

Diabetes *mellitus* y su asociación con demencia y deterioro cognitivo leve en adultos mayores mexicanos de población urbana y rural

Rosa María Salinas-Contreras¹, Marcia Hiriart-Urdanivia², Isaac Acosta-Castillo¹, Ana Luisa Sosa-Ortiz¹, Grupo de Investigación en Demencia 10/66

RESUMEN

La diabetes *mellitus* (DM2) se asocia con un mayor riesgo de desarrollar demencia; se relaciona con otros factores de riesgo, como edad, hipertensión, hipercolesterolemia, obesidad y depresión. Considerando la alta prevalencia de DM2 en México, es importante documentar su asociación con el desarrollo de demencia en adultos mayores mexicanos, ya que ambos padecimientos amenazan con un incremento sustancial en los próximos años, como consecuencia del envejecimiento poblacional correspondiente a la transición epidemiológica. *Objetivo*: evaluar la asociación de DM2 con incidencia de deterioro cognitivo leve (DCL) o demencia en un estudio de seguimiento en adultos mayores mexicanos. *Material y métodos*: estudio longitudinal prospectivo de cohorte fijo en sujetos sin demencia, residentes de áreas urbana y rural con seguimiento a tres años. La muestra total fue de 1,194 sujetos mayores de 65 años. Se establecieron los diagnósticos DM2, DCL y demencia, de acuerdo a los criterios: de la *American Diabetes Association*; de la Clínica Mayo; del DSM-IV y algoritmo del Grupo 10/66, respectivamente. *Resultados*: la tasa de incidencia en sujetos con DM2, para demencia fue de 0.029, y para DCL fue de 0.018. Los sujetos con DM2 tuvieron 1.87 veces más el riesgo de desarrollar demencia que aquellos sin DM2 (HR 1.87; IC 1.2-2.7). No se encontró en este estudio una asociación estadísticamente significativa con el desarrollo de DCL en

sujetos con DM2. *Conclusión*: los sujetos con DM2 evidenciaron un mayor riesgo de desarrollar demencia. Lo cual no se observó en el grupo de sujetos con DCL. Estos hallazgos plantean cuestionamientos que deben ser contestados en futuras investigaciones.

Palabras clave: diabetes, demencia, deterioro cognitivo leve, factores de riesgo.

DIABETES MELLITUS AND ITS ASSOCIATION WITH DEMENTIA AND MILD COGNITIVE IMPAIRMENT IN ELDERLY MEXICAN URBAN AND RURAL POPULATION

ABSTRACT

Diabetes *mellitus* type 2 (DM2) has been associated with an increased risk of mild cognitive impairment (MCI) and dementia. The DM2 is associated with other risk factors for dementia, such as age, hypertension, hypercholesterolemia, obesity and depression. Considering the high prevalence of DM2 is important to assess whether this condition represents a risk in older Mexican to develop dementia because both threaten to substantially increased as a result of population aging. *Objective*: to evaluate the association of DM2 with the presence of MCI or dementia in older Mexican of urban and rural areas. *Method*: study of fixed cohort tracking in subjects living in urban and rural areas without dementia followed for three years. The total sample of 1,194 subjects over 65 years. DM2 was diagnosed according to the criteria of the American Diabetes Association, MCI according to the Petersen's criteria of and dementia according to DSM-IV criteria and the algorithm 10/66. *Results*: the incidence

¹Laboratorio de demencias, Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía. ²Instituto de Fisiología Celular, División de Neurociencias, Departamento de Neurodesarrollo y Fisiología, Universidad Nacional Autónoma de México. Correspondencia: Ana Luisa Sosa-Ortiz. Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía, Insurgentes Sur 3877 Col. La Fama. 14269, México, D.F. México. E-mail: drasosa@hotmail.com

rate of dementia in subjects with DM2 was 0.029, the incidence rate of MCI in subjects with DM2 was 0.018. Subjects with DM2 had 1.87 times the risk of developing dementia than those without DM2 (HR 1.87, CI 1.2-2.7). On the other hand, we found no statistically significant association with the development of MCI in subjects with DM2. *Conclusions:* subjects with type 2 diabetes mellitus are at increased risk of developing cognitive impairment but not dementia.

Key words: diabetes, demencia, mild cognitive impairment, risk factors.

