

# Deterioro Cognitivo en Pacientes Diabéticos de 55 a 65 Años de Edad. Reporte Final de Estudio Observacional, Transversal en la Ciudad de Guayaquil.

## *Cognitive Impairment In Diabetic Patients Between 55 And 65 Years Old. Final Report Of A Cross-Sectional, Observational Study In Guayaquil City.*

Maria Beatriz Jurado, PhD<sup>1</sup>; Rocío Santibáñez, MD<sup>2</sup>; Michael Palacios-Mendoza, MD<sup>3</sup>; Daniel Moreno-Zambrano<sup>2</sup>; Carlos Peñaherrera<sup>4</sup>; Maria Carolina Duarte<sup>2</sup>; Ximena Gamboa<sup>2</sup>; Carlos Cevallos<sup>2</sup>; Ibeth Regato<sup>2</sup>; Ana Palacio, MD, MPH<sup>5,6</sup>; Leonardo Tamariz, MD, MPH<sup>5,6</sup>

### Resumen

**Introducción:** La Diabetes Mellitus es la enfermedad metabólica más frecuente. Su efecto deletéreo sobre la cognición es poco reconocido. La demencia es la enfermedad neurodegenerativa más común y la población diabética está en mayor riesgo de desarrollarla a futuro. **Objetivo:** Comparar la función cognitiva de los individuos diabéticos de mediana edad, con un grupo control no diabético, y así determinar población en riesgo de desarrollar deterioro cognitivo. **Metodología:** Se realizó un estudio observacional, poblacional, de corte transversal en Guayaquil. Se han estudiado 309 individuos -142 diabéticos y 167 no diabéticos- entre 55 y 65 años de edad a quienes se les practicaron pruebas neuropsicológicas para determinar su funcionamiento cognitivo en atención, velocidad de procesamiento, memoria y función ejecutiva. **Resultados:** Las comparaciones entre ambos grupos demostraron diferencias significativas en cuanto a hipertensión arterial sistólica ( $p < .001$ ), hiperlipidemia ( $p < .001$ ) e índice de riesgo cardiovascular ( $p < .001$ ). El rendimiento cognitivo fue menor en los pacientes diabéticos luego de considerar la diferencia en años de escolaridad (pruebas de memoria con valores  $p$  entre .000 y .002; pruebas de atención con valores  $p$  entre .000 y .019; función ejecutiva con valores  $p$  entre .000 y .001). No hubo correlación significativa entre los años de evolución de la enfermedad y deterioro cognitivo (memoria -.055; atención -.040; función ejecutiva .0169). La relación entre los niveles de hemoglobina glicosilada y deterioro cognitivo sí fueron significativos para todas las funciones cognitivas evaluadas (memoria -.219; atención -.186; función ejecutiva -.269). **Conclusión:** La población diabética de mediana edad tiene un rendimiento cognitivo inferior a la no diabética. La identificación temprana de población en riesgo de desarrollar demencia en la adultez mayor permitirá diseñar estrategias de intervención que permitan retardar la aparición clínica de la demencia en individuos vulnerables.

**Palabras clave:** Demencia, diabetes mellitus, cognición, Alzheimer, pruebas neuropsicológicas, salud cerebral, deterioro cognitivo.

### Abstract

**Introduction:** Diabetes mellitus is a frequent and systemic illness. Deleterious effects on cognition are one of its lesser known consequences. Diabetic individuals are at an increased risk for development of dementia in the future. **Objective:** To compare cognitive function in middle aged diabetic population with non-diabetic control group, in order to determine high risk population for developing cognitive decline or dementia in the future. **Methodology:** This is a cross-sectional, observational study conducted in Guayaquil. We studied 309 individuals between the ages of 55 and 65 years, of which 142 were diabetics and 167 were non-diabetic controls. A neuropsychological evaluation was performed to assess memory, attention, executive functioning and processing speed. **Results:** Group comparisons revealed significant differences between diabetics and non-diabetics in systolic blood pressure ( $p < .001$ ), hyperlipidemia ( $p < .001$ ) and cardiovascular risk ( $p < .001$ ). Cognitive performance, after considering differences in scholarship, was lower in diabetic people (memory  $p$  values between .000 and .002; attention  $p$  values between .000 and .019; executive function  $p$  values between .000 and .001). Correlation between years of disease and cognitive decline was not significant (memory -.055; attention -.040; executive function .0169). Correlation between glycated hemoglobin and cognitive performance was significant for all evaluated functions (memory -.219; attention -.186; executive function -.269). **Conclusion:** Middle aged diabetic population has lower cognitive performance compared with non diabetics. The identification of individuals at risk for cognitive decline will contribute to the development and implementation of intervention strategies that will allow the slowing of cognitive decline in vulnerable individuals.

**Keywords:** Dementia, diabetes mellitus, cognition, Alzheimer, neuropsychological tests, brain health, cognitive impairment.

Rev. Ecuat. Neurol. Vol. 27, N° 1, 2018

<sup>1</sup>Grupo Hospitalario Kennedy Guayaquil, Ecuador

<sup>2</sup>Universidad Católica de Santiago de Guayaquil, Guayaquil, Ecuador

<sup>3</sup>Hospital Gregorio Marañón, Madrid, España

<sup>4</sup>Morristown Medical Center, Morristown, New Jersey, Estados Unidos

<sup>5</sup>Miller School of Medicine at the University of Miami, Miami, Estados Unidos

<sup>6</sup>Veterans Affairs Medical Center, Miami, Estados Unidos

Correspondencia:

Maria Beatriz Jurado

Clínica Kennedy Samborondón, Torre Alfa.

E-mail: maria.beatriz.jurado@gmail.com

## Introducción

La diabetes mellitus (DM) tipo 2 es una enfermedad que tiene una muy alta prevalencia en la población general. En Ecuador aproximadamente 500.000 personas sufren de diabetes, sin embargo este número podría ser mucho mayor debido a la gran cantidad de individuos no diagnosticados. Existe evidencia de que la diabetes produce deterioro cognitivo de manera intrínseca, sin asociarse necesariamente a otras causas de demencia. No obstante estas alteraciones ocurren con mayor frecuencia en individuos mayores de 65 años, existen datos que hacen pensar que el deterioro cognitivo asociado a DM podría iniciarse en edades más tempranas. El deterioro cognitivo implica una reducción en la funcionalidad del individuo, quien pierde paulatinamente la capacidad de administración de su vida diaria y de asistirse personalmente. Esto implicaría un costo económico elevado para su protección y mantenimiento, ya que un paciente con deterioro cognitivo que evoluciona a demencia se convierte en un ser completamente dependiente de sus familiares.

