

Parámetros de la P200 en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 (DM2)

Oscar H. Hernández^{1,2*}, Luisa Aguirre-Manzo¹, Freddy Ye-Ehuan¹, Rolando García-Martínez²
y Guadalupe Maldonado-Velázquez³

¹Hospital General de Especialidades Dr. Javier Buenfil Osorio, Secretaría de Salud; ²Centro de Investigaciones Biomédicas, Universidad Autónoma de Campeche; ³Facultad de Ciencias Químico-Biológicas, Universidad Autónoma de Campeche. Campeche, Camp., México

Resumen

Introducción: Una complicación poco atendida en pacientes diabéticos es el déficit cognitivo que puede conducir a la demencia. Estudiar la asociación entre parámetros electrofisiológicos cognitivos, neuropsicológicos y bioquímicos puede permitir un avance en la comprensión de este fenómeno. **Objetivos:** Comparar parámetros de la onda P200 entre sujetos con y sin diabetes mellitus tipo 2 (DM2) y determinar su relación con indicadores bioquímicos y neuropsicológicos. **Métodos:** Estudio observacional, prospectivo, transversal y analítico. Los 74 participantes fueron divididos en dos grupos: 37 con DM2 y 37 sujetos control. Se midieron y relacionaron parámetros de la P200 ante estímulos somatosensoriales con el test Mini Mental State Examination (MMSE), y con niveles sanguíneos de glucosa (Glu) y hemoglobina glucosilada (HbA1c). **Resultados:** Los pacientes mostraron mayor latencia ($p < 0.042$, 1-cola) y menor puntaje del MMSE ($p < 0.0001$) que los controles. Se observaron asociaciones negativas de la amplitud y pendiente de subida con HbA1c ($ps < 0.025$) y de la amplitud con Glu ($p < 0.038$, 1-cola) en los pacientes. También, entre el puntaje MMSE y el tiempo con la DM2 ($p < 0.007$). **Conclusiones:** Los parámetros de la P200 del sistema somatosensorial son sensibles al deterioro metabólico de pacientes diabéticos, por lo que se recomienda su uso en el monitoreo del estado cognitivo de los pacientes.

PALABRAS CLAVE: Diabetes mellitus tipo 2. Potenciales somatosensoriales. Cognición. Mini Mental State Examination.

Abstract

Introduction: A complication underserved in diabetic patients is the cognitive deficits that can reach dementia. Studying the association between electrophysiological, neuropsychological, and biochemical measures could provide a breakthrough in the understanding of this phenomenon. **Objectives:** To compare P200 parameters between subjects with and without diabetes mellitus type 2 and to determine their relationship with biochemical and neuropsychological indicators. **Methods:** This is an observational, prospective, transversal and analytical study. Seventy-four participants were divided into two groups: 37 with diabetes mellitus type 2, and 37 subjects as controls. P200 latency, amplitude, and rate of rise to somatosensory stimuli were measured and related to the Mini Mental State Examination (MMSE) test and blood glucose and glycosylated hemoglobin. **Results:** Diabetics showed longer latency ($p < 0.042$, 1-tail) and lower MMSE score ($p < 0.0001$) than controls. Negative associations of amplitude and rising rate with glycosylated hemoglobin were observed in patients ($p < 0.025$); also, between

Correspondencia:

*Oscar H. Hernández
Jefatura de Investigación
Hospital General de Especialidades Dr. Javier Buenfil Osorio
Secretaría de Salud
Av. Lázaro Cárdenas, 208
Campeche, Camp., México
E-mail: ohhernan@yahoo.com.mx
ohhernan@uacam.mx

Fecha de recepción: 13-01-2015
Fecha de aceptación: 24-09-2015

amplitude and blood glucose ($p < 0.038$, 1-tail) and between MMSE score and time with diabetes mellitus type 2 ($p < 0.007$).

Conclusions: The P200 parameters of the somatosensory system are sensitive to metabolic deterioration of diabetic patients, so its use in monitoring the cognitive state of patients is recommended. (Gac Med Mex. 2016;152:313-21)

Corresponding author: Oscar H. Hernández, ohhernan@yahoo.com.mx, ohhernan@uacam.mx

KEY WORDS: Type 2 diabetes mellitus. Somatosensory potential. Cognition. Mini Mental State Examination.

Introducción

Actualmente se calcula que en el mundo hay 347 millones de personas con diabetes, y el número sigue en aumento, con frecuentes complicaciones en distintos órganos^{1,2}. Aunque los efectos de la diabetes en el sistema nervioso periférico están bien establecidos, los efectos de esta enfermedad a nivel central y en funciones neuronales complejas son menos claros³⁻⁵. Existen numerosas evidencias que asocian la DM2 con aparición de deterioro cognitivo (DC) y enfermedad de Alzheimer⁶⁻⁹, así que se ha propuesto que el DC debería ser agregado a la lista de complicaciones de la DM2, junto con la neuropatía, nefropatía, retinopatía y enfermedad cardiovascular⁷. Aun efectos modestos de la diabetes sobre la función cognitiva tienen implicaciones significativas en la salud pública, ya que la aparición de DC puede impedir al paciente manejar su enfermedad, convirtiéndose en una carga para él mismo, los familiares y la sociedad⁶. Sin embargo, cuando pequeños trastornos cognitivos se detectan a tiempo, es posible implementar acciones preventivas y terapéuticas para evitar que el paciente llegue a la demencia. Desafortunadamente, las funciones cognitivas no son evaluadas en forma rutinaria en los centros de primer nivel de salud.

En la actualidad no es claro cómo la enfermedad merma la capacidad intelectual del paciente diabético¹⁰. A través de estudios epidemiológicos¹¹, patológicos¹², de imagen¹³ o clínicos¹⁴, se ha postulado que la disfunción cognitiva puede ocurrir mediante mecanismos cerebrovasculares y/o neurodegenerativos¹⁰, pero no se ha establecido en forma definitiva que exista una relación de causalidad entre la diabetes y dichos trastornos¹⁰, por lo que es importante avanzar en el conocimiento de los mecanismos de desarrollo y progresión del DC en pacientes con DM2⁹.