La demencia es un síndrome adquirido, pocas veces hereditario y de etiología diversa. Se caracteriza por deterioro progresivo de múltiples funciones corticales, tales como deterioro de memoria, y otras funciones cognitivas, que desembocan en pérdida de la funcionalidad del individuo que la padece^{1,2}. Se estima que más 36.6 millones de individuos alrededor del mundo sufren de demencia³. En México, la Encuesta Nacional de Salud y Nutrición (ENSANUT), estudio con representatividad nacional una prevalencia ajustada de 7.9% para demencia en adultos mayores de 60 años y más. Otra de las entidades estudiadas como parte del espectro del envejecimiento cognitivo-demencia, es el deterioro cognitivo leve (DCL), la cual se caracteriza por la presencia de deterioro de funciones cognitivas, superior a presentada por sus iguales, pero a diferencia de la demencia, este deterioro no impacta la funcionalidad del individuo que la padece. En diversos reportes los sujetos con DCL han mostrado un mayor riesgo de desarrollar demencia, el rango de conversión oscila entre el 10 y 20%⁴.

La DM2 es el factor de riesgo para demencia que ha tomado mayor importancia dado que se ha asociado a un riesgo más consistente para desarrollar DCL como demencia.

Sin embargo, diferentes estudios poblacionales que han investigado esta asociación siguen mostrando resultados controvertidos, esto puede deberse a la heterogeneidad en la metodología, en relación a las poblaciones estudiadas, evaluación y definición de las variables de interés⁵⁻⁸.

Los riesgos calculados que tienen los sujetos diabéticos de desarrollar demencia o deterioro cognitivo varían en función de las características de cada tipo de estudio. El ajuste de los riesgos por otras variables se ha limitado a características sociodemográficas⁹⁻¹¹ y/o cardiovasculares¹²⁻¹⁴; no obstante, no consideran simultáneamente la influencia que pudiesen ejercer otras entidades clínicas relacionadas con demencia y diabetes, tales como: depresión y discapacidad,

condiciones con frecuencia asociadas al envejecimiento¹⁵⁻¹⁷. El propósito de este estudio fue determinar el riesgo que tienen los adultos mayores con DM2 de desarrollar DCL o demencia considerando la influencia que podrían ejercer diversas características sociodemográficas, cardiovasculares y clínicas.

OBJETIVOS

Evaluar la asociación de la DM2, con incidencia de DCL o demencia en un estudio de seguimiento de adultos mayores mexicanos residentes de áreas urbana y rural. Estimar el impacto de la hipertensión arterial (HTA), dislipidemia, sobrepeso/obesidad, depresión, discapacidad y tabaquismo en la asociación de DM2 con DCL y demencia.

MATERIAL Y MÉTODOS

Se realizó un análisis secundario de la base de datos generada por el Grupo de Investigación en Demencias 10/66 (GID 10/66) en México, cuyo objetivo principal del estudio original, fue estimar la prevalencia e impacto de la demencia. De manera general, se trata de una cohorte fija en muestras comunitarias en donde la evaluación basal se realizó entre 2005 y 2007 y seguimiento entre 2008 y 2010, dicho estudio se llevó a cabo en áreas geográficas específicas. La urbana en la delegación de Tlalpan y la rural estuvo conformada por 8 pueblos ubicados en los municipios de Tepoztlán y Huitzilac, en el Estado de Morelos, México.

Se evaluaron sujetos de 65 años y más, que fueron previamente identificados mediante un censo de puerta en puerta, e invitados a participar en sus domicilios, en los centros de salud y ayudantías municipales correspondientes a cada una de las áreas estudiadas.

Las evaluaciones consistieron en una entrevista estructurada que incluyó; evaluación cognitiva, examen del estado mental, cuestionario sociodemográfico, factores de riesgo, exploración física y neurológica básica a los sujetos elegibles. Además, en la fase de prevalencia se obtuvo muestra sanguínea para la medición plasmática de: glucosa, triglicéridos, colesterol total, HDL, colesterol LDL y proteínas. El diseño a detalle del estudio global se puede consultar en Prince, *et al* 2007¹⁸.

Criterios de inclusión

La población elegible consistió en todos los sujetos de 65 años y más, sin demencia, residentes de áreas seleccionadas, que completaron las evaluaciones en la fase de basal (de prevalencia) como en la de seguimiento, y de quienes se obtuvo muestra sanguínea.

Selección de la muestra

La muestra basal total estaba integrada por 2,003 sujetos del área rural y urbana, de estos se excluyó a 180 sujetos que fueron diagnosticados con demencia y a 264 sujetos que no cumplían con los criterios de inclusión; 365 sujetos se perdieron durante el seguimiento. Con lo que se integró para este reporte una muestra de 1,194 sujetos (figura 1).