Existe evidencia limitada de la presencia de déficit cognitivo en pacientes diabéticos menores 65 años de edad, y hasta la fecha no se han realizado estudios en nuestra población que evalúen el funcionamiento cognitivo en dicho grupo poblacional. No obstante el control estricto de la glucosa podría ayudar a prevenir complicaciones sistémicas, los pocos estudios publicados referentes a la relación entre cognición y control de la glicemia indican que podrían mejorarse los dominios de velocidad de procesamiento y funciones ejecutivas.<sup>1</sup>

## Material y Métodos

Se evaluaron 309 participantes de la ciudad de Guayaquil, con edades comprendidas entre los 55 y 65 años. De los 309 participantes, 142 eran diabéticos y 167 eran no diabéticos. Los participantes fueron reclutados mediante convocatorias abiertas a la comunidad en general que fueron socializadas mediante prensa y redes sociales (imágenes 1, 2 y 3). De los individuos interesados que acudieron a la convocatoria, fueron excluidos aquellos participantes que no cumplían con los requisitos de edad (entre 55 y 65 años), aquellos que tenían un nivel de escolaridad inferior al sexto grado de primaria, aquellos que sufrían de problemas visuales severos que impidan la administración de pruebas cognitivas y aquellos que reportaban antecedentes de enfermedad neurológica, cerebrovascular o psiquiátrica severa, o traumatismo craneoencefálico severo. Todos quienes participaron en el estudio firmaron previamente un consentimiento informado. El proyecto de investigación fue aprobado por un Comité de Ética autorizado de la ciudad.

La recolección de datos se dio en tres instancias (tabla 1). El primer contacto con el participante se dio durante la convocatoria donde se obtuvo información demográfica



Imagen 1.



Imagen 2.



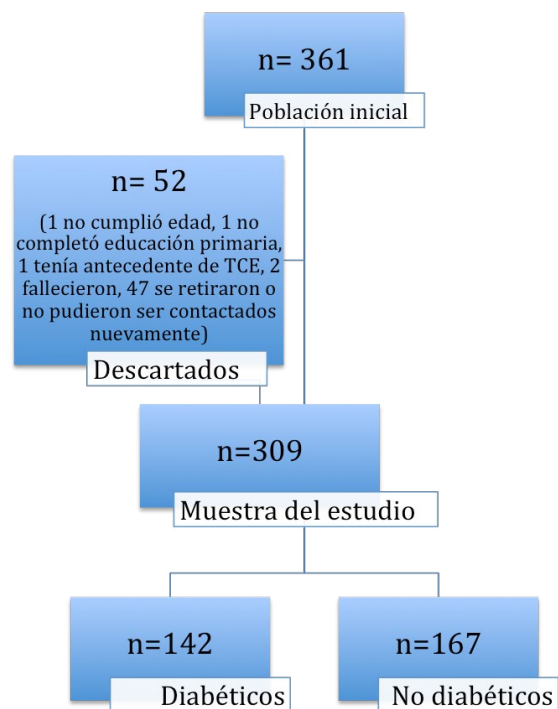
Imagen 3.

**Tabla 1.** Secuencia de la recolección de datos de los participantes .

PRIMER CONTACTO	SEGUNDO CONTACTO	TERCER CONTACTO
Día de la convocatoria	Exámenes de laboratorio	Pruebas Neuropsicológicas
Información demográfica: <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Fecha de nacimiento</li> <li>▪ Edad actual</li> <li>▪ Sexo</li> <li>▪ Dirección domiciliaria</li> <li>▪ Teléfonos</li> <li>▪ Escolaridad</li> <li>▪ Ocupación</li> <li>▪ Antecedentes patológicos personales                             <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Diabetes</li> <li>○ Hipertensión</li> <li>○ Enfermedad tiroidea</li> </ul> </li> <li>▪ Antecedentes patológicos familiares</li> <li>▪ Medicinas que toma</li> <li>▪ Hábitos                             <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Tabaquismo</li> <li>○ Alcoholismo</li> <li>○ Drogas</li> </ul> </li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>✓ Hemograma completo</li> <li>✓ Glucosa</li> <li>✓ Hemoglobina Glicosilada</li> <li>✓ Urea</li> <li>✓ Creatinina</li> <li>✓ Colesterol total</li> <li>✓ Colesterol HDL</li> <li>✓ Colesterol LDL</li> <li>✓ Triglicéridos</li> <li>✓ Sodio</li> <li>✓ Potasio</li> <li>✓ Calcio</li> <li>✓ T3, T4, TSH</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>a. Escala de depresión del Centro de Estudios Epidemiológicos (CES-D)</li> <li>b. Tareas de fluidez verbal</li> <li>c. Test de retención de dígitos</li> <li>d. Test de clave de números</li> <li>e. Test auditivo de aprendizaje verbal de Rey</li> <li>f. Test de la figura compleja de Rey</li> <li>g. Test del trazo</li> <li>h. Test de Stroop</li> <li>i. Prueba de velocidad de procesamiento</li> <li>j. Prueba de tiempo de reacción simple</li> <li>k. Tarea de clasificación de tarjetas de Wisconsin</li> </ul>
Datos biométricos: <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Presión arterial (primera medición)</li> <li>▪ Peso (kg)</li> <li>▪ Talla (cms)</li> <li>▪ Perímetro abdominal (cms)</li> </ul> Cuestionario sobre conocimiento de demencia, hábitos de sueño y ejercicio físico  Lectura, explicación y firma del consentimiento informado		<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Presión arterial (segunda medición)</li> </ul>

mediante un cuestionario estructurado, el consentimiento informado del participante y datos biométricos. El participante acudió en segunda instancia al laboratorio donde se practicó un hemograma completo, glucosa en ayunas, hemoglobina glicosilada, urea, creatinina, colesterol total, colesterol HDL, colesterol LDL, triglicéridos, sodio, potasio, calcio, hormonas tiroideas. El último contacto con el paciente se dio durante la administración de las pruebas neuropsicológicas. Las pruebas fueron administradas

**Tabla 2.** Flujograma de la población estudiada



por un examinador calificado, en una oficina silenciosa y apropiadamente iluminada. El tiempo de evaluación fluctuó entre 60 y 90 minutos según el desempeño del paciente. Las pruebas neuropsicológicas aplicadas fueron:

- a. Escala de Depresión del Centro de Estudios Epidemiológicos (CES-D);
- b. Tareas de fluidez verbal
- c. Test de Retención de Dígitos
- d. Test de Clave de números
- e. Test Auditivo de Aprendizaje Verbal de Rey
- f. Test de la Figura Compleja de Rey
- g. Test del Trazo
- h. Test de Stroop
- i. Prueba de Velocidad del Procesamiento
- j. Prueba de tiempo de reacción simple
- k. Tarea de Clasificación de Tarjetas de Wisconsin

### Resultados

Las convocatorias públicas fueron llevadas a cabo el 27-06-2015, 20-09-2015, 28-02-2016 y 19-11-2016 en la ciudad de Guayaquil. Del total de individuos que se acercaron interesados en participar, se recogieron datos de 361 personas que cumplían con el criterio de rango de edad considerada para el estudio. Durante el desarrollo del proyecto, 52 individuos fueron descartados, quedando un total de 309 (muestra del estudio) que completaron exámenes de laboratorio y pruebas neuropsicológicas. 142 fueron diabéticos y 167 no diabéticos (tabla 2). Los

datos basales de los participantes del estudio se detallan en la tabla 3.

#### Grupo con DM2

142 individuos con DM2 ingresaron al estudio. De ellos, 65 (45.77%) fueron hombres y 77 (54.22%) mujeres. La edad promedio fue 59.74 años (DS 3.37). El tiempo promedio de evolución de la enfermedad fue 10 años (DS 7.96; máximo 40 años, mínimo 1 año). El grado de escolaridad promedio fue 11.82 años (DS 4.57; máximo 26 años, mínimo 6 años). 89 (62.67%) se conocían hipertensos o tomaban regularmente medicación antihipertensiva.

#### Grupo sin DM2

167 individuos no diabéticos ingresaron al estudio (grupo control). De ellos, 51 (30.53%) fueron hombres y 115 (68.86%) fueron mujeres. La edad promedio fue 59.62 años (DS 2.84). El grado de escolaridad promedio fue 13.32 años (DS 4.62; máximo 26 años, mínimo 6 años). 86 (51.49%) se conocían hipertensos o tomaban regularmente medicación antihipertensiva.

Se realizó inicialmente un análisis de varianza (ANOVA) para determinar si los grupos (diabético y no diabético) diferían en cuanto a las variables demográficas y datos biométricos. Se encontró que el grupo no diabético, tenía en promedio un nivel de escolaridad más alto (13,32, SD=4,62) que el grupo diabético (11,82, SD=4,56), sin diferencias significativas grupales en la edad de los participantes.

#### Factores de riesgo asociados

En la tabla 4 se detallan los factores de riesgo cardiovascular y metabólicos encontrados en cada grupo (diabéticos y no diabéticos).

#### Grupo con DM2

Los pacientes diabéticos tuvieron un peso promedio de 70.61 kg (DS 13.23), índice de masa corporal (IMC) promedio de 28.44 (DS 4.34), presión arterial sistólica promedio 135.14 mmHg (DS 16.75), presión arterial diastólica promedio 83.98 mmHg (DS 10.20), glicemia en ayunas promedio 175.68 mg/dl (DS 84.95), hemoglobina glicosilada (HbA1C) promedio 8.83% (DS 2.55), colesterol total promedio 207.16 mg/dl (DS 41.33), colesterol LDL promedio 133.66 mg/dl (DS 36.19), colesterol HDL promedio 42.18 mg/dl (DS 8.96), triglicéridos promedio 202.91 mg/dl (DS 123.23). El riesgo cardiovascular, obviamente incrementado en este grupo, resultó significativamente mayor en los hombres.

#### Grupo sin DM2

Los individuos no diabéticos tuvieron un peso promedio de 69.07 kg (DS 12.16), índice de masa corporal (IMC) promedio de 28.25 (DS 4.14), presión arterial sistólica promedio 127.75 mmHg (DS 15.48), presión arterial diastólica promedio 82.26 mmHg (DS 11.16), glicemia en ayunas promedio 94.67 mg/dl (DS 9.57), hemoglobina glicosilada (HbA1C) promedio 5.61% (DS 0.36),

**Tabla 3.** Datos basales de la muestra del estudio.

	Diabéticos (n = 142)	No-diabéticos (n = 167)	Sig.
Edad en años (DS)	59.74 (3.39)	59.67 (2.89)	
Mujeres (%)	54.2	69.5	
Hombres (%)	45.8	30.5	
Escolaridad en años (DS)	11.82 (4.56)	13.32 (4.62)	p = .005
Historia de hipertensión arterial (%)	62.67	51.49	

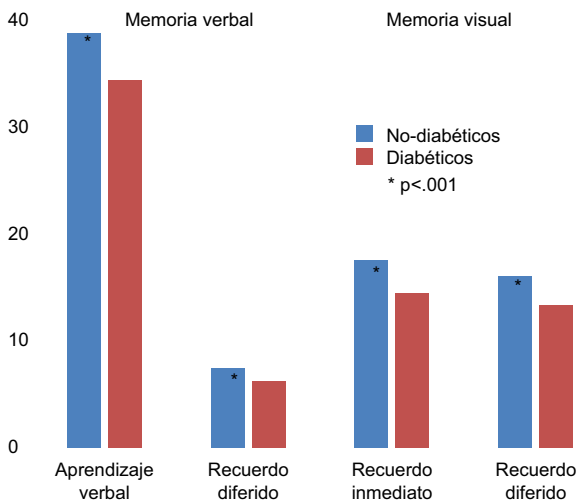
**Tabla 4.** Factores de riesgo asociados.