La esfera cognitiva comprende diferentes dominios como la atención, percepción, habituación, memoria, aprendizaje, cronometría mental, inteligencia, velocidad de procesamiento, eficiencia psicomotora y otras funciones ejecutivas del lóbulo frontal¹⁵, pero no existe

consenso con respecto a cuáles de estos dominios son los más afectados por la DM2. En este sentido, estudios electrofisiológicos han contribuido a dilucidar los efectos de esta enfermedad sobre neuronas centrales a través de la medición de potenciales evocados de latencia larga o potenciales cognitivos como la onda P300, la cual está relacionada con procesos de atención y memoria a corto plazo^{16,17}. Sin embargo, son pocos los estudios que se han realizado en pacientes diabéticos y los resultados son inconsistentes, pues en algunos estudios se observan incrementos en la latencia de las ondas de pacientes vs. controles^{16,18-22}, pero otros no encuentran diferencias significativas entre grupos²³. Igualmente, algunos reportan que los parámetros de las ondas electrofisiológicas se correlacionan con el descontrol bioquímico de los pacientes²¹, aunque otros no lo han observado^{18,20}. La gran mayoría de trabajos con potenciales evocados y cognitivos se han realizado aplicando estímulos auditivos y visuales, pero bastante menor es la información que se tiene con estímulos somatosensoriales. La mayoría de los reportes sobre potenciales evocados somatosensoriales en pacientes diabéticos han medido componentes de latencias cortas (< 50 ms), ya que se han enfocado al estudio de la neuropatía periférica²⁴⁻²⁸. Sin embargo, además de claras anomalías periféricas, también se ha encontrado daño neuronal a nivel de la corteza somatosensorial^{29,30}.

No existen reportes sobre los efectos de la DM2 en la onda P200, la cual se considera un componente endógeno generado en la corteza asociativa frontal^{31,32}. Recientemente se ha mostrado que la P200 permite estudiar procesos cognitivos como la habituación, la cual es dependiente de la modalidad sensorial y del parámetro medido^{33,34}. Así, los estímulos somatosensoriales producen mayor habituación en la amplitud y pendiente de subida de las ondas que los estímulos auditivos y visuales³³. También se ha reportado que la pendiente de subida de la P200 es más sensible que la latencia y la amplitud a la habituación y al efecto de sustancias neuroactivas como el alcohol³⁴. Aunque se han estudiado los efectos de la DM2 sobre la latencia y la amplitud de algunas ondas cerebrales²¹,

no hay reportes de los efectos de esta enfermedad sobre la pendiente de subida de la P200.

Por otro lado, la presencia de DC en pacientes diabéticos ha sido claramente demostrada utilizando el test MMSE, desarrollado por Folstein, et al., en 1975³⁵⁻³⁸. El MMSE no requiere de equipamiento especializado para su aplicación, consume poco tiempo y es portable y barato, así que se considera como el tamizaje neuropsicológico más utilizado en el mundo para detectar disfunción cognitiva³⁹.

Por lo tanto, el propósito de este estudio fue comparar parámetros electrofisiológicos cognitivos entre pacientes diabéticos y controles sin DM2 y determinar posibles asociaciones con indicadores bioquímicos y neuropsicológicos. Particularmente se exploró cómo la enfermedad afecta la latencia, amplitud y pendiente de subida de la onda P200 ante estímulos somatosensoriales y cómo se relacionan estos parámetros con los valores del MMSE, la Glu y la HbA1c. Esta información significa un avance importante en el conocimiento de los efectos neuronales centrales de la DM2 asociados al sistema somatosensorial y abre la posibilidad de encontrar nuevos indicadores para entender los mecanismos de aparición y desarrollo del DC. Dichos indicadores contribuirían a un mejor monitoreo de la enfermedad para eventualmente incidir en ella, y así evitar, o al menos retrasar, la aparición de demencia.

Materiales y Métodos

Participantes

Se presenta un estudio observacional, prospectivo, transversal y analítico, llevado a cabo durante el año 2014 en el Hospital General de Especialidades Dr. Javier Buenfil Osorio (HGEJBO). La muestra total fue constituida de 74 participantes, hombres y mujeres, separados en dos grupos: 37 pacientes adultos con DM2 y 37 personas sin DM2, que sirvieron como controles. Los pacientes eran conocidos del servicio de medicina interna. Los controles fueron seleccionados de los familiares o acompañantes de los pacientes al acudir a la consulta externa y mostraron cifras de Glu en ayuno menores a 100 mg/dl. Los seleccionados de ambos grupos que accedieron a participar en el estudio lo manifestaron mediante la firma de la carta de consentimiento informado, después de haber recibido una amplia explicación del protocolo, el cual fue previamente revisado y aprobado por el Comité de Ética en Investigación del HGEJBO. Ambos grupos fueron similares en sus características socioeconómicas y no

presentaron alguna otra enfermedad sistémica crónica o degenerativa. Fueron excluidos aquellos con adicción a drogas, así como mujeres embarazadas o posmenopáusicas con terapia hormonal sustitutiva, o en quienes estuvieran contraindicados los estudios electrofisiológicos por cualquier causa. Sujetos con cifras diastólicas mayores a 90 mmHg en la última semana y/o el día de la evaluación fueron considerados hipertensos descontrolados y fueron también excluidos del estudio. Se incluyeron pacientes con al menos un año de haber sido diagnosticados.

Evaluaciones e instrumentos

Evaluación bioquímica

A los participantes en ayuno se les extrajo una muestra de sangre de la vena braquial mediante técnica convencional con Vacutainer®, para la determinación de Glu y HbA1c (esta última solo pacientes). Los análisis se realizaron en la Facultad de Ciencias Químico-Biológicas (FCQB) de la Universidad Autónoma de Campeche.