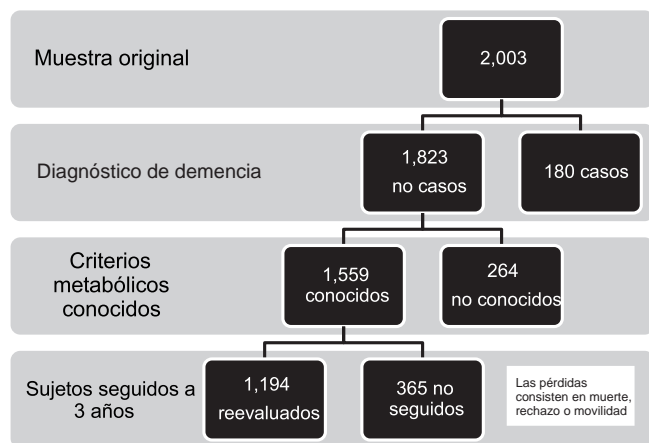


Figura 1. Muestra basal.

Datos sociodemográficos

Se consideró edad (en 4 grupos: de 68 a 72, 73 a 77, 78 a 82 y de 83 años o más), sexo y escolaridad (codificada según el grado obtenido en nula, primaria incompleta, primaria completa, secundaria completa, nivel técnico o superior).

Diagnósticos clínicos

- Se estableció el diagnóstico de DM2, con base en los criterios de la *American Diabetes Association*¹⁹ considerando el autoreporte de la enfermedad y uso de hipoglicemiantes orales o insulina.
- Se diagnosticó dislipidemia, en los sujetos que presentaron en su determinación sérica de lípidos, elevación en los valores séricos de colesterol, triglicéridos y/o disminución en los valores de colesterol HDL en relación a los considerados normales, según criterios del *Third Report of the Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III)*²⁰.
- Se determinó presencia de HTA, cuando en el promedio de dos tomas de tensión arterial, la presión arterial sistólica fue > 140 mmHg y/o >90 mmHg la

diastólica²⁰. Asimismo, se consideró el autoreporte de HTA y el uso medicamentos antihipertensivos. La presión arterial se midió en todos los sujetos en posición supina con un esfigmomanómetro en cero.

- Los diagnósticos de sobrepeso y obesidad, se determinaron, de acuerdo al índice de masa corporal (IMC) expresado en kg/m²²¹, clasificando a aquellos con IMC entre 25 y 29.9 % con sobrepeso y aquellos con IMC mayor a 30 % como obesidad.
- Se identificó tabaquismo según el índice tabáquico, cuando la cantidad de cigarrillos fumados reportados en la entrevista fuera igual o mayor a 20 paquetes por año²².
- El diagnóstico de depresión se estableció según los criterios de la cuarta versión del manual diagnóstico y estadístico de los trastornos mentales (DSM-IV por sus siglas en inglés)²³ y Clasificación Internacional de enfermedades, décima versión (ICD-10, por sus siglas en inglés)²⁴. Los criterios clínicos de depresión se derivaron de la versión computarizada AGECAT, de la entrevista clínica estructurada, *Geriatric Mental State (GMS)*²⁵.
- Para la evaluación de presencia de discapacidad, utilizamos el cuestionario de la Organización Mundial de la Salud (WHODAS 2.0), se consideró con discapacidad a todos aquellos sujetos que calificaran por arriba del percentil 90²⁶.

Diagnóstico de demencia y deterioro cognitivo

El diagnóstico de demencia se realizó siguiendo criterios para demencia del DSM-IV y algoritmo diagnóstico del grupo 10/66, previamente validado²⁷, éstos derivaron de la información generada en las entrevistas estructuradas directas (al sujeto de estudio) e indirectas (al familiar) y las evaluaciones cognitivas aplicadas. Se diagnosticó DCL, cuando los sujetos cumplían con los criterios de la Clínica Mayo para dicha entidad^{18, 28}.

Consideraciones éticas

El protocolo de estudio fue aceptado para su realización por parte de los Comités de Ética del *King's College London* y del Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía. Se recolectó el consentimiento informado de los sujetos evaluados y de un cuidador/informante tras la aceptación voluntaria del procedimiento.

