و هایپرگلیسمی نادیده گرفته شده است. سن پایین ابتلا (کمتر از چهار سالگی تا هفت سال) (۱۷-۱۳)، همچنین طول مدت بیماری (۳۳، ۸۲) سابق هیپوگلیسمی (۳۴، ۵۲، ۸۴-۸۳) و هایپرگلیسمی (۱۶، ۷۷، ۷۹، ۸۱) از مهمترین عوامل خطر برای ظهور اختلالات شناختی در مبتلایان به دیابت نوع یک در مقایسه با همتایان سالم آنهاست. با این حال هنوز مشخص نیست که کدامیک از این عوامل اثر مخرب بیشتری دارد: برای مثال، در برخی از مطالعات، عامل اصلی بروز اختلالات شناختی را سابقه هیپوگلیسمی دانسته اند (۲۹، ۴۷، ۵۰)، اما در برخی از مطالعات مشکلات شناختی عمدتاً به هایپرگلیسمی مربوط شده اند (۳، ۸۵) و در برخی دیگر، نه افت و نه افزایش قندخون، بلکه نوسان در میزان قند خون علت اصلی پیامدهای شناختی در دیابت نوع یک معرفی شده است (۸۰). که به نظر می رسد که شواهد ضدونقیض (۱۶، ۱۸، ۷۹، ۸۸-۸۵) به دلیل محدودیت های متدولوژیک مانند حجم اندک نمونه، نمونه گیری غیرتصادفی و استفاده از طرحهای مقطعی به جای مطالعات طولی، به نتایج همگرایی منجر نشده اند (۷۷).

یک راه مؤثر برای دستیابی به نتایج دقیق تر در نظر گرفتن سیر تحول طبیعی هریک از کارکردهای شناختی در مطالعه است؛ به این معنا که ابتدا بازه های سنی حساس که در آنها تغییرات ساختاری و عملکردی قابل توجه در مغز اتفاق می افتد با استفاده از تحقیقاتی که بر روی کودکان با تحول عادی صورت گرفته است، استخراج شود و پس از آن عملکردهای شناختی مرتبط با هریک از تغییرات مغز مشخص گردد. در نهایت، در دوره های سنی حساس، کارکردهای شناختی مشخص شده در افراد مبتلا به دیابت نوع یک مورد سنجش و بررسی دقیق قرار گیرد (۱۴). مثلاً، چنانچه دوره های افت قند در دوره های ملینیزه شدن مدارهای توجه و حافظه در مغز صورت گیرد، انتظار می رود تا در مبتلایان به دیابت نوع یک اختلالات توجه و حافظه مشاهده کنیم. این فرضیه

همگام با یافته های رایان (۸۵) است که بر اساس آن بهم خوردن تعادل میزان گلوکز خون در دوره های بحرانی کودکی (که طی آن مغز با سرعت در حال رشد است) و سالمندی (که طی آن مغز تحولات پیری را طی می کند)، بدترین تأثیرات را بر عملکردهای شناختی مغز دارد.

در میان مهارت های شناختی مختلفی که در کودکان و نوجوانان مبتلا به دیابت نوع یک تحت تأثیر قرار می گیرند، کارکردهای اجرایی باتوجه به نقشی که مدیریت بیماری دارند، اهمیت دوچندان دارند و از این رو توجه ویژه متخصصین بالینی و درمانگران مواجه با مبتلایان به این بیماری را می طلبد. مطالعاتی که مشخص کند کدامیک از مؤلفه های مختلف کارکردهای اجرایی در کودکان و نوجوانان مبتلا به دیابت نوع یک آسیب بیشتری می بیند و یا اینکه کدامیک از مؤلفه های بیماری (مانند هایپرگلیسمی، هیپوگلیسمی، طول مدت بیماری، سن ابتلا به بیماری و ...) می تواند تأثیر مخرب تری بر کارکردهای اجرایی بگذارد، تأثیر بسزایی در طراحی و کاربست مداخلات بهینه درمانی در کودکان و نوجوانان مبتلا به دیابت نوع یک خواهد داشت.