Evaluación electrofisiológica

- Estimulación: Se utilizó el equipo VikingQuestSystem® para la obtención de la onda P200 aplicando estímulos somatosensoriales. Se presentaron tres series de 64 estímulos (5 ms de duración c/u) a frecuencia de 1/segundo, los cuales se administraron a través de dos electrodos de disco colocados en la superficie anterior de la muñeca izquierda con el cátodo proximal. En cada sujeto se determinó el umbral sensorial incrementando paulatinamente la intensidad, la cual fue establecida en 1.2 veces dicho umbral. La intensidad siempre se mantuvo por debajo del nivel del dolor.
- Registro: Cada bloque de estímulos provocó cambios claros de voltaje que fueron recolectados por el sistema VikingQuest y analizados fuera-de-línea. Los registros electroencefalográficos (EEG) fueron obtenidos mediante electrodos de disco (Grass F-E5H) fijados sobre el cuero cabelludo. El electrodo activo fue colocado en el centro de la cabeza (Cz), el de referencia en el lóbulo de la oreja izquierda y el de tierra en ambas orejas (sistema internacional 10-20). El nivel de impedancia se mantuvo siempre por debajo de 5kΩ. Se obtuvieron tres potenciales promediados aplicando al menos 192 estímulos en cada participante. Los registros con artefactos de movimiento

Tabla 1. Valores promedio (M) y desviación estándar (DE) de la presión arterial media (TAm), frecuencia cardíaca (FC), talla, peso, índice de masa corporal (IMC) y edad, con respecto a los grupos control y de diabéticos (DM2)

Variable	Control M (DE)	DM2 M (DE)	p	d
TAm (mmHg)	95.5 (16.4)	95.2 (8.6)	0.92	0.02
FC (latidos/min)	73.7 (9.1)	72.3 (8.5)	0.73	0.16
Talla (m)	1.58 (0.09)	1.59 (0.09)	0.77	0.11
Peso (kg)	73.5 (13.2)	77.6 (15.9)	0.24	0.28
IMC (kg/m ²)	28.8 (4.6)	30.4 (5.2)	0.16	0.33
Edad (años)	47.9 (8.8)	49.6 (7.0)	0.35	0.21

p: nivel alfa entre grupos; d: d de Cohen.

fueron automáticamente descartados y sustituidos por el sistema (< 2%). Se midieron tres parámetros en cada onda P200: latencia al pico en milisegundos (ms), amplitud pico a pico en microvolts (μ V) y pendiente de subida en μ V/ms. La latencia es el tiempo que tarda la onda en alcanzar el pico, en el intervalo de 150-250 ms, desde la aplicación del estímulo. La amplitud es el tamaño de la onda medida desde N1 a P200. La pendiente de subida describe los μ V por unidad de cambio en ms y calcula la pendiente de la recta que cruza el área seleccionada, que va desde N1 a P200.

Evaluación neuropsicológica

El test MMSE fue aplicado tanto a los pacientes como a los sujetos control. El MMSE utiliza una escala estructurada que consiste en un máximo de 30 puntos agrupados en 5 categorías: orientación (espacial y temporal), repetición inmediata, atención/cálculo, memoria y lenguaje. Debido a que la calificación del MMSE es influenciada por la edad y el nivel educativo, se realizó la corrección de acuerdo con Crum, et al.⁴⁰, adoptando la escala sugerida por Folstein, et al.⁴¹: normal (≥ 27 puntos), DC leve (21-26 puntos), DC moderado (11-20 puntos) y DC severo (≤ 10 puntos).

Procedimiento

Los sujetos seleccionados fueron citados en el HGE-JBO a las 8:00 h en ayuno. A su llegada se les hizo un breve recordatorio de los procedimientos del protocolo, se registró el peso, talla y sus signos vitales y se procedió a la toma de la muestra sanguínea. Se proporcionó a los pacientes una bebida energética

(Glucerna®). A continuación, fueron ubicados en el área de electrofisiología para el estudio de potenciales evocados. Posteriormente fueron remitidos al área común de espera o a la salida.

Análisis de los datos

Los datos fueron analizados mediante el programa SPSS v.15. Se realizó un análisis estadístico descriptivo univariado con valores de media (M) y desviación típica/estándar (DE). La normalidad de la distribución fue evaluada mediante la prueba de Kolmogorov-Smirnov y la homogeneidad de varianzas por la prueba de Levene. Las diferencias entre grupos fueron determinadas mediante U de Mann-Whitney, o bien t-Student para muestras independientes. La d de Cohen sirvió para calcular el tamaño del efecto. Para evaluar posibles asociaciones entre variables se utilizaron correlaciones bivariadas de Pearson. Se estableció una significancia estadística en valores de p inferiores a 0.05. En ocasiones se utilizó una p unidireccional por ajustarse a la hipótesis predeterminada.

Resultados

Se seleccionaron 74 personas, 37 con diagnóstico de DM2 y 37 sujetos sanos como control, todos ellos reclutados del HGEJBO de la ciudad de San Francisco de Campeche. De estos, 40 (54.1%) fueron varones y 34 (45.9%) fueron mujeres, con una edad promedio de 48.7 ± 8.0 años. No se observaron diferencias estadísticas significativas ($ps > 0.05$), entre grupos en la edad, presión arterial media (TAm), frecuencia cardíaca (FC), talla, peso e índice de masa corporal (IMC) (Tabla 1). El tiempo promedio con la enfermedad para

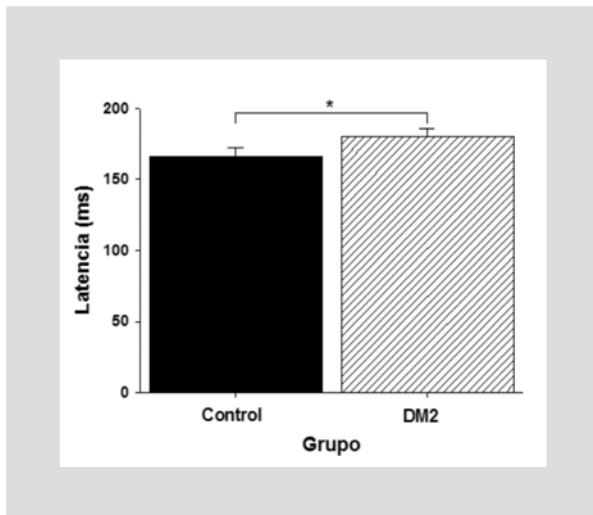


Figura 1. Latencia al pico de la onda P200 de pacientes diabéticos (DM2) y de controles. Se observa un aumento leve pero significativo en el grupo de los enfermos. Las barras verticales son el error estándar de la media. * $p < 0.042$, 1-cola. $N = 74$.

los pacientes fue de 10.6 ± 6.2 años, con niveles de Glu de 176.9 ± 86.2 mg/dl y HbA1c de $8.9 \pm 2.3\%$.

