

## Función cognitiva en pacientes con diabetes mellitus tipo 2: correlación metabólica y por imagen de resonancia magnética

Amin Cervantes-Arriaga,<sup>\*,\*\*\*</sup> Mayela Rodríguez-Violante,<sup>\*,\*\*\*\*</sup> Juan Calleja-Castillo<sup>\*,\*\*\*\*\*</sup> Jesús Ramírez-Bermudez<sup>1</sup>

### RESUMEN

**Antecedentes:** el deterioro cognitivo es frecuente en sujetos con diabetes mellitus tipo 2 y su causa aún no se conoce con precisión, porque existen múltiples factores involucrados.

**Objetivo:** determinar si existe correlación entre la función cognitiva y los principales factores de riesgo conocidos en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 y evaluar si son independientes y suficientes o, por el contrario, es el síndrome metabólico el causante del deterioro a través de los mecanismos tradicionales de la enfermedad macrovascular.

**Pacientes y método:** estudio transversal, analítico, realizado en sujetos con diagnóstico establecido de diabetes mellitus tipo 2 y con un mínimo de un año de evolución, que acudieron a la consulta externa de Medicina Interna. Se realizó una evaluación neuropsicológica, metabólica y un estudio de resonancia magnética de encéfalo.

**Resultados:** se analizaron 51 pacientes con diabetes mellitus. No se encontró correlación significativa entre los factores metabólicos y la función cognoscitiva de los sujetos estudiados. Se encontró una diferencia en la puntuación de los instrumentos neuropsicológicos en relación con la presencia o ausencia de enfermedad de pequeño vaso en el estudio de resonancia magnética ( $p=0.01$ ). También existió correlación entre dislipidemia y enfermedad de pequeño vaso en pacientes con deterioro cognitivo ( $p=0.02$ ).

**Conclusiones:** no se demostró correlación entre los factores metabólicos y la función cognitiva en sujetos con diabetes mellitus tipo 2, aunque sí se encuentra una asociación entre la dislipidemia y la enfermedad de pequeño vaso en pacientes diabéticos con deterioro cognitivo, lo que sugiere un mecanismo macrovascular.

**Palabras claves:** diabetes mellitus, deterioro cognitivo, enfermedad de pequeño vaso.

### ABSTRACT

**Background:** Cognitive impairment is common in patients with type 2 diabetes mellitus and its etiology is still not precisely known since there are multiple factors involved.

**Material and Methods:** We conducted a cross sectional study including subjects over 40 years old with established diagnosis of type 2 diabetes mellitus and with at least one year of duration, who attended the outpatient internal medicine clinic. A neuropsychological evaluation, metabolic study and an MRI brain scan was performed.

**Results:** We analyzed 51 patients with diabetes mellitus. No significant correlation was found between metabolic factors and the cognitive function in subjects with type 2 diabetes mellitus. However, differences were found in the score of neuropsychological instruments in relation to the presence or absence of small vessel disease on the magnetic resonance imaging scan ( $p = 0.01$ ). An association was found between the presence of dyslipidemia and small vessel disease in patients with diabetes mellitus ( $p=0.02$ ).

**Conclusions:** No correlation between metabolic factors and cognitive function in subjects with type 2 diabetes mellitus was found. On the other hand, an association between the presence of dyslipidemia and small vessel disease was found in diabetic patients with cognitive impairment which suggests a macrovascular mechanism.

**Key words:** Diabetes mellitus; cognitive decline; small subcortical strokes

\* Laboratorio Clínico de Enfermedades Neurodegenerativas.

\*\* Medicina Interna.

\*\*\* Departamento de Neurología.

\*\*\*\* Neurología vascular.

<sup>1</sup> Departamento de Neuropsiquiatría.

Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía, México.

Correspondencia: Dr. Amin Cervantes Arriaga. Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía. Insurgentes Sur 3877, colonia La Fama, Tlalpan, México 14269 DF.

Correo electrónico: acervantes@innn.edu.mx

Recibido: 29 de octubre 2010. Aceptado: febrero 2011.

Este artículo debe citarse como: Cervantes-Arriaga A, Rodríguez-Violante M, Calleja-Castillo J, Ramírez-Bermudez J. Función cognitiva en pacientes con diabetes mellitus tipo 2: correlación metabólica y por imagen de resonancia magnética. Med Int Mex 2011;27(3):217-223.