Análisis estadístico

Se realizó un análisis descriptivo de variables sociodemográficas y clínicas, se analizaron los porcentajes de sujetos para las áreas urbana y rural seguidos durante tres años. Se emplearon modelos de riesgos proporcionales de Cox para calcular la asociación de diabetes *mellitus* con demencia ajustando para las siguientes variables: hipertensión, dislipidemia, obesidad, sobrepeso, depresión, discapacidad y tabaquismo. Los análisis se realizaron en los programas SPSS 19²⁹ y Stata10.1³⁰.

RESULTADOS

Características sociodemográficas

De la muestra total, 598 sujetos eran residentes del área urbana y 596 de la rural; el 66.39 % del área urbana y 66.59 % del área rural fueron mujeres. El grupo de edad con el mayor número de sujetos correspondió al de 73 a 77 años (31.9%). El grado de escolaridad con el mayor número de sujetos en ambas áreas, fue la primaria incompleta; asimismo, la escolaridad técnica o superior sólo representa el 5.12 % de la muestra total (tabla 1).

Tabla 1. Características sociodemográficas por área de estudio.

		Urbano % (n = 598)	Rural % (n = 596)	Total (n = 1,194)
Sexo	Femenino	66.39 (397)	66.59 (379)	64.99 (776)
	Masculino	33.61 (201)	36.41 (217)	35.01 (418)
Edad	68 72 años	27.76 (166)	33.72 (201)	30.74 (367)
	73 77 años	35.95 (215)	27.85 (166)	31.91 (381)
	78 82 años	20.07 (120)	21.64 (129)	20.85 (249)
	+ 83 años	16.22 (97)	16.78 (100)	16.50 (197)
Escolaridad	Técnica o sup.	8.89 (53)	1.34 (8)	5.12 (61)
	Primaria o sec.	36.41 (217)	16.44 (98)	26.43 (315)
	Nula o prim. incompleta	54.07 (326)	82.21 (490)	68.46 (816)

Características clínicas

El 24.8% de la población total fue portadora de diabetes *mellitus*, sin diferencias en su distribución en ambas áreas de estudio (urbanos 25% vs rurales 24.6%). El 76.8% del total de los sujetos, fueron portadores de algún tipo de dislipidemia, los sujetos hipertensos en su mayoría pertenecieron al área urbana (58.03%), el 41.76% de los sujetos presentaban sobrepeso en ambas áreas de estudio, y el 24% obesidad. (tabla 2).

Únicamente el 7.6% de los sujetos en el área urbana y el 3.77% de los sujetos en el área rural fuman más de 20 paquetes de cigarrillos en un año. El porcentaje de sujetos con depresión fue del 3.85% en total

para ambas áreas de estudio y el 6.20% de los sujetos residentes del área rural tienen algún tipo de discapacidad (tabla 2).

Tabla 2. Características clínicas por área de estudio.

	Urbanos % (n = 598)	Rural % (n = 596)	Total (n = 1, 194)
Diabetes <i>mellitus</i> tipo 2	25.08 (150)	24.66 (147)	24.87 (297)
Dislipidemia	77.42 (463)	76.17 (454)	76.80 (917)
Hipertensión arterial	58.03 (347)	43.96 (262)	51.01 (609)
Sobrepeso	43.66 (179)	39.68 (148)	41.76 (327)
Obesidad	28.05 (115)	19.57 (73)	24.01 (188)
Tabaquismo (>20 paquetes/año)	7.61 (44)	3.77 (22)	5.68 (66)
Depresión	3.68 (22)	4.03 (24)	3.85 (46)
Discapacidad	4.36 (26)	6.04 (36)	5.20 (62)

Incidencia de demencia y deterioro cognitivo en sujetos con diabetes

La tasa de incidencia total para demencia en sujetos con DM2 fue de 29 casos nuevos de demencias por cada 1,000 años persona de seguimiento. La tasa de incidencia de demencia en los sujetos diabéticos fue de 42 casos nuevos por cada 1000 años persona de seguimiento y la de los no diabéticos fue de 25 (tabla 3).

La tasa de incidencia total para demencia en sujetos con DCL previo (evaluación basal) fue 76 casos nuevos de demencias por cada 1,000 años persona de seguimiento. La tasa de incidencia para demencia en sujetos diabéticos con DCL previo fue de 106 y la de los no diabéticos fue de 66 por cada 1,000 años persona de seguimiento respectivamente (tabla 3).

Tabla 3. Incidencia de demencia y DCL y su asociación con diabetes *mellitus*.