	Diabéticos (n = 142)	No-diabéticos (n = 167)	Sig.
Peso en kg (DS)	70.61(13.23)	69.07 (12.16)	
IMC (DS)	28.44 (4,34)	28.25 (4,14)	
Presión Arterial Sistólica en mmHg (DS)	135.14 (16.75)	127.75 (15.48)	p < .001
Presión Arterial Diastólica en mmHg (DS)	83.98 (10.20)	82.26 (11.16)	
Glicemia en ayunas	175.68 (84.95)	94.67 (9.57)	
HbA1C	8.63 (2.55)	5.61 (.36)	
Colesterol Total	207.16 (41.33)	229.84 (38,38)	p < .001
LDL	133.66 (36.19)	157.64 (34.42)	p < .001
HDL	42.18 (8.96)	47.90 (10.90)	p < .001
Triglicéridos	202.91 (123.23)	169.18 (88.93)	p = .006
TSH en UI/ml (DS)	3.30 (5.09)	3.17 (5.34)	
Índice de riesgo cardiovascular	32.41 (20.73)	15.59 (10.71)	p <.001

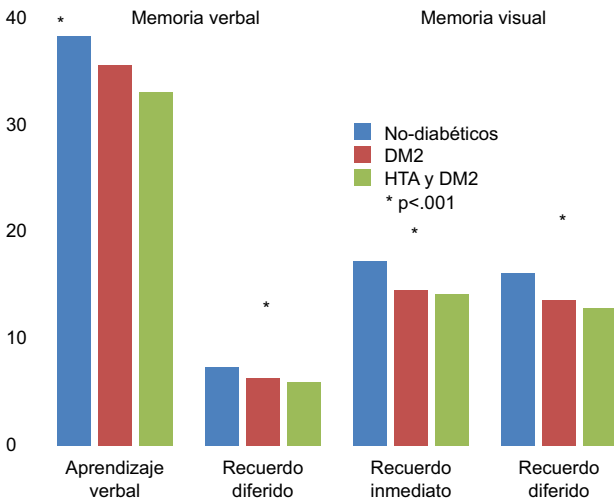
**Tabla 5.** Resultados de pruebas neuropsicológicas

	Diabéticos (n = 142)	No-diabéticos (n = 167)	Sig.
Escala CES-D	13.39 (10.20)	10.37 (9.39)	.007
<b>Memoria</b>			
TAAVR Aprendizaje total	34.38 (8.38)	38.77 (8.30)	.000
TAAVR Recuerdo inmediato	6.57 (2.56)	7.50 (2.68)	.002
TAAVR Recuerdo diferido	6.35 (2.88)	7.67 (2.69)	.000
TAAVR Reconocimiento	10.16 (3.81)	11.85 (2.98)	.000
FCRO Recuerdo inmediato	14.53 (7.41)	17.46 (7.76)	.001
FCRO Recuerdo diferido	13.27 (7.81)	16.23 (7.82)	.001
<b>Atención/Velocidad del procesamiento</b>			
TRD – orden directo	6.51 (1.72)	7.10 (1.96)	.006
TRD – orden inverso	3.88 (1.73)	4.41 (1.97)	.014
Test de clave de números	34.94 (16.44)	42.69 (18.27)	.000
Test de Stroop – palabras	76.23 (21.25)	87.12 (20.07)	.000
Test de Stroop – colores	52.72 (14.03)	60.41 (12.94)	.000
Prueba del Trazo – parte A	72.92 (30.57)	61.42 (30.03)	.001
Tarea de velocidad de procesamiento	1954.57 (658.59)	1769.19 (580.65)	.017
Tarea de tiempo de reacción	482.70 (179.43)	432.64 (170.22)	.019
<b>Función Ejecutiva</b>			
Fluidez verbal fonológica	11.40 (4.45)	13.51 (4.76)	.000
Fluidez verbal semántica	15.24 (4.20)	17.23 (4.68)	.000
Test de Stroop – palabra-color	25.17 (10.30)	31.03 (10.42)	.000
Prueba del Trazo – parte B	204.73 (117.03)	157.92 (105.61)	.001
WCST – total correctos	28.89 (11.42)	34.08 (12.05)	.000
WCST – número de categorías completadas	1.07 (1.24)	1.79 (1.68)	.000

CES-D = Center for Epidemiological Studies Depression Scale; TAAVR = Test auditivo de aprendizaje verbal de Rey; ROCF = Figura Compleja de Rey-Osterrieth; TRD = Test de Retención de Dígitos; WCST = Wisconsin Card Sorting Test.



**Gráfico 1.** Desempeño en tareas de memoria entre diabéticos y no-diabéticos.



**Gráfico 2.** Desempeño en tareas de memoria entre no-diabéticos, diabéticos y diabéticos e hipertensos

colesterol total promedio 229.84 mg/dl (DS 38.88), colesterol LDL promedio 157.64 mg/dl (DS 34.42), colesterol HDL promedio 47.90 mg/dl (DS 10.90), triglicéridos promedio 169.18 mg/dl (DS 88.93)

Se encontraron diferencias significativas entre los grupos en factores de riesgo cardiovascular, con valores más elevados de presión arterial sistólica, presión arterial diastólica y triglicéridos en el grupo diabético que en el no diabético. El grupo no diabético, por otro lado, mostró niveles superiores de colesterol total, colesterol LDL, así como niveles más altos de colesterol HDL en relación al grupo diabético.

### **Pruebas neuropsicológicas**

Para evaluar -mediante pruebas neuropsicológicas- la presencia de alteraciones cognitivas tempranas en el grupo

de paciente diabéticos, se corrió una serie de análisis univariados para comparar el desempeño de los grupos en tareas de atención, velocidad de procesamiento, memoria y función ejecutiva. Los resultados revelaron que el grupo diabético presentó un desempeño significativamente inferior en todas las tareas cognitivas evaluadas (tabla 5).

En tareas de memoria el grupo diabético aprendió y recordó -a corto y largo plazo- un número inferior de palabras y menos detalles de una figura compleja que el grupo no diabético. En tareas de atención el grupo diabético presentó más errores al repetir una serie de dígitos, al leer un grupo de palabras y nombrar una serie de colores. En tareas de velocidad del procesamiento tomaron más tiempo para completar secuencias alfa-numéricas y para responder sí o no en tareas de tiempo de reacción con opciones. En pruebas de función ejecutiva el grupo diabético generó un número inferior de palabras en tareas de fluidez verbal y presentó mayor dificultad que el grupo no diabético para identificar rápida y correctamente criterios de clasificación en una tarea de flexibilidad cognoscitiva (Gráficos 1 y 2).

Para establecer la relación entre DM2 y deterioro cognitivo temprano según los años de evolución de la enfermedad, se calculó un puntaje compuesto que reunía todos los puntajes de las tareas pertenecientes a un área cognitiva. Se corrió un análisis de correlación entre los años de evolución de diabetes y puntajes compuestos de las tareas de memoria, atención y función ejecutiva. El coeficiente de correlación entre el tiempo de evolución de diabetes y memoria fue de -.055; atención -.040; función ejecutiva .016. En ningún caso se encontró una correlación significativa entre los años de evolución de la enfermedad y el deterioro cognitivo.

La relación entre los niveles de hemoglobina glicosilada y el deterioro cognitivo sí fueron significativos en cambio, para todas las funciones cognitivas evaluadas (memoria: -.219; atención: -.186; función ejecutiva: -.269) con mayores niveles de hemoglobina glicosilada asociados a un menor puntaje en las tareas cognitivas.