نتیجه گیری

نتایج این مطالعه به طور کلی وجود آسیب های شناختی در مبتلایان به دیابت نوع یک را تأیید می کند؛ اگرچه هنوز در ارتباط با چگونگی و چرایی این آسیب های شناختی مطالعات جامعی صورت نگرفته است؛ بنابراین، پیشنهاد می شود که مطالعات آینده برای بررسی چگونگی و چرایی آسیب های شناختی در کودکان و نوجوانان مبتلا به دیابت نوع یک سه نکته اساسی را مورد توجه قرار دهند:

(الف): در نظر گرفتن متغیرهای اثرگذاری نظیر سن ابتلا، مدت زمان ابتلا و سوابق هیپوگلیسمی یا هایپرگلیسمی در مطالعه و،

پرداختن به آسیب‌های شناختی در کودکان و نوجوانان مبتلا به دیابت نوع یک، تلاش برای شناسایی آنها و تدوین برنامه‌های مداخله‌ای به‌منظور جبران این اختلالات ضروری می‌باشد.

(ب): استفاده از آزمون‌ها و تکالیف شناختی مناسب و متنوع که بتوانند جنبه‌های مختلف مشکلات شناختی در مبتلایان به دیابت نوع یک را مورد سنجش قرار دهند و،
(ج): در نظر گرفتن تغییرات مغز در دوره‌های زمانی حساس. بدیهی است که دشواری‌های شناختی (هرچند خفیف) در کودکان و نوجوانان مبتلا به دیابت نوع یک می‌تواند تأثیر نامطلوبی بر عملکرد تحصیلی، ارتباطات اجتماعی و به طور کلی کیفیت زندگی آنها گذاشته و یا دستکم عملکرد بهینه آنها را به مخاطره بیندازد؛ بنابراین

References

- Atkinson MA, Eisenbarth GS, Michels AW. Type 1 diabetes. *The Lancet*. 2014; 383(9911): 69-82.
- Pishdad G. Low incidence of type 1 diabetes in Iran. *Diabetes Care*. 2005; 28(4): 927-928.
- McCrimmon OJ, Ryan CM, Frier BM. Diabetes and cognitive dysfunction. *The Lancet*. 2012. 379(9833); 2291-2299.
- Saggar M, Weinzimer S, Tsalikian E, Mauras N, Buckingham B, Mazaika P, et al. Compensatory hyperconnectivity in developing brains of young children with type 1 diabetes. *Diabetes*. 2017; 66(3): 754-762.
- McIntyre RS, Kenna HA, Nguyen HT, Law CWY, Sultan F, Woldeyohannes HO, et al. Brain volume abnormalities and neurocognitive deficits in diabetes mellitus: Points of pathophysiological commonality with mood disorders? *Advances in Therapy*. 2010; 27(2): 63-80.
- Van Duinkerken E, Snoek FJ, De Wit M. The cognitive and psychological effects of living with type 1 diabetes: a narrative review. *Diabetic Medicine*. 2020; 37(4): 555-563.
- Northam E. Effects of Diabetes on Neurocognitive function of children. In: Delamater A., Marrero D. (eds) *Behavioral Diabetes*. Springer, Cham. 2020.
- Foland-Ross LC, Tong G, Mauras N, Cato A, Aye T, Tansey M, White NH, Weinzimer SA, Englert K, Shen H, Mazaika PK, Reiss AL; Diabetes Research in Children Network (DirecNet). Brain function differences in children with type 1 diabetes: A functional MRI study of working memory. *Diabetes*. 2020; 69(8): 1770-1778.
- Cato, A. M., Mauras, N., Ambrosino, J., Bondurant, A., Conrad, A. L., Kollman, C., Hershey, T. Cognitive functioning in young children with type 1 diabetes. *Journal of the International Neuropsychological Society*. 2014; 20: 238-247.
- Kirchhoff BA, Jundt DK, Doty T, Hershey T. A longitudinal investigation of cognitive function in children and adolescents with type 1 diabetes mellitus. *Pediatr Diabetes*. 2017; 18(6): 443-449.
- Cato A, Hershey T. Cognition and type 1 diabetes in children and adolescents. *Diabetes Spectrum*. 2016; 29(4): 197-202.
- Cameron J. The impact of diabetes on brain function in childhood and adolescence. *Pediatric Clinics*. 2015; 62(4): 911-927.
- Northam EA, Anderson PJ, Jacobs R, Hughes M, Warne GL, Werther G. Neuropsychological profiles of children with type 1 diabetes 6 years after disease onset. *Diabetes Care*. 2001; 24(9): 1541-1546.
- Desrocher M, Rovet J. Neurocognitive correlates of type 1 diabetes mellitus in childhood. *Child Neuropsychology*. 2004; 10(1): 36-52.
- Rovet JF, Ehrlich RM, Hoppe M. Intellectual deficits associated with early onset of insulin-dependent diabetes mellitus in children. *Diabetes Care*. 1987; 10(4): 510-515.