	DM caso	DM no caso	Total	Riesgo relativo (IC 95%)
Tasa de incidencia de demencia (n = 1,194)	0.042	0.025	29*	1.7 (1.1 – 2.5)
Tasa de incidencia de demencia en sujetos con DCL previo (n = 38)	0.106	0.066	76*	1.5 (0.2 – 7.4)
Tasa de incidencia de DCL (n = 1,086)	0.020	0.018	18*	1.0 (0.5 – 1.9)

*Por mil sujetos en un año

La tasa de incidencia para DCL en sujetos con DM2 fue de 18 casos nuevos de DCL por cada 1,000 persona de seguimiento. La tasa de incidencia en los sujetos diabéticos fue de 20 y la de los no diabéticos fue de 18 por cada 1,000 años persona de seguimiento respectivamente (tabla 3).

La diabetes mellitus tipo 2 aumenta el riesgo de desarrollar demencia

Los sujetos con diabetes *mellitus* tipo 2 tuvieron mayor riesgo de desarrollar demencia (HR 1.87; IC 1.2-2.7) que aquellos sujetos sin diabetes (tabla 4). Este riesgo no se modificó después de controlar el efecto de otros factores de riesgo que podrían ser determinantes en el incremento del riesgo de demencia en sujetos con diabetes (tabla 4).

Tabla 4. Asociación entre demencia y diabetes *mellitus* con variables de interés (n = 1,194).

	HR (intervalo de confianza 95%)
Crudo	1.87 (1.2 2.7)
Ajustado por	
Hipertensión arterial	1.93 (1.3 2.8)
Dislipidemia	1.89 (1.2 2.8)
Sobrepeso /obesidad	1.85 (1.1 3.0)
Tabaquismo	1.98 (1.3 2.9)
Depresión	1.90 (1.2 2.8)
Discapacidad	1.92 (1.3 2.8)

Riesgos (HR) calculados con el modelo de riesgos proporcionales de Cox.

La diabetes *mellitus* tipo 2 aumenta el riesgo de desarrollar demencia incluso después de controlar la influencia que podrían ejercer la presencia de otros factores de riesgo. Dado el riesgo que presentan los sujetos diabéticos de desarrollar demencia decidimos explorar la asociación de la diabetes *mellitus* con el deterioro cognitivo ya que un alto porcentaje de sujetos con demencia cursan antes con deterioro cognitivo. La diabetes *mellitus* tipo 2 no aumenta el riesgo de deterioro cognitivo leve.

Después de un seguimiento de 3 años a sujetos diabéticos mayores de 65 años, encontramos que los sujetos con diabetes no presentaron mayor riesgo de deterioro cognitivo (HR 1.2; IC 0.68-2.1) incluso después de considerar la influencia que otros factores de riesgo podrían ejercer (tabla 5).

Tabla 5. Asociación entre DCL y diabetes *mellitus* con variables de interés (n= 1,086).

	HR (Intervalo de confianza 95%)
Crudo	1.2 (0.68 2.1)
Ajustado por	
Hipertensión arterial	1.24 (0.7 2.2)
Dislipidemia	1.21 (0.6 2.1)
Sobrepeso/obesidad	1.5 (0.8 2.9)
Tabaquismo	1.25 (0.7 2.2)
Depresión	1.17 (0.6 2.0)
Discapacidad	1.19 (0.6 2.1)

Riesgos (HR) calculados con el modelo de riesgos proporcionales de Cox

Además, exploramos el riesgo que tienen los sujetos diabéticos con deterioro cognitivo previo de desarrollar demencia (HR 1.3; IC 0.3 - 5.2), tampoco se encontró asociación (tabla 6).

Tabla 6. Asociación entre demencia y diabetes *mellitus* con variables de interés en sujetos con DCL previo (n= 38).

	HR (intervalo de confianza 95%)
Crudo	1.3 (0.3 5.2)
Ajustado por	
Hipertensión arterial	0.91 (0.2 3.7)
Dislipidemia	1.62 (0.3 7.2)
Sobrepeso/obesidad	0.60 (0.9 3.7)
Tabaquismo	1.72 (0.3 8.9)
Depresión	1.27 (0.3 5.1)
Discapacidad	1.27 (0.3 5.1)

Riesgos (HR) calculados con el modelo de riesgos proporcionales de Cox

Los sujetos con diabetes *mellitus* no tienen mayor riesgo de desarrollar deterioro cognitivo que aquellos sin diabetes. Los sujetos con diabetes *mellitus* y deterioro cognitivo previo tampoco tienen mayor riesgo de desarrollar demencia que aquellos diabéticos sin deterioro cognitivo previo.