Al existir una diferencia significativa entre el grupo diabético y no diabético en cuanto a nivel de escolaridad, -teniendo el grupo diabético un promedio de 1.5 años menos de educación formal que el no diabético, se analizó el posible efecto de la escolaridad sobre la relación diabetes-cognición. Un análisis univariado, considerando como covariable los años de escolaridad, reveló que las diferencias significativas entre diabéticos y no diabéticos -aunque levemente atenuadas- se mantenían significativas en la mayoría de las tareas cognitivas evaluadas. Se encontró, sin embargo, que las diferencias entre diabéticos y no diabéticos desaparecían en tareas de repetición de dígitos, tanto en orden directo ( $F=2.84$ ,  $p=.093$ ) como inverso ( $F=2.15$ ,  $p=.143$ ) y en la tarea de tiempo de reacción simple ( $F=2.59$ ,  $p=.108$ )

## Discusión

La DM está asociada con cambios en la cognición, a través de diferentes mecanismos.<sup>2</sup> Según varios estudios longitudinales y transversales existe evidencia de que la DM está asociada a un aumento en el riesgo de deterioro cognitivo, una acelerada disminución de la tasa cognitiva en adultos mayores y un riesgo aumentado de demencia vascular y de EA.<sup>3,4</sup> Las etapas pre-diabéticas, como la resistencia a la insulina, se encuentran al igual que la DM, asociadas a un aumento en el riesgo de deterioro cognitivo con incremento, además, del riesgo de atrofia cerebral.<sup>4,5</sup>

Los resultados de los diferentes estudios acerca del tema son diversos, la mayoría de los cuales muestran incremento en la tasa o riesgo de disminución cognitiva en individuos diabéticos en comparación con no diabéticos.<sup>6,7,8,9,10</sup> De manera global, la DM está correlacionada con un riesgo casi 1.5 veces mayor de deterioro cognitivo leve (DCL), sin necesidad de alcanzar la demencia, indicando que los cambios producidos por este trastorno están presentes en estadios tempranos. La DM ha sido asociada con puntajes bajos en la evaluación de memoria episódica, memoria semántica, memoria de trabajo y habilidad visoespacial. Por otro lado, se ha encontrado que los biomarcadores del metabolismo de la glucosa, como la glucemia en ayunas o la hemoglobina glicosilada (HbA1C) están relacionados con el desempeño de los individuos en el campo de la memoria y con el volumen hipocampal.<sup>11</sup> El riesgo estimado en un reciente metaanálisis sugiere que los adultos mayores con DM tipo 2 tienen aproximadamente un 50% de riesgo incrementado de demencia, comparándolos con aquellos no diabéticos.<sup>2</sup>

Investigaciones en animales y estudios en humanos han propuesto al estrés oxidativo que acompaña a la hiperglicemia junto con la glicosilación de ciertas proteínas importantes, como los agentes causales del efecto nocivo sobre el cerebro y sus funciones. La disregulación de insulina puede alterar el aclaramiento de beta amiloide en el cerebro y provocar la formación de placas y ovillos neurofibrilares, al regular la expresión y competir con la enzima que degrada la insulina y que también degrada el beta amiloide cerebral.<sup>12,13</sup> No obstante la glucosa es la principal fuente de energía del cerebro, la hiperglicemia crónica provoca daño de la macrovasculatura y microvasculatura en todo el organismo, incluyendo el ictus cerebral, lo cual puede conllevar a la demencia. La hipertensión arterial coexiste comúnmente en los individuos diabéticos, y es otro mediador de enfermedad cerebrovascular y consecuentemente de demencia. Esta fuerte interacción entre factores vasculares, producción de sustancia beta amiloide y deterioro cognitivo en DM2 pondría al cerebro en especial vulnerabilidad, al punto de que la enfermedad cerebrovascular podría actuar acelerando el inicio de demencia en presencia de histopatología de Alzheimer.<sup>7</sup>

La relación entre DM y función cognitiva ha sido analizada en múltiples estudios,<sup>3,7-9,13-30</sup> variando las poblaciones por grupos de edad, etnia, grado de control metabólico, tiempo de evolución de la enfermedad, hallazgos de neuroimagen, uso de antidiabéticos orales, entre muchos otros factores relacionados, y los resultados han sido diversos. En pacientes con DM tipo 1, los efectos sobre la función cognitiva dependerán principalmente de los periodos de hipoglicemia que ocurran la enfermedad, no encontrándose cambios significativos a lo largo del tiempo.<sup>31</sup>

Biessels<sup>5</sup> considera que los decrementos cognitivos clínicamente relevantes en la DM ocurren en 2 periodos cruciales -cuando el cerebro sufre cambios estructurales como parte del desarrollo- especialmente durante los 5 a 7 años de edad, y después de los 65 años que es cuando ocurren la mayoría de procesos neurodegenerativos. Fuera de estos periodos, los decrementos cognitivos ocurren en pacientes con comorbilidad asociada, especialmente complicaciones micro o macrovasculares. La tasa de disminución cognitiva está aumentada en 1.5 a 2 veces en individuos con DM2, en quienes la atrofia cerebral es más pronunciada y los infartos lacunares son más comunes.

En nuestro estudio hemos querido demostrar que los individuos con DM2 tienen un funcionamiento cognitivo menos eficiente cuando se los compara con quienes no padecen la enfermedad, y hemos escogido una década previa a la tercera edad con la intención de determinar precozmente cambios cognitivos que pudieran indicar riesgo de padecer demencia a futuro. Entre los 55 y 65 años, el ser humano cursa aún una etapa productiva de su vida y podría beneficiarse de ciertas intervenciones que minimicen a futuro el impacto de la edad en la función cerebral.

Se ha reportado que la prevalencia de demencia en Latinoamérica es mayor en adultos entre los 65 y 69 años de edad, en poblaciones con bajo nivel educativo y en analfabetos.<sup>32</sup> La población latinoamericana es especialmente vulnerable por su condición cultural, menor reserva cognitiva, menor cuidado en sus factores de riesgo cardiovascular, y posiblemente menor acceso a atención médica especializada. Estudios clínico-patológicos para determinar prevalencia de los subtipos de demencia en países en desarrollo demuestran una alta frecuencia de demencia vascular y enfermedad de pequeños vasos en individuos mayores de 50 años.<sup>33,34</sup> Si se considera que la patología vascular y la de Alzheimer podrían tener un efecto aditivo en el deterioro cognitivo, la población hispana tendría un riesgo mayor que la de países desarrollados.