Tal como ha sido reportado para las ondas P100 y P300 en pacientes diabéticos^{20-22,42-53}, la P200 también mostró un retraso significativo en la latencia al pico en el grupo de pacientes (180.2 ± 32.1 ms) con respecto a los controles (166.4 ± 35.5 ms; Fig. 1), pero sin mostrar diferencias en la amplitud (DM2: 3.53 ± 1.85 μ V; control: 3.64 ± 1.32 μ V; $p > 0.05$). La pendiente de subida, por primera vez reportada en pacientes diabéticos, tampoco mostró diferencias entre grupos (DM2: 0.093 ± 0.033 μ V/ms; control: 0.098 ± 0.030 μ V/ms; $p > 0.05$).

Se observaron asociaciones significativas entre los parámetros bioquímicos y los valores de amplitud y pendiente de subida de la P200 en los pacientes. En la figura 2 se puede observar que niveles mayores de HbA1c producen ondas de menor tamaño (A) y de menor velocidad de subida (B). Un patrón similar se observó en los pacientes, pero no en los controles, al relacionar los niveles de Glu en sangre con la amplitud de la P200 (Fig. 3). La relación entre la glucemia y la pendiente de subida fue también negativa, aunque en este caso no se alcanzó la significancia estadística ($r = -0.263$; $p = 0.132$). No se encontró relación alguna entre el tiempo con la enfermedad y los parámetros electrofisiológicos ($ps > 0.173$). Tampoco se observaron relaciones entre la edad de los participantes y la latencia o amplitud de los potenciales ($p > 0.087$), pero se obtuvo una relación positiva entre la edad y la pendiente de subida ($r = 0.340$; $p < 0.042$), pero solo en el grupo DM2.

Los valores del MMSE fueron ajustados por nivel educativo de acuerdo con Crum, et al.⁴⁰. En la figura 4 se muestra que estos fueron significativamente más bajos ($p < 0.0001$) en los pacientes diabéticos (26.9 ± 2.1), con respecto a los del grupo control (28.6 ± 1.4), lo cual corresponde a un DC leve.

Se obtuvo una correlación negativa entre los años de diabético y los valores del MMSE, de tal manera que a mayor tiempo con la enfermedad, mayor DC (Fig. 5). Es importante mencionar que aun suprimiendo el valor máximo de 35 años, la tendencia fue la misma, aunque la significancia se debilita ($r = -0.325$; $p < 0.027$, 1-cola). No se observaron diferencias significativas en los valores del MMSE entre hombres y mujeres en

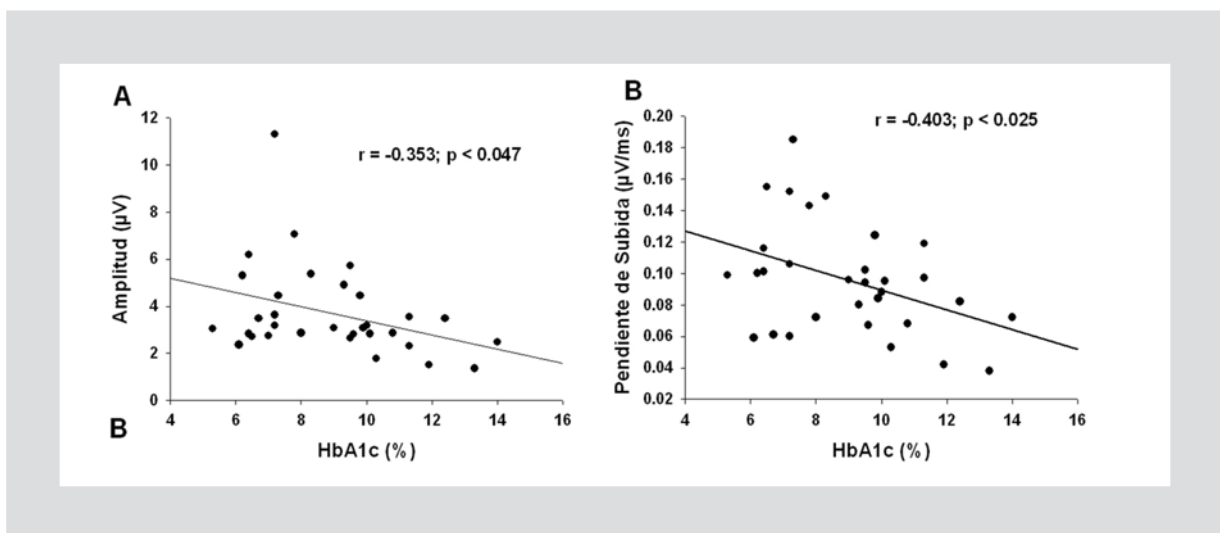


Figura 2. Correlaciones negativas entre la amplitud (A) y la pendiente de subida (B) de la onda P200, y los valores de hemoglobina glucosilada (HbA1c) en los pacientes diabéticos. Las líneas sólidas descendentes indican el ajuste de regresión por mínimos cuadrados.

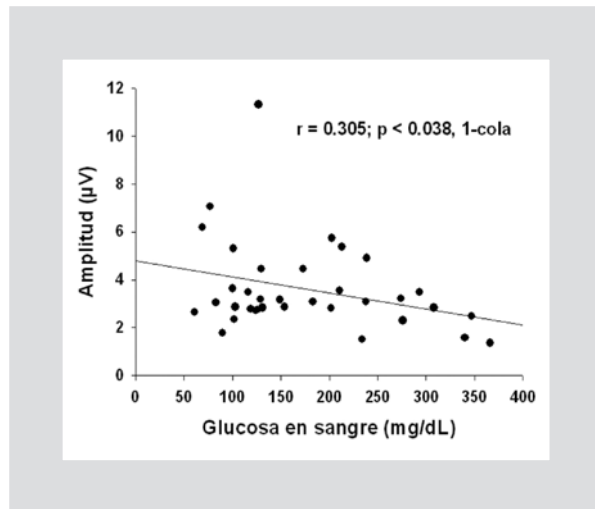


Figura 3. Correlación negativa entre la amplitud de la onda P200 y los valores de glucosa en sangre de los pacientes diabéticos. Las líneas sólidas descendentes indican el ajuste de regresión por mínimos cuadrados.