DISCUSIÓN

Se encontró que los adultos mayores con DM2 tienen mayor riesgo de desarrollar demencia, comparados con aquellos sin diabetes. Este resultado coincide con lo encontrado en otros estudios poblacionales, en donde los sujetos con DM2 mostraron un mayor riesgo de desarrollar algún tipo de demencia al término de un periodo de seguimiento^{5-7, 31}.

Los riesgos previamente reportados oscilan entre 1.3 y 2.2, que varía en función de las variables consideradas para cada estudio, tales como: edad al inicio y término del seguimiento, procedimiento de detección para diabetes *mellitus*, demencia y deterioro cognitivo³²⁻³⁴. Por ejemplo, algunos estudios se han basado únicamente en el autoreporte para determinar la presencia de DM2 y de otros factores que podrían ser importantes en el incremento de dicho riesgo. El autoreporte y carencia de medidas metabólicas objetivas, pueden favorecer la identificación errónea de la presencia de DM2 y otras comorbilidades. En la evaluación basal de este estudio contamos con la medición plasmática de glucosa y del perfil de lípidos, lo cual nos proporcionó la posibilidad de identificar objetivamente en ese momento, a pacientes con diabetes y portadores de otros factores asociados al riesgo de presentar demencia; sin embargo, para el seguimiento ya sólo contamos con el autoreporte de la enfermedad y uso de medicamentos para el tratamiento, en este caso de la DM2 de la hiperlipidemia. Para disminuir el margen de error, aplicamos criterios estrictos para la selección de los participantes, los cuales se sabían portadores de la enfermedad y conocían el tratamiento que estaban recibiendo para el control de la misma. Además de lo referido, contamos con la presencia de un informante

(familiar o cuidador) para validar la información obtenida por el participante.

La asociación entre diabetes y demencia es aún poco clara, las posibles explicaciones para esta asociación incluyen diversos mecanismos cerebrovasculares y no cerebrovasculares. La DM2 se ha asociado con mecanismos ligados a la enfermedad cerebrovascular, la cual además se acompaña con frecuencia de otros factores de riesgo cerebrovascular, como HTA y dislipidemia^{35,36}, por lo que se exploró la influencia que podían ejercer estos factores, en la asociación de la DM2 con la demencia. Encontramos que el riesgo que tienen los sujetos diabéticos de desarrollar demencia se mantiene incluso después de controlar la influencia de la HTA y dislipidemia; por lo tanto, el riesgo que tienen los sujetos diabéticos de desarrollar demencia quizás se debe también a un mecanismo diferente al relacionado con el daño vascular provocado por la diabetes³⁵.

Otra limitación de este estudio, es que no contamos con estudios de imagen cerebral que nos permitan determinar si los sujetos con diabetes *mellitus* presentaban lesiones cerebrovasculares que pudiesen explicar el estado cognitivo en que se encontraban. En el análisis se realizó un ajuste, considerando el autorreporte de enfermedad vascular cerebral y el riesgo que presentaron los sujetos diabéticos de desarrollar demencia, el cual demostró ser independiente de la presencia o ausencia de enfermedad cerebrovascular.

Los diferentes resultados encontrados al analizar la relación entre demencia y diabetes *mellitus* aún no son contundentes, algunos de los factores metodológicos que pueden contribuir a la controversia son: periodo de seguimiento, criterios utilizados para el diagnóstico de entidades clínicas como la demencia, DM2 y DCL, así como la población de estudio, de tal manera que se requiere realizar estudios y análisis que continúen explorando la interacción de algunas variables clínicas y sociodemográficas involucradas en la fisiopatología de las demencias.

AGRADECIMIENTOS

Rosa María Salinas Contreras agradece los apoyos al Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología del cual es becaria (número CVU 348531) y la Universidad Nacional Autónoma de México, este artículo es parte de su tesis doctoral del doctorado en Ciencias Biomédicas. Ana Luisa Sosa Ortiz agradece los apoyos otorgados al Grupo de Investigación en demencias 10/66 y a la *Wellcome Trust* para realizar su trabajo de investigación.