Un estudio realizado en un hospital de Guayaquil, en una pequeña población de pacientes con DM2 entre 45 y 65 años demostró que las pruebas de Addenbrook y CASI (Cognitive Ability Screening Instrument) resultaron en un menor puntaje en comparación con pares no diabéticos, aunque no hubo diferencias significativas entre los grupos.<sup>17</sup> En el caso de nuestro estudio hemos querido

augmentar la muestra poblacional, limitar el rango de edad, y mejorar la valoración cognitiva con pruebas más sensibles y específicas.

La disminución cognitiva relacionada con la edad no es uniforme en los dominios cognitivos. Hay pruebas neuropsicológicas más sensibles que otras cuando se trata de analizar memoria verbal, memoria visual y funciones ejecutivas en pacientes con DM, tal como lo reporta Paltá y colaboradores<sup>3</sup> en un meta-análisis de 24 estudios practicados en ocho países.

No obstante se sabe que la DM está asociada con alteración de varios dominios cognitivos, todavía no se ha podido llegar a definir exactamente cuáles están principalmente afectados. Se sostiene que podría corresponder a diferencias metodológicas.<sup>9</sup> Los patrones de alteración cognitiva pueden variar según los estadios de la enfermedad, con alteración de la función ejecutiva predominantemente en estadios tempranos y posteriormente afectación de la memoria.<sup>7,9</sup> Esto se apoyaría en el hecho de que el deterioro cognitivo en la DM obedecería a una patología mixta: los déficits de memoria sugerirían patología de Alzheimer afectando principalmente la función hipocámpica, mientras que la alteración de la función ejecutiva podría implicar patología vascular subcortical. Estudios previos han mostrado que los efectos deletéreos de la diabetes sobre la cognición ya se presentan a mediana edad aún cuando los pacientes no tengan quejas significativas.<sup>26</sup>

En nuestro grupo de pacientes diabéticos entre 55 y 65 años de edad, las pruebas aplicadas evaluaron el desempeño en tareas de atención, velocidad de procesamiento, memoria y función ejecutiva, resultando todas con resultados inferiores al comparar con los resultados de los sujetos no diabéticos.

El tiempo de evolución de la DM se relaciona con complicaciones como retinopatía y nefropatía, clásicamente considerados como indicadores de severidad y temporalidad de la enfermedad. Si a esto le sumamos la edad avanzada del paciente, es más que probable que se evidencien cambios en la función cognitiva. Estudios cognitivos realizados en pacientes jóvenes con DM2, sin complicaciones sistémicas, con diferentes tiempos de evolución han mostrado alteraciones que indican afección temprana de la función intelectual<sup>20</sup> contrastando la afirmación clásica de que habría que padecer DM avanzada con repercusiones clínicas en otros sistemas, no encontrándose correlación significativa entre la duración de la enfermedad y las anormalidades de la función cognitiva. En nuestro estudio, la correlación entre los años de evolución de la DM y el deterioro cognitivo no fue significativa.

Estudios longitudinales han demostrado que en el transcurso del tiempo, los resultados de la función cognitiva de los pacientes diabéticos va empeorando. En el estudio de cohorte de Doetinchem,<sup>16</sup> la disfunción cognitiva fue medida dos veces en un intervalo de 5 años en

individuos diabéticos y no diabéticos. Luego de 5 años, la disminución de la función cognitiva global en los pacientes diabéticos fue 2.6 veces mayor comparándolos con los no diabéticos. Estudios en población hispana, evaluando mortalidad a 10 años, reportaron que los pacientes con DM2 tratados tienen una incidencia 2 veces más de desarrollar demencia y deterioro cognitivo sin demencia.<sup>35</sup>

El manejo riguroso de la glucosa sérica no siempre es sinónimo de prevención de disfunción cognitiva. Diferentes estudios han reportado que los diabéticos tipo 1 no se benefician cognitivamente de un control estricto de la glucosa, mientras que quienes padecen DM2 obtienen cierto beneficio en velocidad de procesamiento y funciones ejecutivas, mientras que en memoria y atención tienen peor desempeño y tienen más alta mortalidad con regímenes intensivos de control de glucosa.<sup>1,30,31,36</sup> La asociación entre diabetes y demencia es bidireccional hasta llegar a convertirse en un círculo vicioso. El paciente diabético con deterioro cognitivo no es capaz de manejar, por sí solo, un buen control. Por lo tanto, una diabetes pobremente controlada podría exacerbar el deterioro cognitivo y la demencia a través de los efectos de la hiperglicemia e hipoglicemia.<sup>37,38</sup> En nuestro estudio sí hubo una relación significativa entre los niveles de hemoglobina glicosilada y el deterioro cognitivo para todas las funciones cognitivas evaluadas: memoria, atención y función ejecutiva.

Cuando se correlacionaron con síndrome metabólico y factores de riesgo cardiovascular, también se encontraron diferencias significativas entre los grupos de diabéticos y no diabéticos. Los valores de presión arterial sistólica, presión arterial diastólica y triglicéridos fueron más elevados en los diabéticos. Contrario a lo que se hubiere esperado, los valores de colesterol total, LDL y HDL fueron superiores en los no diabéticos. El hallazgo en nuestra muestra de que los sujetos no diabéticos tuvieron peores resultados en el perfil lipídico de colesterol pudiera explicarse por varios motivos: 1) Hubo mayor reporte de ingestión de hipolipemiantes orales en el grupo diabético. 2) Considerando los hábitos alimenticios y el sedentarismo característicos de la mayoría de nuestra población, no sorprendería que la mayor dislipidemia pueda ocurrir en alguien no necesariamente diabético. En la última Encuesta Nacional de Salud y Nutrición (Ensanut) la incidencia de sobrepeso y obesidad en la población adulta es del 62.8%(39). Un reporte previo en Guayaquil, con una muestra de 213 pacientes dentro del rango de edad de 55 a 65 años demostró una alta prevalencia de síndrome metabólico y de pre-diabetes, especialmente obesidad abdominal.<sup>39</sup> 3) El impacto de la resistencia insulínica en el metabolismo lipídico de los pacientes con DM2 es diferente. La diabetes no solamente promueve cambios cuantitativos en los lípidos circulantes sino que también produce cambios cualitativos. Se ha sugerido que la fracción HDL se vuelve disfuncional.<sup>40</sup>