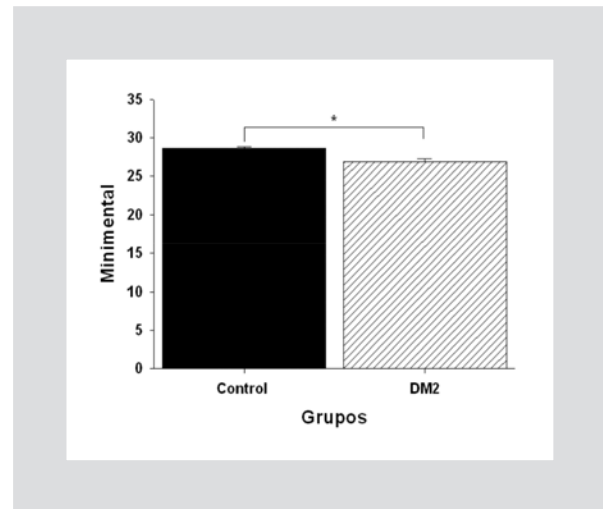


Figura 4. Valores del test MMSE, tanto del grupo control como del de pacientes diabéticos (DM2). Se observa una disminución significativa en el score de los enfermos. Las barras verticales son el error estándar de la media. * $p < 0.0001$. $N = 74$.

ambos grupos. Tampoco se encontró asociación significativa entre los valores del MMSE y las demás variables clínicas, bioquímicas o electrofisiológicas de pacientes y controles ($ps > 0.05$).

Discusión

En el presente estudio se aplicaron y relacionaron pruebas electrofisiológicas, neuropsicológicas y bioquímicas en personas adultas con y sin DM2 para hallar indicadores sugerentes de DC. Por primera vez se comparan parámetros de la onda P200 aplicando estímulos somatosensoriales entre diabéticos y controles. La P200 es una onda cognitiva originada en la corteza asociativa frontal^{31,32}, cuya significancia funcional no está claramente entendida pero se le relaciona con la clasificación de estímulos y con procesos modulados por la atención (p. ej., habituación) que son necesarios para la discriminación de tareas sensoriales^{34,54}. La latencia al pico de la P200 mostró un retraso significativo en el grupo de pacientes, lo cual refleja una disfunción de la velocidad de procesamiento neural. Estudios previos de potenciales evocados sensoriales o cognitivos también han mostrado un retraso en el pico de las ondas en pacientes diabéticos^{20-22,42-53}, aunque otros reportes señalan latencias similares²³. Sin embargo, estos trabajos no son del todo comparables al presente estudio pues miden ondas sensoriales de latencia corta (N19, P40, P100) u ondas cognitivas de latencia aún más larga (P300). En ocasiones se ha reportado un incremento en la latencia

de potenciales evocados de pacientes diabéticos (P100) debido a episodios agudos de hipoglucemia⁵⁵; sin embargo, ninguno de los pacientes de este estudio presentó signos o síntomas de bajos niveles de Glu en sangre durante los registros electrofisiológicos, lo cual fue corroborado por los análisis de laboratorio realizados a la misma hora. La latencia de las ondas cerebrales promediadas depende de la distancia de conducción, diámetro de las fibras, presencia de mielina y del número de sinapsis involucradas en la vía. De esta manera, la prolongación en la latencia puede

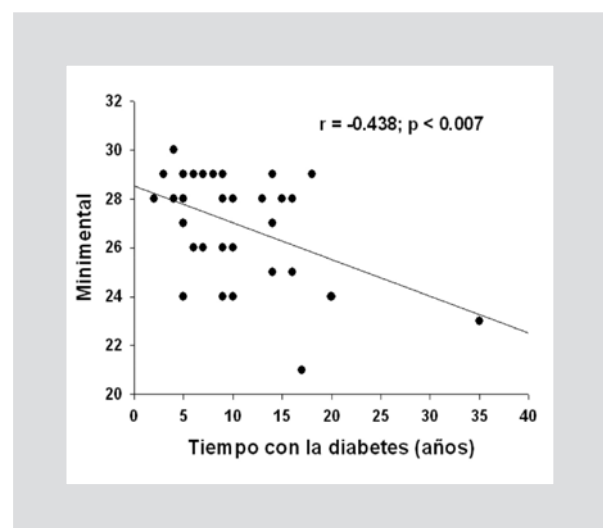


Figura 5. Relación entre el score obtenido en el MMSE y los años con el diagnóstico de DM2. Se puede observar claramente la pendiente negativa. La línea sólida descendente indica el ajuste de regresión por mínimos cuadrados.

implicar alteraciones en cualquiera de estos sitios. En otras enfermedades crónicas como la esclerosis múltiple está bien documentado que hay una mayor latencia debido a alteraciones a nivel de la mielina. Sin embargo, en la diabetes, el asunto es menos claro pues las afecciones macro y microvasculares cerebrales (con angiopatía amiloide) pueden causar daño no solo en la mielina, sino en otros sitios de las vías neurales, llevando al paciente no solo al DC sino también al Alzheimer^{7,11}.

En este estudio no se observaron diferencias entre grupos en la amplitud de las ondas, lo cual es congruente con lo observado en otros reportes de la P300^{16,23}; aunque, algunos de ellos reportan una menor amplitud en pacientes diabéticos^{21,46}. Tampoco se encontraron diferencias grupales con respecto a la pendiente de subida.

Aunque la amplitud y pendiente de subida no fueron distintas en los diabéticos con respecto a los controles, es remarcable la correlación inversa que mostraron con el estado bioquímico de los pacientes, medido a través de los niveles de HbA1c y glucemia. Es claro que ante un mayor desequilibrio metabólico, la P200 se reduce en tamaño y se desarrolla más lentamente. Es importante señalar que por primera vez se reporta la pendiente de subida de la P200 en pacientes diabéticos, la cual resultó ser más sensible a los niveles crónicos altos de Glu en sangre que la amplitud (Fig. 2).