16. Hannonen R, Tolvanen A, Komulainen J, Keskinen I, Riikonen R, Nuuja A. Academic skills in children with early-onset type 1 diabetes: the effects of diabetes-related risk factors. *Developmental Medicine and Child Neurology*. 2012; 54(5): 457-463.
17. Lin A, Northam E, Rankins D, Werther G, Cameron F. Neuropsychological profiles of young people with type 1 diabetes 12 yr after disease onset. *Pediatric Diabetes*. 2010; 11(4): 235-243.
18. Turner SL, Berg CA, Butner JE, Wiebe DJ. Attention problems as a predictor of type 1 diabetes adherence and metabolic control across adolescence. *Journal of Pediatric Psychology*. 2018; 43(1):72-82.
19. Perez KM, Patel NJ, Lord JH, Savin KL, Monzon AD, Whittemore R, Jaser S. Executive function in adolescents with type 1 diabetes: Relationship to adherence, glycemic control, and psychosocial outcomes. *Journal of Pediatric Psychology*. 2017; 42(6):636-646.
20. Wasserman RM, Anderson BJ, Schwartz D. Screening of neurocognitive and executive functioning in children, adolescents, and young adults with type1 Diabetes. *Diabetes Spectrum*. 2016; 29(4): 202-210.
21. Shahbazi H, Ghofranipour F, Amiri P, Rajab A. Perceptions, enablers and nurturers related to self-care behaviors in adolescents with type 1diabetes. *Iranian Journal of Endocrinology & Metabolism*. 2018; 19(6): 435-443.
22. Shahbazi H, Ghofranipour F, Amiri P, Rajab A. Factors affecting self-care performance in adolescents with type 1 diabetes according to PEN-3 cultural model. *International Journal of Endocrinology & Metabolism*. 2018; 16(4): 62582
23. Pourabbasi A, Tehrani-Doost M, Ebrahimi Qavam S, Farzami J, Larijani B. Evaluation of Cognitive Functions in Iranian Children and Adolescents With Diabetes Mellitus. *Acta Med Iran*. 2017; 55(6): 381-388.
24. Abdollahi M H, Hosseinpour G, Rajab A, Ramezani V. Attention bias, depression and anxiety in adolescents with Diabetes type 1. *RPH*. 2009; 2(4): 1-10
25. Baucom T, Queen K, Wiebe D, Turner S, Wolfe K, Godbey E, et al. Depressive symptoms, daily stress, and adherence in late adolescents with type 1 diabetes. *Health Psychology*. 2015; 34(5): 522-530.
26. Turner D, Berg C, Butner J, Wiebe D. Attention problems as predictor of type 1 diabetes adherence and metabolic control across adolescence. *Journal of Pediatric Psychology*. 2018; 43(1): 72-82.
27. Tonoli C, Heyman E, Roelands B, Pattyn N, Buyse L, Piacentini M, et al. Type 1 diabetes-associated cognitive decline: a meta-analysis and update of the current literature. *Diabetes*. 2014; 6(6): 499-513.
28. Gaudieri PA, Chen R, Greer TF, Holmes CS. Cognitive function in children with type 1 diabetes: a meta-analysis. *Diabetes Care*. 2008; 31(9): 1892-1897.
29. Naguib JM, Kulinskaya E, Lomax CA, Garralda ME. Neuro-cognitive performance in children with type 1 diabetes – a meta-analysis. *Journal of Pediatric Psychology*. 2009; 34(3): 271-282.
30. Ferguson SC, Blane A, Wardlaw J, Frier BM, Perros P, McCrimmon RJ, et al. Influence of an early-onset age of type 1 diabetes on cerebral structure and cognitive function. *Diabetes Care*. 2005; 28(6): 1431-1437.
31. Ferguson SC, Blane A, Perros P, McCrimmon RJ, Best JK, Wardlaw J, et al. Cognitive ability and brain structure in type 1 diabetes: relation to microangiopathy and preceding severe hypoglycemia. *Diabetes*. 2003; 52(1): 149-156.
32. Brismar, T., Maurex, L., Cooray, G., Juntti-Berggren, L., Lindstorm, P., Ekberg, K, et al. Predictors of cognitive impairment in type 1 diabetes. *Psychoneuroendocrinology*. 2007; 32(8-10): 1041-1051.
33. Dahlquist G, Källén B. School performance in children with type 1 diabetes – a population-based register study. *Diabetologia*. 2007; 50(5): 957-964.
34. Hannonen R, Tupola S, Ahonen T, Riikonen R. Neurocognitive functioning in children with type-1 diabetes with and without episodes of severe hypoglycaemia. *Developmental Medicine and Child Neurology*. 2003; 45(4): 262-268.
35. Northam E, Bowden S, Anderson V, Court J. Neuropsychological