La comorbilidad de diabetes con hipertensión arterial provoca mayores cambios cognitivos que en los diabéticos normotensos y la influencia de otras comorbilidades en conjunto también han sido analizadas en su influencia sobre el desempeño cognitivo.<sup>41,42</sup> Cuando se agrupan varios factores de riesgo vascular, el efecto aditivo que producen se refleja en un peor desempeño cognitivo y aumento de riesgo de demencia, aunque los dominios cognitivos afectados son diferentes.<sup>42,43</sup> La mayor parte de estudios se refieren al efecto de los factores de riesgo cardiovascular en el rendimiento cognitivo de adultos mayores. En una muestra de 262 sujetos sin lesiones neurológicas o psiquiátricas significativas realizado a partir de nuestro estudio, la influencia de los factores de riesgo sobre la cognición fue diversa.<sup>44</sup> En esta muestra, la disregulación de glucosa fue altamente predictiva de un bajo aprendizaje y función ejecutiva. La dislipidemia estuvo asociada con función ejecutiva y pruebas de velocidad de procesamiento de información y atención más pobres. La hipertensión arterial y la disregulación de la glucosa contribuyeron independientemente en la capacidad de memoria.

Si comparamos los resultados globales de este estudio con baremos internacionales, el 12.6% de nuestro grupo de no diabéticos tuvo un desempeño por debajo del promedio de personas de similar edad y escolaridad en tareas de memoria, mientras que 23.2% del grupo de pacientes diabéticos estuvo por debajo del promedio (-1.5 DS).<sup>45</sup>

De lo que conocemos, este es el primer estudio poblacional sobre funcionamiento cognitivo en pacientes ecuatorianos diabéticos que aún no han llegado a la tercera edad. Los resultados encontrados son similares a los reportados en la literatura. La mayor fortaleza de nuestro estudio es que ha sido realizada en un grupo latino en donde aún no existe clara conciencia de la prevención en medicina y el acceso a atención médica de calidad no es la generalidad. Los casos de demencia se duplican cada 20 años a nivel mundial, y los países más afectados son los que están en vías de desarrollo.

Nuestra limitación principal es la muestra reducida, no obstante las múltiples convocatorias públicas. Esto indica claramente la poca conciencia y el desconocimiento de nuestra población de lo que a salud cerebral se refiere.<sup>46,47</sup>

### Conclusiones

La demencia es la enfermedad neurodegenerativa más temida de los últimos tiempos. El impacto psicosocial y económico que acarrea un paciente con demencia es muy alto tanto para la familia como para el país. Se ha establecido que su prevalencia es mayor en países en vías de desarrollo. En Ecuador aún no existe clara conciencia ni conocimiento de lo que significa llegar a padecer deterioro cognitivo. La DM es la enfermedad metabólica más

frecuente y prevalente en una población como la nuestra, con malos hábitos alimenticios y sedentarismo. En este estudio hemos comprobado que los individuos entre 55 y 65 años de edad que padecen DM2 tienen un rendimiento cognitivo menor que sus pares no diabéticos, constituyéndose en una población vulnerable. La identificación temprana de fallas cognitivas en pacientes diabéticos asintomáticos neurológicos permitirá diseñar estrategias e intervenciones tendientes a modificar factores de riesgo y así disminuir la posibilidad de desarrollar demencia en el futuro, disminuyendo así el impacto que esta enfermedad neurológica tiene en la población adulta.

### Referencias

1. Peñaherrera-Oviedo C, Moreno-Zambrano D, Palacios M, et al. Does intensive glucose control prevent cognitive decline in Diabetes? A meta-analysis. *International Journal of Chronic Diseases* 2015, Article ID 68014 <http://dx.doi.org/10.1155/2015/680104>
2. Cheng, G., Huang, C., Deng, H., & Wang, H. Diabetes as a risk factor for dementia and mild cognitive impairment: a meta-analysis of longitudinal studies. *Internal Medicine Journal* (2012); 42: 484–491.
3. Palta, P., Schneider, A. L. C., Biessels, G. J., Toudji, P., & Hill-Briggs, F. Magnitude of cognitive dysfunction in adults with type 2 diabetes: a meta-analysis of six cognitive domains and the most frequently reported neuropsychological tests within domains. *Journal of the International Neuropsychological Society* (2014); 20: 278–291.
4. Biessels G, Staekenborg S, Brunner E et al. Risk of dementia in diabetes mellitus: a systematic review. *Lancet Neurol* (2006); 5: 64-74
5. Biessels G, Deary I, Ryan C. Cognition and diabetes: a lifespan perspective. *Lancet Neurol* (2008); 7:184-190
6. Ravona-Springer, R., & Schnaider-Beeri, M. The association of diabetes and dementia and possible implications for nondiabetic populations. *Expert Review of Neurotherapeutics* (2011);11: 1609–1617.
7. Stewart E, Liolitsa D. Type 2 diabetes mellitus, cognitive impairment and dementia. *Diabetic Medicine* (1999); 16: 93-112
8. Gunstad J, Paul R, Brickman A et al. Patterns of cognitive performance in middle-aged and older adults: A cluster analytic examination. *J Geriatr Psychiatry Neurol* (2006); 19: 59-64
9. Yeung S, Fischer A, Dixon R. Exploring effects of type 2 diabetes on cognitive functioning in older adults. *Neuropsychology* (2009); 23: 1-9
10. Arvanitakis, Z., Wilson, R. S., Bienias, J. L., Evans, D. A., & Bennett, D. A. Diabetes mellitus and risk of Alzheimer disease and decline in cognitive function. *Arch Neurol* (2004); 61: 661–666.