**E**l deterioro cognitivo es una complicación crónica de la diabetes mellitus tipo 2.<sup>1</sup> Se han reconocido muchos factores de riesgo para deterioro cognitivo: hipertensión arterial, enfermedad vascular cerebral y depresión.<sup>2</sup> La mayor parte de estos factores de riesgo suelen presentarse como comorbilidades en los diabéticos tipo 2 y se deben a la concomitancia de más de un factor de riesgo independiente que dificulta su interpretación.

Se ha demostrado un efecto directo de la regulación de la glucosa (-2.58, [95% IC -5.0 a -0.1]) en el desempeño cognitivo de pacientes con diabetes mellitus distinto a un efecto secundario de la enfermedad macrovascular.<sup>3</sup> El patrón de deterioro cognitivo en los diabéticos es sugestivo de disfunción frontal subcortical, similar a lo que se observa en la enfermedad de pequeño vaso cerebral.<sup>4</sup> En lo referente al efecto del tratamiento, los resultados han sido controvertidos, existen reportes divergentes en cuanto a la mejoría de la función cognitiva con el control adecuado de la glucemia.<sup>5,6</sup>

Este estudio busca determinar si existe correlación entre la función cognitiva y los principales factores de riesgo conocidos en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 que permita evaluar si son independientes y suficientes o por el contrario es el síndrome metabólico el causante del deterioro a través de los mecanismos tradicionales de la enfermedad macrovascular. Se complementa el estudio mediante la realización de estudios de imagen por resonancia magnética con el fin de descartar enfermedad de pequeño vaso.

## PACIENTES Y MÉTODO

Estudio transversal, analítico, efectuado en individuos mayores de 40 años de edad, con diagnóstico establecido de diabetes mellitus tipo 2 mediante los criterios de la American Diabetes Association<sup>7</sup> y la Organización Mundial de la Salud (OMS)<sup>8</sup> y con un mínimo de un año de evolución de la misma, que acudieron a la consulta externa de Medicina Interna del Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía entre marzo y diciembre del 2009. Se excluyeron quienes recibían atención por alguna enfermedad neurológica asociada con deterioro cognitivo: epilepsia, enfermedad de Parkinson, enfermedad vascular cerebral, enfermedad carotídea, tumores intracraneales, antecedentes de infección del sistema nervioso central, síndromes demenciales y otras enfermedades neurodegenerativas.

También se excluyeron quienes tenían diagnóstico previo de enfermedad psiquiátrica y antecedentes de abuso de alcohol o drogas.

El estudio fue aprobado por el Comité de Investigación y por el Comité de Bioética del Instituto. Todos los participantes otorgaron su consentimiento por escrito.

Se registraron los factores demográficos habituales. La hipertensión arterial se clasificó con base en los criterios establecidos por el Séptimo Informe del Joint National Committee (JNC) sobre Prevención, Detección, Evaluación y Tratamiento de la Hipertensión Arterial.<sup>9</sup> Durante la evaluación inicial se registraron los signos vitales, el peso, la estatura y el tratamiento farmacológico. Se registró el tipo y dosis de los tratamientos farmacológicos.

Se midieron los siguientes parámetros séricos: glucosa en ayuno, colesterol total, triglicéridos, hemoglobina glucosilada (HbA1c), insulina en ayuno. Se calculó la resistencia a la insulina mediante los métodos de HOMA (Homeostasis Model Assessments)<sup>10</sup> y QUICKI (Quantitative Insulin Sensitivity Check Index).<sup>11</sup> Se solicitó un estudio de resonancia magnética del encéfalo, que interpretó un neurorradiólogo ciego al estudio. El protocolo de estudio incluyó imágenes en T1 y T2 y FLAIR (Fluid Attenuated).

La valoración neuropsicológica para determinar el estado cognitivo y la depresión incluyó las versiones en español del examen breve del estado mental (MMSE, Mini Mental State Examination),<sup>12</sup> inventario de depresión de Beck,<sup>13</sup> examen del estado neuroconductual-cognitivo o COGNISTAT<sup>14</sup> y en sujetos mayores de 60 años, el cuestionario del informante acerca de decremento cognitivo (IQCODE, Informant Questionnaire on Cognitive Decline in the Elderly);<sup>15</sup> previo a la evaluación se realizó una medición de la glucemia capilar.