- functioning in adolescents with diabetes. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*. 1992; 14(6): 884-900.
36. Hagen J, Barclay C, Anderson B, Feeman D, Segal S, Bacon G, et al. Intellectual functioning and strategy use in children with insulin-dependent diabetes mellitus. *Child Development*. 1990; 61(6): 1714-1727.
 37. Bjergaas M, Gimse R, Vik T, Sand T. Cognitive function in Type 1 diabetic children with and without episodes of severe hypoglycaemia. *Acta Paediatrica*. 1997; 86 (2): 148-153.
 38. Ryan C, Vega A, Drash A. Cognitive deficits in adolescents who developed diabetes early in life. *Pediatrics*. 1985; 75(5): 921-927.
 39. Gschwend S, Ryan C, Atchison J, Arslanian S, Becker D. Effects of acute hyperglycemia on mental efficiency and counter regulatory hormones in adolescents with insulin-dependent diabetes mellitus. *The Journal of Pediatrics*. 1995; 126(2): 178-184.
 40. Holmes C, Hayford J, Gonzalez J, Weydert J. A survey of cognitive functioning at different glucose levels in diabetic persons. *Diabetes Care*. 1983; 6(2): 180-185.
 41. Ryan CM., Atchison J, Puczynski S, Puczynski M, Arslanian S, Becker D. Mild hypoglycemia associated with deterioration of mental efficiency in children with insulin-dependent diabetes mellitus. *The Journal of Pediatrics*. 1990; 117(1): 32-38.
 42. Mitrakou A, Ryan C, Veneman T, Mokan M, Jenssen T, Kiss I. Hierarchy of glycemic thresholds for counter regulatory hormone secretion, symptoms, and cerebral dysfunction. *American Journal of Physiology-Endocrinology and Metabolism*. 1991; 260(1): 67-74.
 43. Ryan CM, Williams TM, Finegold DN, Orchard TJ. Cognitive dysfunction in adults with type 1 (insulin-dependent) diabetes mellitus of long duration: effects of recurrent hypoglycaemia and other chronic complications. *Diabetologia*. 1993; 36(4): 329-334.
 44. Sattar L, Renneboog B, Decaux G. Hypoerglycemia induces attention and gait in diabetic mellitus patients. *Acta Diabetologica*. 2017; 54(10): 953-959.