REFERENCIAS

1. Uzun S, Kozumplik O, Folnegovi Folnegovic-Smalc V. Alzheimer's dementia: current Data Review. *Coll Antropol* 2011;35(4):1333-7.
2. Pichot P, Aliño JLL-I, Miyar MV. DSM-IV Manual diagnóstico y estadístico de los trastornos mentales. 1995.
3. ADI. World Alzheimer Report. London, UK: Alzheimer's disease International, 2009.
4. Etgen T, Sander D, Bickel H, Forstl H. Mild cognitive impairment and dementia: the importance of modifiable risk factors. *Dtsch Arztebl Int* 2011;108(44):743-50. PubMed PMID: 22163250. Pubmed Central PMCID: 3226957. Epub 2011/12/14. Eng.
5. 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. *Intern Med J* 2012 May;42(5):484-91. PubMed PMID: 22372522. Epub 2012/03/01. Eng.
6. Kopf D, Frolich L. Risk of incident Alzheimer's disease in diabetic patients: a systematic review of prospective trials. *J Alzheimer's disease: JAD*. 2009;16(4):677-85. PubMed PMID: 19387104.
7. Profenno LA, Porsteinsson AP, Faraone SV. Meta-analysis of Alzheimer's disease risk with obesity, diabetes, and related disorders. *Biological psychiatry* 2010 Mar 15;67(6):505-12. PubMed PMID: 19358976.
8. Vagelatos NT, Eslick GD. Type 2 diabetes as a risk factor for Alzheimer's disease: the confounders, interactions, and neuropathology associated with this relationship. *Epidemiol Rev* 2013; 21. PubMed PMID: 23314404. Epub 2013/01/15. Eng.
9. Xu W, Caracciolo B, Wang HX, Winblad B, Backman L, Qiu C, et al. Accelerated progression from mild cognitive impairment to dementia in people with diabetes. *Diabetes*. 2010; 59(11):2928-35. PubMed PMID: 20713684. Pubmed Central PMCID: 2963552.
10. Ohara T, Doi Y, Ninomiya T, Hirakawa Y, Hata J, Iwaki T, et al. Glucose tolerance status and risk of dementia in the community: the Hisayama study. *Neurol* 2011; 20;77(12):1126-34. PubMed PMID: 21931106.
11. Mejia-Arango S, Zuniga-Gil C. Diabetes *mellitus* as a risk factor for dementia in the Mexican elder population. *Rev Neurol* 2011; 1;53(7):397-405. PubMed PMID: 21948010. Pubmed Central PMCID: 3557520. Diabetes *mellitus* como factor de riesgo de demencia en la población adulta mayor mexicana.
12. Hassing LB, Johansson B, Nilsson SE, Berg S, Pedersen NL, Gatz M, et al. Diabetes mellitus is a risk factor for vascular dementia, but not for Alzheimer's disease: a population-based study of the oldest old. *International psychogeriatrics / IPA*. 2002;14(3):239-48. PubMed PMID: 12475085.
13. Hayden KM, Zandi PP, Lyketsos CG, Khachaturian AS, Bastian LA, Charoonruk G, et al. Vascular risk factors for incident Alzheimer disease and vascular dementia: the Cache County study. *Alzheimer disease and associated disorders*. 2006; 20(2):93-100. PubMed PMID: 16772744.
14. Kimm H, Lee PH, Shin YJ, Park KS, Jo J, Lee Y, et al. Mid-life and late-life vascular risk factors and dementia in Korean men and women. *Archives of Gerontology and Geriatrics* 2011; 52(3):e117-22. PubMed PMID: 20932588.
15. Mackin RS, Insel P, Tosun D, Mueller SG, Schuff N, Truran-Sacrey D, et al. The effect of subsyndromal symptoms of depression and white matter lesions on disability for individuals with mild cognitive impairment. *Am J Geriatric Psychiatry: official Journal of the American Association for Geriatric Psychiatry* 2013;6. PubMed PMID: 23567388.
16. Arrighi HM, Gelinas I, McLaughlin TP, Buchanan J, Gauthier S. Longitudinal changes in functional disability in Alzheimer's