## Análisis estadístico

Para evaluar la calidad de los datos recolectados y la estadística descriptiva se realizó un análisis univariado. El análisis bivariado comparativo se efectuó mediante pruebas de *t* o Wilcoxon/Mann-Whitney y ji al cuadrado según correspondiera. La correlación se evaluó mediante coeficientes de Pearson o Spearman, según correspondiera. La comparación entre grupos se realizó mediante análisis de varianza. El análisis estadístico se realizó con el programa SPSS v11 (Statistics Package for Social Sciences). Se consideró como significación estadística una *p*<0.05.

## RESULTADOS

En el periodo de reclutamiento se evaluaron 123 pacientes; de estos, 51 cumplieron los criterios de inclusión al estudio. Se eliminó a un paciente debido a la imposibilidad de realizarle la resonancia magnética (claustrofobia y negación a sedación para el procedimiento).

Los diagnósticos de ingreso al Instituto fueron: parálisis facial periférica ( $n=10$ ), neuralgia del trigémino ( $n=7$ ), cefalea ( $n=9$ ), otitis-vértigo ( $n=5$ ), polineuropatía periférica ( $n=3$ ), radiculopatía ( $n=6$ ), otros ( $n=10$ ). En este último grupo se incluyeron los tumores extraxiales, temblor esencial y distonías.

**Características clínicas de la muestra.** La edad media de la población de estudio fue de  $56.3 \pm 11.6$  años; 54% ( $n=27$ ) de género femenino. La frecuencia de diagnóstico previo de hipertensión arterial fue de 52% ( $n=26$ ) y de diagnóstico previo de dislipidemia de 34% ( $n=17$ ).

El tiempo medio de evolución de la diabetes mellitus tipo 2 fue de  $7 \pm 6$  años (mediana de 5). La media de tiempo de evolución de la hipertensión arterial para el subgrupo de hipertensos fue de  $8 \pm 1.2$  años y el tiempo de diagnóstico de la dislipidemia para los sujetos conocidos con hipercolesterolemia o hipertrigliceridemia fue de  $2.1 \pm 0.3$  años. Ninguno de los sujetos se conocía con cardiopatía isquémica o enfermedad vascular periférica.

**Uso de medicamentos.** El 86% de los pacientes recibía un tratamiento hipoglucemante regular; el 48% ( $n=24$ ) recibía una combinación con sulfonilurea de segunda generación y biguanida, 18% sólo una sulfonilurea y 16% una biguanida. Sólo un paciente recibía insulina glargina en combinación con hipoglucemiantes orales. El 18% de los sujetos recibía tratamiento con estatina y otro 18% tratamiento con fibrato. En cuanto a los antihipertensivos en el subgrupo de hipertensos conocidos 54% recibía inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina. El 86% de los pacientes no recibía antiagregante plaquetario, 12% recibía aspirina y 2% clopidogrel.

**Control de glucemia.** El 34% ( $n=17$ ) tuvo glucosa en ayuno menor de 120 mg/dL, el resto se encontraba con un control inadecuado. El 32% ( $n=16$ ) obtuvo una HbA1c menor a 7%. El 24% cursaba con hiperinsulinemia ( $\geq 12$  ng/dL) pero sólo 4% cumplió criterios para resistencia a la insulina mediante HOMA-IR; cuando se utilizó como criterio el valor del QUICKI la cifra aumentó a 26% ( $n=13$ ).

**Frecuencias de otros factores de riesgo.** La estadística descriptiva de las variables clínicas y metabólicas se muestra en el Cuadro 1. Mediante los criterios del NCEP (ATP) III<sup>16</sup> ningún paciente pudo clasificarse como síndrome metabólico; la media de criterios cumplidos fue de  $3 \pm 0.8$ . De acuerdo con la definición de la OMS la media de criterios cumplidos fue de  $3.2 \pm 0.8$ .