 45. Shinosaki JS, Rossini JC, Jorge PM, Macedo LB, Tannus PJ. Type 1 diabetes, cognition and the neurologist: Exploring Go/No-Go and Maze tasks in the search for a practical screening tool. *International Journal of Developmental Neuroscience*. 2017; 60: 86-93.
 46. Rovet J, Alvarez M. Attentional functioning in children and adolescents with IDDM. *Diabetes Care*. 1997; 20(5): 803-810.
 47. Northam E, Anderson P, Werther G, Warne E, Adler R, Andrews D. Predictors of change in the neuropsychological profiles in children with type 1 diabetes 2 years after disease onset. *Diabetes Care*. 1999; 22 (9): 1438-1444.
 48. Ghetti S, Lee JK, Sims CE, Demaster DM, Glaser NS. Diabetic ketoacidosis and memory dysfunction in children with type 1 diabetes. *Journal of Pediatrics*. 2010; 156 (1): 109-114.
 49. Aye T, Barnea-Goraly N, Ambler C, Hoang S, Schleifer K, Park Y, et al. White-matter structural differences in young children with type 1 diabetes: a diffusion tensor imaging study. *Diabetes Care*. 2012; 35 (11): 2167-2173.
 50. Northam EA, Rankins D, Lin A, Wellard RM, Pell GS, Finch SJ, et al. Central nervous system function in youth with type 1 diabetes 12 years after disease onset. *Diabetes Care*. 2009; 32 (3): 445-50.
 51. Gallardo-Moreno GB, Gonzalez-Garrido AA, Gudayol-Ferre E, Guardia-Olmos J. Type 1 diabetes modifies brain activation in young patients while performing visuospatial working memory tasks. *Journal of Diabetes Research*. 2015; ID703512.
 52. Hershey T, Bhargava N, Sadler M, White NH, Craft S. Conventional versus intensive diabetes therapy in children with type 1 diabetes. *Diabetes Care*. 1999; 22 (8): 1318-1324.
 53. Hershey T, Perantie DC, Warren SL, Zimmerman EC, Sadler M, White NH. Frequency and timing of severe hypoglycemia affects spatial memory in children with type 1 diabetes. *Diabetes Care*. 2005; 28 (10): 2372-2377.
 54. Schwartz DD, Wasserman R, Powell PW, Axelrad ME. Neurocognitive outcomes in pediatric diabetes: A developmental perspective. *Current Diabetes Reports*. 2014; 14 (10): 533.
 55. Ghetti S, Lee JK, Sims CE, Demaster DM, Glaser NS. Diabetic ketoacidosis and memory dysfunction in children with type 1 diabetes. *Journal of Pediatrics*. 2010; 156 (1): 109-114.