11. Kerti, L., Witte, A. V., Winkler, A., Grittner, U., Rujescu, D., & Flöel, A. Higher glucose levels associated with lower memory and reduced hippocampal microstructure. *Neurology* (2013); 81: 1746–1752.
12. Mayeda ER, Whitmer RA, Yaffe K. Diabetes and cognition. *Clin Geriatr Med* (2015); 31: 101-115
13. Dominguez RO, Pagano MA, Marschoff ER, et al. Enfermedad de Alzheimer y deterioro cognitivo asociado a la diabetes mellitus de tipo 2: relaciones e hipótesis. *Neurología* (2014); 29: 567-572
14. Wu J, Haan M, Liang J et al. Impact of diabetes on cognitive function among older latinos. A population-based cohort study. *Journal of Clinical Epidemiology* (2003); 56: 686-693
15. Willis Sherry and Schaie Warner. Cognitive trajectories in midlife and cognitive functioning in old age. In: *Middle Adulthood: A lifespan perspective*. Willis S.L. & Martin (Eds) 2005
16. Nooyens A, Baan C, Spijkerman A et al. Type 2 diabetes and cognitive decline in middle-aged men and women. *The Doetinchem Cohort Study*. *Diabetes Care* (2010); 33: 1964-1969
17. Salazar A, Zavala K, Soria J et al. Diabetes mellitus y cognición. Estudio transversal. *Rev Ecuat Neurol* (2011); 20: 43-49
18. García-Casares N, Jorge R, García-Arnés J et al. Cognitive dysfunctions in middle-aged type 2 diabetic patients and neuroimaging correlations: A cross-sectional study. *Journal of Alzheimer's Disease* (2014); 42: 1337-1346
19. Luchsinger J, Cabral R, Eimicke J et al. Glycemia, diabetes status, and cognition in middle aged Hispanics. *Psychosom Med* (2015); 77: 653-663
20. Dey J, Misra A, Desai N et al. Cognitive function in younger type II diabetes. *Diabetes Care* (1997); 20: 32-35
21. Moore E, Ellis K, Mander A et al. Increased risk of cognitive impairment in patients with diabetes is associated with metformin. *Diabetes Care* (2013); 36: 2981-2987
22. Li J, Shao YH, Gong YP et al. Diabetes mellitus and dementia-a systematic review and meta-analysis. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* (2014); 18: 1778-1789
23. Winkler A, Dlugaj M, Weimar C. Association of diabetes mellitus and mild cognitive impairment in middle-aged men and women. *Journal of Alzheimer's Disease* (2014); 42: 1269-1277
24. Skenazy J, Bigler E. Neuropsychological findings in diabetes mellitus. *Journal of Clinical Psychology* (1984); 40: 246-258
25. Verdelho A, Madureira S, Moleiro C et al. White matter changes and diabetes predict cognitive decline in the elderly. *The LADIS study*. *Neurology* (2010); 75: 160-167
26. Jurado MB, Palacios M, Regatto-Ugalde I et al. Verbal memory and processing speed deficits in middle-aged individuals with type 2 Diabetes Mellitus. *Neurology* (2016); 86 Supplement P6.204
27. Gasparini L, Xu H. Potential roles of insulin and IGF-1 in Alzheimer's disease. *Trends Neurosci* (2003); 26: 404-406 (abstract)
28. Gustafson D. Adiposity indices and dementia. *Lancet Neurol* (2006); 5: 713-720
29. Luchsinger J, Reitz C, Patel B et al. Relation of diabetes to mild cognitive impairment. *Arch Neurol* (2007); 64: 570-575
30. Kawamura T, Umemura T, Hotta N. Cognitive impairment in diabetic patients: Can diabetic control prevent cognitive decline? *Journal of Diabetes Investigation* (2012); 413-423
31. The Diabetes Control and Complications Trial/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications (DCCT/EDIC) Study Research Group. Long-term effect of diabetes and its treatment on cognitive function. *N Engl J Med* (2007); 356: 1842-1852
32. Nitrini R, Bottino CM, Albalá C et al. Prevalence of dementia in Latin America: a collaborative study of population-based cohorts. *Int Psychogeriatr* (2009); 21: 622-630
33. Farfel J, Nitrini R, Suemoto C et al. Very low levels of education and cognitive reserve. A clinicopathologic study. *Neurology* (2013); 81:650-657
34. Grinberg L, Nitrini R, Suemoto C et al. Prevalence of dementia subtypes in a developing country: a clinicopathological study. *Clinics* 2013; 68:1140-1145
35. Mayeda E, Yafe K, Haan M et al. Type 2 diabetes and 10-year risk of dementia and cognitive impairment among older mexican americans. *Diabetes Care* (2013); 36: 2600-2606
36. The Diabetes Control and Complications Trial Research Group. Effects of intensive diabetes therapy on neuropsychological function in adults in the diabetes control and complications trial. *Annals of Internal Medicine* (1996); 124: 379-388
37. Warren R, Frier B. Hypoglycaemia and cognitive function. *Diabetes, Obesity and Metabolism* (2005); 7: 493-503
38. Ojo O, Brooke J. Evaluating the association between diabetes, cognitive decline and dementia. *Int J Environ Res Public Health* (2015); 12: 8281-8294
39. Encuesta Nacional de Salud y Nutrición 2014 <http://www.salud.gob.ec/encuesta-nacional-de-salud-y-nutricion-ensanut/>
40. Femlak M, Gluba-Brzozka A, Cialkowska-Rysz A et al. The role and function of HDL in patients with diabetes mellitus and the related cardiovascular risk. *Lipids in Health and Disease* (2017); 16: 207
41. Petrova M, Prokopenko S, Pronina E et al. Diabetes type 2, hypertension and cognitive dysfunction in middle age women. *Journal of the Neurological Sciences* (2010); 299: 39-41

42. McFall GP, Geall BP, Fischer A et al. Testing covariates of type 2 diabetes-cognition associations in older adults: Moderating or mediating effects? *Neuropsychology* (2010); 24: 547-562
43. Kivipelto M, Ngandu T, Fratiglioni L et al. Obesity and vascular risk factors at midlife and the risk of dementia and Alzheimer Disease. *Arch Neurol* (2005); 62: 1556-1560
44. Jurado MB, Palacios M, Moreno-Zambrano D et al. Cardiovascular risk factors contribute differentially to cognitive functioning in middle-aged adults. *Neurology* 2017; 88: 16 Supplement P6.323
45. Correia F & Osorio C. The Rey auditory verbal learning test: Normative data developed for the Venezuelan population. *Archives of Clinical Neuropsychology* (2013); 29: 206-215
46. Peñaherrera-Oviedo C, Moreno-Zambrano D, Duarte-Martinez MC et al. Concepto de la demencia como enfermedad en un grupo poblacional de la ciudad de Guayaquil. *Rev Ecuat Neurol* (2014); 23: 29-33
47. Peñaherrera C, Palacios M, Duarte MC et al. Uso de los medios de comunicación en la convocatoria a reclutamiento de voluntarios de investigación clínica en Ecuador. *Medwave* 2015; 15(11): e6334 doi: 10.5867/medwave.2015.11.6334.

*Este estudio forma parte de los proyectos de investigación del Instituto de Biomedicina de la Universidad Católica de Santiago de Guayaquil (UCSG) y ha sido respaldado y subvencionado por el Sistema de Investigación y Desarrollo (SINDE) de la UCSG.*