- disease patients. *International Psychogeriatrics / IPA* 2013;25 (6):929-37. PubMed PMID: 23406898.
17. De la Roca-Chiapas JM, Hernandez-Gonzalez M, Candelario M, Villafana Mde L, Hernandez E, et al. Association between depression and higher glucose levels in middle-aged Mexican patients with diabetes. *Revista de investigación clínica; órgano del Hospital de Enfermedades de la Nutrición*. 2013;65(3):209-13. PubMed PMID: 23877807.
 18. Prince M, Ferri CP, Acosta D, Albanese E, Arizaga R, Dewey M, et al. The protocols for the 10/66 dementia research group population-based research programme. *BMC public health*. 2007;7:165. *PubMed* PMID: 17659078. *Pubmed Central* PMCID: 1965476.
 19. ADA. American Diabetes Association: Diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes care*. 2013;36 Suppl 1:S67-74. PubMed PMID: 23264425. *Pubmed Central* PMCID: 3537273.
 20. Lorenzo C, Williams K, Hunt KJ, Haffner SM. The National Cholesterol Education Program - Adult Treatment Panel III, International Diabetes Federation, and World Health Organization definitions of the metabolic syndrome as predictors of incident cardiovascular disease and diabetes. *Diabetes Care* 2007;30(1):8-13. PubMed PMID: 17192325.
 21. Quetelet LAJ. *Anthropométrie ou mesure des différentes facultés de l'homme*. Bruxelles 1870.
 22. Aguilar-Navarro SG, Reyes-Guerrero J, Borgues G. Cognitive impairment and alcohol and cigarette consumption in Mexican adults older than 65 years. *Salud Pública de México*. 2007;49 Suppl 4:S467-74. PubMed PMID: 17724519. Alcohol, tabaco y deterioro cognoscitivo en adultos mexicanos mayores de 65 años.
 23. APA. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders 4th. Text revision*. Washington, DC. *American Psychiatric Association* 2000.
 24. WHO. *International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems 10th*. 10th ed. Ginebra: World Health Organization; 1992.
 25. Copeland JR, Dewey ME, Griffiths-Jones HM. A computerized psychiatric diagnostic system and case nomenclature for elderly subjects: GMS and AGE-CAT. *Psychol Med* 1986; 16(1):89-99. PubMed PMID: 3515380. Epub 1986/02/01. eng.
 26. Ustun TB, Chatterji S, Kostanjsek N, Rehm J, Kennedy C, Epping-Jordan J, et al. Developing the World Health Organization Disability Assessment Schedule 2.0. *Bulletin of the World Health Organization*. 2010;1;88(11):815-23. PubMed PMID: 21076562. *Pubmed Central* PMCID: 2971503.
 27. Prince M, Acosta D, Chiu H, Scazufca M, Varghese M, Dementia Research G. Dementia diagnosis in developing countries: a cross-cultural validation study. *Lancet* 2003; 15;361(9361):909-17. PubMed PMID: 12648969.
 28. Petersen RC, Stevens JC, Ganguli M, Tangalos EG, Cummings JL, DeKosky ST. Practice parameter: early detection of dementia: mild cognitive impairment (an evidence-based review). Report of the quality standards subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology* 2001;8;56(9): 1133-42. PubMed PMID: 11342677.
 29. IBM-Corp. *IBM SPSS Statistics for Windows (version 19.0)*. Armonk, NY: IBM Corp.; 2010.
 30. *Stata Statistical Software: Release 10.1*. ed.: Stata Corp (Database on internet). 2007.
 31. Vagelatos NT, Eslick GD. Type 2 diabetes as a risk factor for Alzheimer's disease: The confounders, interactions, and neuropathology associated with this relationship. *Epidemiol Rev* 2013;35:152-60.
 32. Schrijvers EM, Wittteman JC, Sijbrands EJ, Hofman A, Koudstaal PJ, Breteler MM. Insulin metabolism and the risk of Alzheimer disease: the Rotterdam Study. *Neurology* 2010; 30;75(22):1982-7. PubMed PMID: 21115952. *Pubmed Central* PMCID:3014236.
 33. Toro P, Schonknecht P, Schroder J. Type II diabetes in mild cognitive impairment and Alzheimer's disease: results from a prospective population-based study in Germany. *J Alzheimer's disease: JAD*. 2009;16(4):687-91. PubMed PMID: 19387105.
 34. Xu WL, Qiu CX, Wahlin A, Winblad B, Fratiglioni L. Diabetes mellitus and risk of dementia in the Kungsholmen project: a 6-year follow-up study. *Neurology* 2004;12:63(7)1181-6. PubMed PMID: 15477535.
 35. Starr VL, Convit A. Diabetes, sugar-coated but harmful to the brain. *Current Opinion in Pharmacology* 2007;7(6)638-42. PubMed PMID: 18024186. *Pubmed Central* PMCID: 2170066.
 36. Umegaki H. Neurodegeneration in diabetes mellitus. In: Ahmad SI, editor. *Neurodegenerative Dis* 2012; 258-65.