Dado que la amplitud refleja el número de fibras activas sincronizadas y la pendiente de subida mide la velocidad de reclutamiento, la disminución de estos parámetros en los diabéticos descontrolados podría ser debida a los efectos tóxicos de la hiperglucemia crónica en las neuronas. Se sabe que ante esta situación ocurre un aumento en la actividad enzimática, estrés oxidativo, presencia de radicales libres y liberación de citocinas inflamatorias, produciendo isquemia neural^{18,56-58}. Es posible también que se deba a una acumulación extracelular de glutamato, como ocurre en la retina⁵⁹. Esto es importante porque la corteza somatosensorial ha sido implicada en funciones de memoria a través de entradas talamocorticales glutamatérgicas y también es una región crítica para el desarrollo del Alzheimer^{60,61}, así que habrá que realizar estudios adicionales para corroborar el papel del glutamato en la corteza somatosensorial de pacientes diabéticos. Si los cambios metabólicos mencionados afectan la latencia, amplitud y pendiente de subida de la P200, se estarían alterando la estructura y función de sus generadores neurales, lo cual implica cierto grado de DC. Es de particular interés nuestro, averiguar en

diabéticos el grado de afección de algunas funciones cognitivas como la habituación, la cual se ha medido con los parámetros de la P200 en sujetos sanos^{33,34}.

Los cambios electrofisiológicos en el grupo de diabéticos son compatibles con la presencia de DC leve obtenido mediante el MMSE. Aunque numerosos estudios han demostrado que la diabetes produce un déficit cognitivo³⁶⁻³⁸, que puede llegar a la demencia⁶², también existen otros en donde no se han hallado diferencias entre pacientes y controles¹⁹. A la fecha no es claro si esta disfunción es causada por mecanismos cerebrovasculares, neurodegenerativos, o una combinación de ambos^{9,10}, pero dilucidar esta controversia está fuera del alcance de la presente investigación. Aunque el *score* obtenido en el MMSE no resultó relacionado con las variables bioquímicas, sí lo fue con los años de diabético, de tal manera que a mayor tiempo con la enfermedad, mayor grado de deterioro. Es necesario enfatizar que no se observó correlación alguna entre el *score* del MMSE y la edad cronológica, tanto de los pacientes como de los controles, lo cual apoya que los mecanismos de disfunción cognitiva presentes en la diabetes no son necesariamente iguales a los que ocurren durante el envejecimiento normal.

La alteración de parámetros de la P200 evocada por estímulos somatosensoriales en pacientes diabéticos ofrece nuevas oportunidades para entender los efectos centrales de la enfermedad, distintos a los que proporciona el estudio de la onda cognitiva P300, la cual se obtiene mediante estímulos «blanco» durante el paradigma *oddball*, aplicando casi siempre estímulos auditivos. En cambio, la P200 no requiere la aplicación de este paradigma ya que los potenciales se obtienen en forma directa (estímulos «no-blanco»), mediante estímulos somatosensoriales, que también pueden ser visuales o auditivos³³. Los potenciales evocados somatosensoriales de latencias tempranas como N19 (n. mediano) o P40 (n. tibial) han sido útiles para demostrar el daño que produce la diabetes en nervios periféricos^{22,27-30}, pero sin relación con las funciones cognitivas. Se ha observado que cambios en los componentes electrofisiológicos periféricos no se correlacionan con el estado metabólico de los pacientes diabéticos, ni con la duración de la enfermedad, por lo que se atribuyen a un estado propio de la neuropatía periférica^{28,30}.

Aunque la presente investigación muestra alteraciones claras de parámetros de la onda P200 aplicando estímulos somatosensoriales, sería conveniente extender estos estudios a una muestra mayor de participantes, aplicando otras modalidades sensoriales (visual y

auditiva) y comparando grupos específicos de edad y género, o aquellos con diabetes tipo 1. La realización de nuevos estudios con resultados congruentes con los aquí obtenidos reforzará el uso y beneficio de los potenciales evocados somatosensoriales de latencia larga, en la evaluación de funciones cognitivas de pacientes diabéticos. El conocimiento de la aparición de déficit cognitivo durante el progreso de la enfermedad, a través de estos indicadores, puede ser muy útil para evitar o retardar la aparición de demencia, la cual tiene un gran impacto negativo en la calidad de vida de los pacientes y un gran costo laboral, institucional y gubernamental.

En conclusión, este trabajo presenta evidencia de alteraciones en los parámetros de la onda P200 evocada por estímulos somatosensoriales en diabéticos, con un retraso en el pico de las ondas y déficit cognitivo leve. A medida que progresa el descontrol metabólico, se reducen la amplitud y pendiente de subida de las ondas, lo cual es congruente con la presencia de daño neuronal secundario a hiperglucemia crónica, por lo que es fundamental mantener bajo control los niveles de Glu y HbA1c en sangre.

Agradecimientos

Este proyecto fue financiado parcialmente por el programa FOMIX CONACYT-Gobierno del Estado de Campeche Núm. 0170573 y la Universidad Autónoma de Campeche. Parte de este trabajo es la Tesis de grado de Lic. en Psicología de Claudia G. Ku Méndez.