56. Semenkovich K, Bischoff A, Doty T, Nelson S, Siller A, Hershey T, et al. Clinical presentation and memory function in youth with type 1 diabetes. *Pediatric Diabetes*. 2015; 17(17): 492-499.
57. Hughes C, Graham A. Measuring executive functions in childhood: Problems and solutions. *Child and Adolescent Mental Health*. 2002; 7(3): 131-142.
58. McNally K, Rohan J, Pendley JS, Delamater A, Drotard D. Executive functioning, treatment adherence, and glycemic control in children with type 1 diabetes. *Diabetes Care*. 2010; 33 (6): 1159-1162.
59. Farfel A, Liberman A, Yackobovitch-Gavan M, Phillip M, Nimri R. Executive Functions and Adherence to Continuous Glucose Monitoring in Children and Adolescents with Type 1 Diabetes. *Diabetes Technol Ther*. 2020; 22(4):265-270.
60. Bagner DM, Williams LB, Geffken GR, Silverstein JH & Storch EA. Type 1 diabetes in youth: The relationship between adherence and executive functioning. *Children's Healthcare*. 2007; 36(2), 169-179.
61. Łuczyński W, Łazarczyk I, Szlachcikowska I, Kiernozek Ż, Szylaj O, Szadkowska A, Jarosz-Chobot P, et al. The empowerment of adolescents with type 1 diabetes is associated with their executive functions. *BioMed Research International*. 2019; 9 :1-8
62. Abo-el-Asrar M, Andrawes NG, Rabie MA, ElGabry D, Khalifa A, El-Sherif M, et al. Cognitive functions in children and adolescents with early-onset diabetes mellitus in Egypt. *Applied Neuropsychology: Child*. 2016; 7(1): 21-30.
63. Ryan CM. Neuropsychological consequences and correlates of diabetes in childhood. In: Holmes CS. (ed.) *Neuropsychological and behavioral aspects of diabetes*. New York: Springer-Verlag. 1990: 58-59.
64. Tolu-Kendir Ö, Kiris N, Temiz F, Gürbüz F, ÖnenliMungan N, Topaloglu A, et al. Relationship between metabolic control and neurocognitive functions in children diagnosed with type I diabetes mellitus before and after 5 years of age. *The Turkish Journal of Pediatric disorders*. 2012; 54 (4): 352-361.
65. Rustad JK, Musselman DL, Skyler JS, Matheson D, Delamater A, Kenyon NS, et al. Decision-making in diabetes mellitus type 1. *Journal of Neuropsychiatry and Clinical Neurosciences*. 2013; 25 (1): 40-50.
66. Kaufmann, L., Pixner, S., Starke, M., Zotter, S., Kohle, J., Meraner, D., ... Hofer, S. Neurocognition and brain structure in pediatric patients with type 1 diabetes. *Journal of Pediatric Neuroradiology*. 2012; 1 (1), 25-35.
67. Foland-Ross LC, Reiss AL, Mazaika PK, Mauras N, Weinzimer SA, Aye T, et al. Longitudinal assessment of hippocampus structure in children with type 1 diabetes. *Pediatr Diabetes*. 2018; 19(6):1116-23.
68. Siller AF, Lugar H, Rutlin J, Koller JM, Semenkovich K, White NH, et al. Severity of clinical presentation in youth with type 1 diabetes is associated with differences in brain structure. *Pediatr Diabetes*. 2017; 18(8):686-695.
69. Hosseini SH, Mazaika P, Mauras N, Buckingham B, Weinzimer SA, Tsalikian E, et al. Altered integration of structural covariance networks in young children with type 1 diabetes. *Hum Brain Mapp*. 2016; 37(11):4034-4046
70. Mazaika PK, Weinzimer SA, Mauras N, Buckingham B, White NH, Tsalikian E, et al. Variations in brain volume and growth in young children with type 1 diabetes. *Diabetes*. 2016; 65(2): 476-485.
71. Mauras N, Mazaika P, Buckingham B, Weinzimer S, White NH, Tsalikian E, et al. Longitudinal assessment of neuroanatomical and cognitive differences in young children with type 1 diabetes: association with hyperglycemia. *Diabetes*. 2014; 64(5):1770-1779
72. Barnea-Goraly N, Raman M, Mazaika P, Marzelli M, Hershey T, Weinzimer SA, et al. Alterations in white matter structure in young children with type 1 diabetes. *Diabetes Care*. 2014; 37(2): 332-340.
73. Aye T, Barnea-Goraly N, Ambler C, Hoang S, Schleifer K, Park Y, et al. White matter structural differences in young children with type 1 diabetes: a diffusion tensor imaging study. *Diabetes Care*. 2012; 35(11): 2167-2173
74. Foland-Ross LC, Buckingham B, Mauras N, Arbelaez AM, Tamborlane WV, Tsalikian E, ... , Reiss AL. Diabetes Research in Children Network (DirecNet). Executive task-based brain function in children with type 1