**Cuadro 1.** Valores de tendencia central y dispersión de variables metabólicas

Variable	Media ± DE	Mediana (Rango)
Índice de Masa Corporal (%)	$27.9 \pm 4.5$	27.5 (18-40)
Presión sistólica (mmHg)	$126.1 \pm 14.3$	127.5 (100-160)
Presión diastólica (mmHg)	$77.9 \pm 8.5$	80 (65-100)
Glucosa sérica (mg/dL)	$159.4 \pm 70$	134 (71-401)
Insulina sérica (ng/dL)	$8.2 \pm 5.8$	7.5 (1.7-39.7)
HOMA-IR	$1.2 \pm 0.8$	1.1 (0.4-4.9)
QUICKI	$0.34 \pm 0.04$	0.33 (0.28-0.44)
HbA1c (%)	$8.7 \pm 2.4$	8 (5.8-15.2)
Colesterol (mg/dL)	$200 \pm 41.7$	198.5 (124-321)
Triglicéridos (mg/dL)	$225.4 \pm 146.3$	160.5 (77-902)

DE: Desviación estándar.

El índice de masa corporal (IMC) medio fue de 27.9 lo que corresponde a sobrepeso. El 26% de la muestra se encontraba en rango normal; 48% en sobrepeso y 26% en obesidad.

De acuerdo con la clasificación del JNC7, 46% se consideró pre-hipertenso, 26% en estadio I y sólo tres sujetos se clasificaron en estadio II. Se diagnosticaron cinco nuevos casos de hipertensión arterial en la muestra. Al analizar por subgrupo se encontró una diferencia significativa de las medias de presión sistólica (-8.1, IC 95% [-16 a -0.3],  $p=0.04$ ) y diastólica -6.0 (IC 95% [-10.6 a -1.4],  $p=0.01$ ) entre los grupos con y sin antecedente de hipertensión arterial; fue menor en el grupo sin antecedente de hipertensión. El 58% de los pacientes con hipertensión arterial conocida se encontraba con cifras de presión arterial menores de 140/90 mmHg.

En lo referente al perfil de lípidos, 52% ( $n=26$ ) se encontraba dentro de límites deseables de colesterol, aunque sólo 34% tuvo cifras de triglicéridos menores de 150 mg/dL. El 14% de la muestra se clasificó como hipercolesterolemia y 36% con hipertrigliceridemia. Se encontró una diferencia para el grupo sin antecedente de -24.9 (IC 95% [-49.1 a -0.7],  $p=0.04$ ), no hubo diferencia en el caso de las concentraciones séricas de triglicéridos ( $p=0.54$ ).

**Estudios de imagen por resonancia magnética.** Se documentó la existencia de enfermedad de pequeño vaso en 14 de los 50 pacientes estudiados (28%). Al analizar a la población de estudio de acuerdo con esta variable sólo se encontró diferencia estadísticamente significativa en el antecedente de diagnóstico previo de dislipidemia y en la cifra de colesterol total sérico; en el primer caso la frecuencia fue mayor en el grupo sin enfermedad de pequeño vaso y en el segundo las concentraciones fueron mayores en el grupo con enfermedad de pequeño vaso. El resto de las variables se señalan en el Cuadro 2.

**Evaluación neuropsicológica de la muestra.** La escolaridad media fue de  $7.4 \pm 3.2$  años y el análisis de la función cognitiva se ajustó de acuerdo con los años de escolaridad. La puntuación media del MMSE fue de  $27.8 \pm 1.8$  con una mediana de 28 y límites de 9 (mínimo 21, máximo). Al dicotomizar la variable con punto de corte de  $\leq 25$  para deterioro cognitivo y  $> 25$  para función normal, sólo cuatro pacientes tuvieron deterioro cognitivo. En lo referente al COGNISTAT, la puntuación media fue de  $66.7 \pm 8.6$  y la puntuación media por dominio es la que se señala en el Cuadro 3.

La puntuación de IQCODE en los sujetos mayores de 65 años ( $n=14$ ) fue de  $2.4 \pm 0.8$ ; con el punto de corte para demencia en 3.5 se encontró sólo un paciente.

En el inventario de Beck para depresión se obtuvo una puntuación media de  $6.6 \pm 4.4$ . Dos sujetos se clasificaron como depresión leve y tres sujetos con depresión moderada. Ningún sujeto se clasificó con depresión severa.