Bibliografía

1. Zimmet P, Alberti KGMM, Shaw J. Global and societal implications of the diabetes epidemic. *Nature*. 2001;414:782-7.
2. Danaei G, Finucane MM, Lu Y, et al. Global burden of metabolic risk factors of chronic diseases collaborating group (blood glucose). National, regional, and global trends in fasting plasma glucose and diabetes prevalence since 1980: systematic analysis of health examination surveys and epidemiological studies with 370 country-years and 2.7 million participants. *Lancet*. 2011;378:31-40.
3. Ott A, Stolk RP, Hofman A, van Harskamp F, Grobbee DE, Breteler MMB. Association of diabetes mellitus and dementia: the Rotterdam study. *Diabetologia*. 1996;39:1392-7.
4. Arvanitakis Z, Wilson RS, Schneider JA, Bienias JL, Evans DA, Bennett DA. Diabetes mellitus and progression of rigidity and gait disturbance in older persons. *Neurology*. 2004;63:996-1001.
5. Arvanitakis Z, Wilson RS, Li Y, Aggarwal NT, Bennett DA. Diabetes and its function in different cognitive systems in older individuals without dementia. *Diabetes Care*. 2006;29:560-5.
6. Whitmer RA. Type 2 diabetes and the risk of cognitive impairment and dementia. *Curr Neurol Neurosci Rep*. 2007;7:373-80.
7. Vijayakumar TM, Sirisha GBN, Farzana Begam MD, Dhanaraju MD. Mechanism Linking Cognitive Impairment and Diabetes mellitus. *Europ J Appl Sci*. 2012;4:1-10.
8. Alagiakrishnan K, Zhao N, Mereu L, Senior P, Senthilselvan A. Montreal cognitive assessment is superior to standardized Mini-Mental Status Exam in detecting mild cognitive impairment in the middle-aged and elderly patients with type 2 diabetes mellitus. *Bio Med Research Int*. 2013. <http://dx.doi.org/10.1155/2013/186106>.
9. Umegaki H. Type 2 diabetes as a risk factor for cognitive impairment: current insights. *Clinical Interv Aging*. 2014;9:1011-9.
10. Luchsinger JA. Type 2 diabetes and cognitive impairment: linking mechanisms. *J Alzheimers Dis*. 2012;30:S185-98.
11. Luchsinger JA, Tang MX, Stern Y, Shea S, Mayeux R. Diabetes mellitus and risk of Alzheimer's disease and dementia with stroke in a multiethnic cohort. *Am J Epidemiol*. 2001;154:635-41.
12. Peila R, Rodriguez BL, Launer LJ. Type 2 Diabetes, APOE gene, and the risk for dementia and related pathologies: The Honolulu-Asia aging study. *Diabetes*. 2002;51:1256-62.
13. Manschot SM, Brands AMA, van der Grond J, et al. On behalf of the Utrecht Diabetic Encephalopathy Study G. Brain magnetic resonance imaging correlates of impaired cognition in patients with type 2 diabetes. *Diabetes*. 2006;55:1106-13.
14. Tuomilehto J, Lindstrom J, Eriksson JG, et al. Prevention of type 2 diabetes mellitus by changes in lifestyle among subjects with impaired glucose tolerance. *N Engl J Med*. 2001;344:1343-50.
15. Munshi M, Grande L, Hayes M, et al. Cognitive dysfunction is associated with poor diabetes control in older adults. *Diabetes Care*. 2006;29:1794-9.
16. Hazari MAH, Reddy BR, Uzma N, Kumar BS. Cognitive impairment in type 2 diabetes mellitus. *Int J Diab Mellitus*. 2011.
17. Polich J, Herbst KL. P300 as a clinical assay: rationale, evaluation, and findings. *Int J Psychophysiol*. 2000;38:3-19.
18. Pozzessere G, Rizzo PA, Valle E, et al. Early detection of neurological involvement in IDDM and NIDDM multimodal evoked potentials versus metabolic control. *Diabetes Care*. 1988;11:473-80.
19. Dey J, Misra A, Desai NG, Mahapatra AK, Padma MV. Cognitive function in younger type II diabetes. *Diabetes Care*. 1997;20:32-5.
20. Tandon OP, Verma A, Ram BK. Cognitive dysfunction in NIDDM: P3 event related evoked potential study. *Indian J Physiol Pharmacol*. 1999;43:383-8.
21. Chen X, Chen W, Chen SR, Luo YP. Event-related potentials P300 in type 2 diabetes mellitus. *Di Yi Jun Yi Da Xue Xue Bao*. 2003;23:257-9.
22. Dolu H, Ulas UH, Bolu E, et al. Evaluation of central neuropathy in type II diabetes mellitus by multimodal evoked potentials. *Acta Neurol Belg*. 2003;103:206-11.
23. Cosway R, Strachan MWJ, Dougall A, Frier BM, Deary IJ. Cognitive function and information processing in type 2 diabetes. *Diabetic Med*. 2001;18:803-10.
24. Aminoff MJ. Use of somatosensory evoked potentials to evaluate the peripheral nervous system. *J Clin Neurophysiol*. 1987;4:135-44.
25. Eisen A. The use of somatosensory evoked potentials for the evaluation of the peripheral nervous system. *Neurol Clin*. 1988;6:825-38.
26. Constantinovici A. The diagnostic value of somatosensory evoked potentials in the diseases of peripheral nervous system. *Neurol Psychiatr (Bucur)*. 1989;27:111-25.
27. Nakamura Y, Takahashi M, Kitaguchi M, et al. Clinical utility of somatosensory evoked potentials in diabetes mellitus. *Diabetes Res Clin Pract*. 1989;7:17-23.
28. Ziegler D, Muhlen H, Dannehl K, Gries FA. Tibial nerve somatosensory evoked potentials at various stages of peripheral neuropathy in insulin dependent diabetic patients. *J Neurol Neurosurg Ps*. 1993;56:58-64.
29. Nakamura R, Noritake M, Hosoda Y, Kamakura K, Nagata N, Shibasaki H. Somatosensory conduction delay in central and peripheral nervous system of diabetic patients. *Diabetes Care*. 1992;15:532-5.
30. Fierro B, Meli F, Brighina F, et al. Somatosensory and visual evoked potentials study in young insulin-dependent diabetic patients. *Electromyogr Clin Neurophysiol*. 1996;36:481-6.
31. Näätänen R, Picton T. The N1 wave of the human electric and magnetic response to sound: a review and an analysis of the component structure. *Psychophysiology*. 1987;24:375-425.
32. Johnson A, Yonovitz A. Habituation of auditory evoked potentials: the dynamics of waveform morphology. *Aust N Z J Audiol*. 2007;29:77-88.
33. Hernández OH, García-Martínez R, Monteón V. The relationship between parameters of long-latency brain potentials in a multisensory design: evoked potentials. *Clin EEG Neurosci*. 2015.
34. Hernández OH, García-Martínez R, Monteón V. Alcohol effects on the p2 component of auditory evoked potentials. *An Acad Bras Cienc*. 2014;86:437-49.
35. Folstein MF, Folstein SE, McHugh PR. "Mini-Mental State". A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *J Psychiatr Res*. 1975;12:189-98.
36. Umegaki H, Iimuro S, Kaneko T, et al. Factors associated with lower Mini Mental State Examination scores in elderly Japanese diabetes mellitus patients. *Neurobiol Aging*. 2008;29:1022-6.
37. Alencar RC, Cobas RA, Gomes MB. Assessment of cognitive status in patients with type 2 diabetes through the mini-mental status examination: a cross-sectional study. *Diabetol Metab Syndr*. 2010;2:10. <http://www.dmsjournal.com/content/2/1/10>.
38. Karan NS. Assessment of the cognitive status in diabetes mellitus. *J Clin Diagn Res*. 2012;6:1658-62.