- diabetes: An observational study. *PLoS Med.* 2019; 16(12): e1002979.
75. Jacobson LA, Ryan M, Martin RB, Ewen J, Mostofsky SH, Denckla MB. Working memory influences processing speed and reading fluency in ADHD. *Child Neuropsychology.* 2011; 17(3): 209-224.
 76. Jacobson AM, Ryan CM, Cleary PA, Waberski BH, Weinger K, Musen G, et al. Biomedical risk factors for decreased cognitive functioning in type 1 diabetes: An 18-year follow-up of the Diabetes Control and Complications Trial (DCCT) cohort. *Diabetologia.* 2011; 54(2): 245-255.
 77. Wessels AM, Scheltens P, Barkhof F, Heine R J. Hyperglycaemia as a determinant of cognitive decline in patients with type 1 diabetes. *European Journal of Pharmacology.* 2008; 585(1): 88-96.
 78. Cooper MN, McNamara KAR, de Klerk NH, Davis EA, Jones TW. School performance in children with type 1 diabetes: a contemporary population-based study. *Pediatric Diabetes.* 2016; 17(2): 101-111.
 79. Patiño-Fernández AM, Delamarter AM, Applegate EB, Brady E, Eidson M, Nemery R, et al. Neurocognitive functioning in preschool-age children with type 1 diabetes mellitus. *Pediatric Diabetes.* 2010; 11(6): 424-430.
 80. He J, Ryder AG, Li S, Liu W, Zhu X. Glycemic extremes are related to cognitive dysfunction in children with type 1 diabetes: A meta-analysis. *Journal of Diabetes Investigation.* 2018; 9(6): 1342-1353.
 81. Kaufman FR, Epport K, Engilman R, Halvorson M. Neurocognitive functioning in children diagnosed with diabetes before age 10 years. *Journal of Diabetes and Its Complications.* 1999; 13(1): 31-38.
 82. Shehata G, Eltayeb A. Cognitive function and event-related potentials in children with type 1 diabetes mellitus. *Journal of Child Neurology.* 2010; 25(4): 469-474.
 83. Aye T, Reiss AL, Kesler S, Hoang S, Drobny J, Park Y, et al. The feasibility of detecting neuropsychologic and neuroanatomic effects of type 1 diabetes in young children. *Diabetes Care.* 2011; 34(7): 1458-1462.
 84. Reich JN, Kaspar JC, Puczynski MS, Puczynski S, Cleland JW, Dell'angela K, et al. Effect of a hypoglycemic episode on neuropsychological functioning in diabetic children. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology.* 1990; 12(4): 613-626.
 85. Ryan CM. Why is cognitive dysfunction associated with the development of diabetes early in life? The diathesis hypothesis. *Pediatric Diabetes.* 2006; 7(5): 289-297.
 86. Bade-White PA, Obrzut JE. The neurocognitive effects of type 1 diabetes mellitus in children and young adults with and without hypoglycemia. *Journal of Developmental Physical Diabetes.* 2009; 21(5): 425-440.
 87. Davis EA, Keating B, Byrne GC, Russell M, Jones TW. Hypoglycemia: incidence and clinical predictors in a large population-based sample of children and adolescents with IDDM. *Diabetes Care.* 1997; 20(1): 22-25.
 88. Barkai L, Vamosi I, Lukacs K. Prospective assessment of severe hypoglycemia in diabetic children and adolescents with impaired and normal awareness of hypoglycemia. *Diabetologia.* 1998; 41(8): 898-903.