**Cuadro 3.** Puntuación media por dominio de COGNISTAT

Dominio	Media $\pm$ DE	Mediana (Rango)
Orientación	$10.9 \pm 0.8$	11 (9-12)
Atención	$7 \pm 1.2$	7 (2-8)
Comprensión	$5.5 \pm 0.7$	6 (4-6)
Repetición	$9.9 \pm 1.8$	10 (1-12)
Nominación	$6.9 \pm 0.9$	7 (5-8)
Construcción	$3.9 \pm 1.2$	4 (0-5)
Memoria	$9.7 \pm 1.9$	10 (4-12)
Cálculo	$3.6 \pm 1.1$	4 (1-5)
Analógico	$4.7 \pm 1$	4.5 (3-6)
Juicio	$4.7 \pm 0.6$	5 (3-5)

DE: Desviación estándar

No se encontró correlación entre los factores de riesgo estudiados y el deterioro cognitivo leve o demencia y tampoco hubo diferencias estadísticamente significativas al estratificar por edad y escolaridad. Los coeficientes de correlación entre los factores de riesgo de interés y la puntuación del COGNISTAT no fueron significativos, excepto para enfermedad de pequeño vaso ( $r=-0.41$ ,  $p=0.004$ ). Al controlar para edad, género, tiempo de evolución de diabetes mellitus y escolaridad la correlación disminuyó pero siguió siendo estadísticamente significativa ( $r=-0.32$ ,  $p=0.02$ ). La cifra de colesterol total tuvo una correlación discreta con la puntuación total del COGNISTAT ( $r=-0.32$ ,  $p=0.03$ ) controlando para los mismos factores.

Por dominio del COGNISTAT se encontraron correlaciones estadísticamente significativas ( $p<0.05$ ) para la

**Cuadro 2.** Distribución de variables de acuerdo con la enfermedad de pequeño vaso

	Sin enfermedad de pequeño vaso (n=36)	Con enfermedad de pequeño vaso (n=14)	$p^*$
Edad (años)	$54.5 \pm 12$	$61 \pm 2.5$	
Femenino : Masculino	1:0.9	1:0.8	NS
Diagnóstico previo de hipertensión (%)	52.3	57	NS
Diagnóstico previo de dislipidemia (%)	39.9	21.4	$p=0.02$
DM (años)	$6.6 \pm 1.2$	$8.3 \pm 1.4$	NS
IMC	$28.2 \pm 0.8$	$26.9 \pm 1.0$	NS
PAS (mmHg)	$125.7 \pm 2.3$	$128.1 \pm 14.2$	NS
Glucemia (mg/dL)	$155.2 \pm 12.7$	$170.3 \pm 13.7$	NS
HbA1c (%)	$8.7 \pm 0.4$	$8.6 \pm 0.5$	NS
Insulinemia (ng/mL)	$7.8 \pm 0.7$	$9.3 \pm 2.5$	NS
Colesterol (mg/dL)	$192.3 \pm 6.2$	$220 \pm 12.7$	$p=0.03$
Triglicéridos (mg/dL)	$235 \pm 26.8$	$210.4 \pm 26.6$	NS

DM: Diabetes mellitus. IMC: Índice de masa corporal. PAS: Presión arterial sistólica. HbA1c: Hemoglobina glicosilada.

orientación con concentraciones de triglicéridos ( $r=-0.34$ ); atención con enfermedad de pequeño vaso ( $R=-0.45$ ); comprensión con enfermedad de pequeño vaso ( $r=-0.35$ ); repetición con concentraciones de colesterol ( $r=-0.31$ ) y con la enfermedad de pequeño vaso alcanzó significación con un tamaño de efecto de  $-0.29$ . La nominación correlacionó con las concentraciones de triglicéridos ( $r=-0.31$ ); la construcción con enfermedad de pequeño vaso ( $R=-0.33$ ); el pensamiento analógico con la enfermedad de pequeño vaso ( $R=-0.32$ ); memoria, cálculo y juicio no correlacionaron de forma estadísticamente significativa con ninguna otra variable clínica.

La puntuación en el MMSE sólo correlacionó con enfermedad de pequeño vaso ( $r=-0.38$ ,  $p=0.01$ ). El IQCODE correlacionó con IMC ( $r=-0.31$ ,  $p=0.03$ ) y con la enfermedad de pequeño vaso ( $-0.34$ ,  $p=0.02$ ). Al controlar para edad, tiempo de evolución de diabetes, género y escolaridad la correlación se mantuvo. La puntuación del inventario de Beck no tuvo correlaciones significativas.