39. Molloy DW, Standish T. Mental status and neuropsychological assessment- A guide to the standardized Mini-Mental State Examination. *Int Psychogeriatr*. 1997;9:87-94.
40. Crum RM, Anthony JC, Bassett SS, Folstein MF. Population-based norms for the Mini-Mental State Examination on the basis of the age and the educational level. *JAMA*. 1993;269:2386-91.
41. Folstein MF, Folstein SE, McHugh PR, Fanjiang G. Mini-mental state examination user's guide. Odessa, FL: Psychological Assessment Resources, 2001.
42. Takeda M, Tachibana H, Sugita M, Hirayama H, Miyauchi M, Matsuoka A. Event-related potential in patients with diabetes mellitus. *Rinsho Byori*. 1992;40:896-900.
43. Kurita A, Mochio S, Isogai Y. Changes in auditory P300 event related potentials and brainstem evoked potentials in diabetes mellitus. *Acta Neurol Scand*. 1995;92:319-23.
44. Hissa MN, D'Almeida JAC, Cremasco F, Bruin VMS. Event related P300 potential in NIDDM patients without cognitive impairment and its relationship with previous hypoglycemic episodes. *Neuro Endocrinol Lett*. 2002;23:226-30.
45. Alvarenga K de F, Duarte JL, da Silva DPC, Agostinho Pesse RS, Negrato CA, Costa OA. Cognitive P300 potential in subjects with Diabetes Mellitus. *Braz J Otorhinolaryngol*. 2005;71:202-7.
46. Andreadou E, Mitrakou A, Constantinides VC, Triantafyllou N. Auditory P300 event-related potentials in patients with type 2 diabetes mellitus. *J Diabetes Res Clin Metabol*. 2012. <http://www.hoajonline.com/journals/pdf/2050-0866-1-1.pdf>.
47. Hernández OH, García-Martínez R, Lizana-Henríquez C, et al. Tomografía de coherencia óptica y potenciales evocados visuales en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 con y sin retinopatía: informe preliminar. *Rev Invest Clin*. 2014;66:330-8.
48. Chopra D, Gupta M, Manchanda KC, Sarup Sharma R, Singh Sidhu R. A study of visual evoked potentials in patients of type-2 diabetes mellitus. *J Clin Diagn Res*. 2011;5:519-22.
49. Heravian J, Ehyaei A, Shoeibi N, et al. Pattern visual evoked potentials in patients with type II diabetes mellitus. *J Ophthalmic Vis Res*. 2012;7:225-30.
50. Puvanendran K, Devathanan G, Wong PK. Visual evoked responses in diabetes. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1983;46:643-7.
51. Parisi V, Uccioli L, Monticone G, Parisi L, Menzinger G, Bucci MG. Visual evoked potentials after photostress in insulin-dependent diabetic patients with or without retinopathy. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 1994;32:193-8.
52. Azal Ö, Özkardes A, Önde ME, et al. Visual evoked potentials in diabetic patients. *Tr J Medic Sci*. 1998;28:139-42.
53. Gayathri V, Vijayalakshmi B, Chandrasekhar M. Electrophysiological assessment of neuropathy in visual pathway of diabetes mellitus. *J Diabetol*. 2012;1:4.
54. Crowley KE, Colrain IM. A review of the evidence for P2 being an independent component process: age, sleep and modality. *Clin Neurophysiol*. 2004;115:732-44.
55. Kwon SI, Hwang DJ, Seo JY, Park IW. Evaluation of changes of macular thickness in diabetic retinopathy after cataract surgery. *Korean J Ophthalmol*. 2011;25:238-42.
56. Williamson JR, Kilo C. Pathogenetic mechanisms of diabetic microvascular disease. In *Immunology in Diabetes*. Andreani D, Di Mario U, Federlin KF, Heding LG, editores. London: Kimpton; 1984. p. 245-54.
57. Williamson JR, Chang K, Tilton RG, Kilo C. Diabetic vascular disease: an integrated view. In *Diabetic Complications: Early Diagnosis and Treatment*. Andreani D, Crepaldi G, Di Mario U, Pozza G, editores. Chichester UK: Wiley; 1987. p. 213-7.
58. Umegaki H. Pathophysiology of cognitive dysfunction in older people with type 2 diabetes: vascular changes or neurodegeneration? *Age Ageing*. 2010;39:8-10.
59. Bhanu R, Vinutha Shankar MS, Karthiyanee K, Nachal A. Visual evoked potentials in non insulin dependent diabetes mellitus without retinopathy: A pilot study. *Curr Neurobiol*. 2012;3:55-9.
60. Bush AI, Tanzi RE. Therapeutics for Alzheimer's disease based on the metal hypothesis. *Neurotherapeutics*. 2008;5:421-32.
61. Tecchio F, Assenza G, Zappasodi F, Mariani S, Salustri C, Squitti R. Glutamate-mediated primary somatosensory cortex excitability correlated with circulating copper and ceruloplasmin. *Int J Alzheimer Dis*. 2011.
62. Ott A, Stolk RP, van Harskamp F, Pols HA, Hofman A, Breteler MM. Diabetes mellitus and the risk of dementia: The Rotterdam Study. *Neurology*. 1999;10:1937-42.