Al analizar la puntuación de la función cognoscitiva y los estratos de control de diabetes, hipertensión arterial, grados de sobre peso-obesidad, clasificación de dislipidemia y estratos de edad a través de la prueba de ANOVA, tampoco se encontró diferencia significativa entre los subgrupos. No hubo correlación significativa entre síndrome metabólico y la función cognitiva, como tampoco la hubo entre el número de componentes del síndrome y la puntuación de los instrumentos neuropsicológicos.

Al analizar la enfermedad de pequeño vaso con la puntuación por dominio del COGNISTAT se encontró significación estadística entre enfermedad de pequeño vaso y los dominios de atención ( $p=0.002$ ), comprensión ( $p=0.02$ ), construcción ( $p=0.03$ ) y razonamiento analógico ( $p=0.04$ ) así como en la puntuación total.

## DISCUSIÓN

Las personas con diabetes mellitus tipo 2 tienen mayor tasa de declinación de funciones cognitivas, mayor riesgo de deterioro cognitivo y demencia; el incremento en este riesgo se ha estimado hasta en 15 veces más que en personas no diabéticas.<sup>17-21</sup> Una revisión sistemática reciente, que incluyó estudios longitudinales y transversales de función cognitiva y factores de riesgo cardiometabólicos, demostró que la diabetes mellitus tipo 2 y la hipertensión arterial están claramente asociadas con decrementos en la

función cognitiva.<sup>22</sup> Los mecanismos involucrados incluyen, principalmente, glucemia, perfil de lípidos, presión arterial, insulinemia, medicamentos hipoglucemiantes y complicaciones crónicas micro y macrovasculares.<sup>23</sup>

En este estudio no se encontró correlación significativa entre las cifras de glucemia, HbA1c, insulinemia, resistencia a la insulina, perfil de lípidos y presión arterial y el desempeño en las pruebas neuropsicológicas MMSE, IQCODE y COGNISTAT ajustando para las variables demográficas habituales de edad, género y escolaridad. Sin embargo, sí se encontró diferencia en la puntuación de los instrumentos en relación con la presencia o ausencia de datos de enfermedad de pequeño vaso en el estudio de resonancia magnética de encéfalo.

En el estudio Honolulu-Asia<sup>24</sup> se encontró una relación independiente entre diabetes e infartos lacunares pero también con atrofia hipocampal. No la hubo entre diabetes con lesiones difusas de sustancia blanca o atrofia cerebral difusa. La frecuencia de deterioro cognitivo fue similar en pacientes diabéticos y no diabéticos, y no se analizó la relación entre enfermedad de pequeño vaso y deterioro cognoscitivo. Otros estudios no han encontrado una asociación importante.<sup>25</sup> En cuanto a los patrones histopatológicos de pacientes con síndrome demencial y diabetes puede haber microangiopatía y en los no diabéticos un patrón neurodegenerativo.<sup>26</sup>

El análisis posterior de los subgrupos con y sin enfermedad de pequeño vaso demostró que la enfermedad de pequeño vaso se asoció positivamente con hipercolesterolemia y, de forma inversa, con el antecedente de conocerse con dislipidemia; este último aspecto puede interpretarse a través de la implicación de que estos sujetos ya recibían tratamiento médico para la dislipidemia. La dislipidemia se asocia claramente con aterosclerosis por lo que la función cognoscitiva en esta muestra parece estar afectada más bien por mecanismos macrovasculares que por aspectos metabólicos. Se requiere una muestra mayor para evaluar si existe un efecto protector con estatinas porque en esta serie la dosis era reducida y no se interrogó acerca del tipo de sustancia activa ni dosis. En este aspecto, Manschot y colaboradores estudiaron a 122 pacientes y 56 controles a quienes realizaron una serie de pruebas neuropsicológicas, pruebas de laboratorio que incluyeron HbA1c, insulina, perfil de lípidos y resonancia magnética con análisis volumétrico; de los resultados de ese estudio destaca la menor severidad de lesiones en la resonancia magnética con el tratamiento con estatinas.<sup>27</sup>

En esta investigación la población estudiada tuvo un promedio de edad de 56 años, aproximadamente 10 años menos que las muestras de los estudios publicados. Esto permitió analizar una muestra de menor edad en la que la detección más temprana del deterioro cognitivo permitiera un tratamiento oportuno y mejor pronóstico, evitar la superposición con demencia senil y enfermedad de Alzheimer. El resto de las características demográficas no difirieron de forma significativa con lo publicado en los estudios internacionales referidos.

Las pruebas neuropsicológicas elegidas fueron de fácil y rápida aplicación con la finalidad de poder utilizarlas en la práctica clínica diaria; en el caso del COGNISTAT los dominios afectados fueron similares a los publicados en otros estudios y coinciden con las áreas afectadas en deterioro cognoscitivo vascular.

Las limitaciones del estudio incluyen: el tamaño de la muestra (para un alfa de 0.05, el poder alcanzado con el tamaño de la muestra actual es de 0.70), inclusión de pacientes diabéticos sin ninguna enfermedad neurológica, neuropsiquiátrica o psiquiátrica asociada con deterioro en la función cognitiva; sin embargo, al tratarse de un hospital de tercer nivel las causas de ingreso difieren de las de centros de primer y segundo nivel. Por esto no es posible asegurar que la población de estudio sea totalmente representativa de la población general.

En lo referente al perfil lipídico no se analizaron las fracciones de colesterol de alta y baja densidad (HDL y LDL respectivamente) debido a que en más de la mitad de los casos no se reportó por falta de reactivo. Una limitación más es que la cantidad de pacientes no fue suficiente para analizar por separado distintos patrones de enfermedad de pequeño vaso (infarto lacunar vs leucoaraiosis) y analizar otros marcadores de daño neuronal difuso (atrofia hipocampal o difusa). A pesar de esto, la relación encontrada entre enfermedad de pequeño vaso y deterioro cognitivo es relevante y debe estudiarse más profundamente.

El hecho de que la función cognitiva se correlacione con la enfermedad de pequeño vaso obliga a analizar otros factores asociados con daño vascular; es de particular interés la microalbuminuria. Esta última se considera un buen marcador de disfunción vascular generalizada y se ha asociado con aumento en el riesgo de infartos lacunares (OR, 1.85 por cada incremento logarítmico en la razón albúmina-creatinina urinaria).<sup>28</sup>

En conclusión, este estudio no demostró correlación entre los factores metabólicos y la función cognitiva en sujetos con diabetes mellitus tipo 2, aunque sí reproduce la asociación de dislipidemia con enfermedad de pequeño vaso en pacientes diabéticos con deterioro cognitivo.

## REFERENCIAS

- Biessels GJ, Kerssen A, de Haan EH, Kappelle LJ. Cognitive dysfunction and diabetes: implications for primary care. *PrimCare Diabetes* 2007;1:187-193.
- Bauduceau B, Bourdel-Marchasson I, Brocker P, Taillia H. The brain on the elderly diabetic patient. *Diabetes Metab* 2005;31:5S92-97.
- Gallacher JE, Pickering J, Elwood PV, Bayer AJ, et al. Glucose regulation has greater impact on cognitive performance than macrovascular disease in men with type 2 diabetes: data from the Caerphilly study. *Eur J Epidemiol* 2005;20:761-768.
- Qiao QW, Lyn PL, Hibberd P, Buell J, et al. Executive dysfunction in homebound older people with diabetes mellitus. *J Am Geriatr Soc* 2006;54:496-501.
- Ryan CM, Freed MI, Rood JA, Cobitz AR, et al. Improving metabolic control leads to better working memory in adults with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2006;29:345-351.
- Mussell M, Hewer W, Kulzer B, Bergis K. Effects of improved glycemic control. *Diabet Med* 2004;21(11):1253-1256.
- American Diabetes Association. Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. *Diabetes Care* 2004; 27:5-10.
- Puavilai G, Chanprasertyotin S, Sriphrapradaeng A. Diagnostic criteria for diabetes mellitus and other categories of glucose intolerance: 1997 criteria by the Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus (ADA), 1998 WHO consultation criteria, and 1985 WHO criteria. World Health Organization. *Diabetes Res Clin Pract* 1999;44:21-26.
- Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, Cushman WC, et al. National High Blood Pressure Education Program Coordinating Committee Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. *Hypertension* 2003;42:1206-1252.
- Sarafidis PA, Lasaridis AN, Nilsson PM, Pilkilidou MI, et al. Validity and reproducibility of HOMA-IR, 1/HOMA-IR, QUICKI and McAuley's indices in patients with hypertension and type II diabetes. *J Hum Hypertens* 2007;21:709-716.
- Chen H, Sullivan G, Quon MJ. Assessing the predictive accuracy of QUICKI as a surrogate index for insulin sensitivity using a calibration model. *Diabetes*. 2005;54:1914-25.
- Espino DV, Lichtenstein MJ, Palmer RF, Hazuda HP. Evaluation of the mini-mental state examination's internal consistency in a community-based sample of Mexican-American and European-American elders: results from the San Antonio Longitudinal Study of Aging. *J Am Geriatr Soc* 2004;52:822-827.
- Penley JA, Wiebe JS, Nwosu A. Psychometric properties of the Spanish Beck Depression Inventory-II in a medical sample. *Psychol Assess* 2003;15:569-577.

14. Marcotte TD, van Gorp W, Hinkin CH, Osato S. Concurrent validity of the Neurobehavioral Cognitive Status Exam subtests. *J Clin Exp Neuropsychol* 1997;19:386-395.
15. Morales González JM, González-Montalvo JI, Del Ser Quijano T, Bermejo Pareja F. Validation of the S-IQCODE: the Spanish version of the informant questionnaire on cognitive decline in the elderly. *Arch Neurobiol (Madr)* 1992;55(6):262-266.
16. Pasternak RC. Report of the Adult Treatment Panel III: the 2001 National Cholesterol Education Program guidelines on the detection, evaluation and treatment of elevated cholesterol in adults. *Cardiol Clin* 2003;21:393-398.
17. Cuckierman T, Gerstein HC, Williamson JD. Cognitive decline and dementia in diabetes – systematic overview of prospective observational studies. *Diabetologia* 2005;48:2460-2469.
18. Arvantiakis Z, Wilson RS, Bienias JL, Evans DA, Bennett DA. Diabetes mellitus and risk of Alzheimer disease and decline in cognitive function. *Arch Neurol* 2004;61:661-666.
19. Shnaider Beer M, Goldbourt U, Silverman JM, Noy S, et al. Diabetes mellitus in midlife and the risk of dementia three decades later. *Neurology* 2004;63:1902-1907.
20. Hassing LB, Grant MD, Hofer SM, Pedersen NL, et al. Type 2 diabetes mellitus contributes to cognitive decline in old age: a longitudinal population based study. *J Int Neuropsychol Soc* 2004;10:599-607.
21. Messier C, Awad N, Gagnon M. The relationships between atherosclerosis, heart disease, type 2 diabetes and dementia. *Neurol Res* 2004;26:567-572.
22. Van den Berg E, Kloppenbergh RP, Kessels R, Kappelle LJ, Biessels GJ. Type 2 diabetes mellitus, hypertension, dyslipidemia and obesity: A systematic comparison of their impact on cognition. *Biochim Biophys Acta* 2009;1792:470-481.
23. Liang XC, Guo SS, Hagino N. Current status of clinical and experimental researches on cognitive impairment in diabetes. *Chin J Integr Med* 2006;12:68-74.
24. Korf ES, White LR, Scheltens P, Launer LJ. Brain aging in very old men with type 2 diabetes: the Honolulu-Asia Aging Study. *Diabetes Care* 2006;29:2268-2274.
25. van Harten B, Oosterman J, Muslimovic D, van Loon BJ, et al. Cognitive impairment and MRI correlates in the elderly patients with type 2 diabetes mellitus. *Age Ageing* 2007;36:164-170.
26. Sonnen JA, Larson EB, Brickell K, Crane PK, et al. Different patterns of cerebral injury in dementia with or without diabetes. *Arch Neurol* 2009;66:315-322.
27. Manschot SM, Biessels GJ, de Valk H, Algra A, et al. Metabolic and vascular determinants of impaired cognitive performance and abnormalities on brain magnetic resonance imaging in patients with type 2 diabetes. *Diabetologia* 2007;50:2388-2397.
28. Wada M, Nagasawa H, Kurita K, Koyama S, et al. Microalbuminuria is a risk factor for cerebral small vessel disease in community-based elderly subjects. *J Neurol Sci* 2007; 255:27-34.