

Diabetes Mellitus y Cognición. Estudio Transversal

Andrea Salazar-Salgado,^a Katty Zavala-Aguilar,^a Jaime Soria-Viteri,^b Rocío Santibáñez-Vásquez,^c Patricio Salazar-López,^d

a. Médico, Universidad Católica de Santiago de Guayaquil

b. Residente, Hospital Elias Santana de Republica Dominicana

c. Servicio de Neurología, Hospital Regional Teodoro Maldonado Carbo, Guayaquil-Ecuador

d. Servicio de Endocrinología, Hospital Regional Teodoro Maldonado Carbo. Guayaquil-Ecuador

Resumen

La Diabetes Mellitus tipo 2 se asocia con una mayor alteración de la habilidad cognitiva y anomalías en estudios de imágenes cerebrales en comparación con personas que no tienen diabetes. **Objetivo:** Determinar si existe diferencia en el puntaje de las pruebas de función cognitiva Addenbrooke (ACE) y Cognitive Ability Screening Instrument (CASI) entre pacientes con Diabetes Mellitus tipo 2 y no diabéticos. **Métodos:** Estudio transversal de pacientes con historia de más de 5 años de Diabetes mellitus tipo 2, entre 45 y 65 años que asistieron a la Consulta Externa del Servicio de Endocrinología del Hospital Teodoro Maldonado Carbo de Guayaquil entre el 1 de Septiembre hasta el 31 de Diciembre 2008, a quienes se les realizó los test de evaluación cognitiva: ACE y CASI. **Resultados:** Se obtuvo un total de 68 pacientes, de los cuales, 60.3% tenían Diabetes Mellitus, con una edad media de 60 años, de este grupo: 53.6% varones y 46.3% eran mujeres. Presentaron Hipertensión Arterial 39%. 14.6% eran tratados con Antidiabéticos orales y 73.2% con Insulinoterapia. Presentaron alteración de hemoglobina glicosilada (Hb1Ac) 33.8%. Con respecto a las pruebas de valoración cognitiva: el valor promedio del ACE en pacientes diabéticos fue de 88.8 y en pacientes no diabéticos de 90.1, en el CASI 91.5 en diabéticos y 92.5 en no diabéticos. **Conclusiones:** El puntaje de las pruebas de función cognitiva Addenbrooke y CASI en diabéticos fue menor en comparación a los no diabéticos, aunque no hubo diferencia significativa.

Palabras Clave: Cognición, Demencia, Diabetes mellitus, Complicaciones de la Diabetes, Addenbrooke, CASI

Summary

Diabetes Mellitus Type 2 is associated with greater impairment of cognitive ability, and abnormalities in brain imaging studies compared with people without diabetes. **Objective:** To determine if there is a difference in the score of cognitive function tests Addenbrooke (ACE) and Cognitive Ability Screening Instrument (CASI) among patients with type 2 diabetes and non-diabetics. **Methods:** Cross sectional study of patients with a history of more than 5 years of diabetes mellitus type 2, between 45 and 64 years of Outpatient of Endocrinology Department, Hospital Teodoro Maldonado Carbo Guayaquil between September 1 and December 31, 2008, who had the cognitive assessment test: ACE and CASI. **Results:** There were a total of 68 patients, of which 60.3% had diabetes mellitus, with an average age of 60 years, of this group: 53.6% were men and 46.3% were women. Hypertension was present in 39%. 14.6% were treated with oral antidiabetic agents and 73.2% with insulin. Glycated haemoglobin (Hb1Ac) was abnormal in 33.8%. With regard to the tests of cognitive assessment: the average score of ACE in diabetic patients was 88.8 and in non-diabetic patients 90.1 and in the CASI the average was 91.5 in diabetics and 92.5 in non-diabetics. **Conclusions:** The score of cognitive function tests Addenbrooke and CASI was lower in diabetics compared to non-diabetics, although there was no significant difference.

Keywords: Cognition, Dementia, Diabetes Mellitus, Diabetes Complications, Addenbrooke, CASI.

Introducción

La Diabetes Mellitus tipo 2 (DM2) es una condición muy común a nivel mundial, cuya prevalencia estimada para el 2025 es de 300 millones de personas.¹ Se la ha asociado con una serie de complicaciones micro y macrovasculares, entre ellas las cerebrales, las cuales se asocian con una mayor alteración de la habilidad cognitiva y anomalías en estudios de imágenes en comparación con personas que no tienen diabetes.²⁻¹⁰

Estudios recientes han demostrado nuevos indicios acerca de la naturaleza y severidad de estas complicaciones cerebrales que ayudan a explicar el por qué algunos pacientes con diabetes tienen una morbilidad neurocognitiva clínicamente relevante mientras otra proporción no son afectados.² Dentro de los factores en la afectación cerebral se encuentran la edad del paciente, el tipo de diabetes, su tratamiento, y las comorbilidades relacionadas como la hipertensión la misma que también constituye un factor de riesgo para la demencia en la población general por lo que debe ser considerada al analizar la relación entre diabetes y cognición.³ Por otra parte, la relación entre la diabetes mellitus y cambios en la función cognitiva puede ser evaluada por métodos de medición global o por un selecto número de pruebas cognitivas individuales.³ como es el Addenbrooke que tiene una sensibilidad del 92% y especificidad del 96.2% y que ha sido validado al español por Sarasola et al.¹¹ En lo que respecta a estudios de imágenes cerebrales en sujetos con diabetes mellitus tipo 2 entre los 60 y 65 años, se ha demostrado que la atrofia cortical y subcortical cerebral es más pronunciada, los infartos lacunares son más comunes y regiones hiperintensas de sustancia blanca están incrementadas. El objetivo es demostrar si efectivamente existe una diferencia en las pruebas de función cognitiva entre los pacientes diabéticos y no diabéticos entre 45 y 65 años¹² y correlacionar estos defectos cognitivos con estudios de resonancia magnética nuclear.

Tabla 1. Características demográficas y clínicas de los pacientes del estudio, con y sin diabetes. Consulta Externa de Endocrinología del Hospital Teodoro Maldonado Carbo. Septiembre-Diciembre 2008			
Variables	Diabéticos	No Diabéticos	P
Género †			0.019
Masculino	22 (53.6)	22 (8.14)	
Femenino	19 (46.3)	5 (18.5)	
Edad (años)*			0.03
Mediana	60	54	
Percentil 25	53	49	
Percentil 75	62	58	
Escolaridad (años)*			0.15
Mediana	12	12	
Percentil 25	8	12	
Percentil 75	13	17	
Evolucion Enf. (años)*		NA	NA
Mediana	10		
Percentil 25	7		
Percentil 75	17		
Glicemia (mg/dL)*		NA	NA
Mediana	160		
Percentil 25	111		
Percentil 75	240		
Normoglicémico(%)¶	10 (14.7)		
Glicemia alterada(%)§	31 (45.6)		
Hb Glicosilada (%)*		NA	NA
Mediana	8		
Percentil 25	6		
Percentil 75	9		
Normal(%)¥	18 (26.5)		
Alterada(%)£	23 (33.8)		
Tratamiento (%)*		NA	0.00
Sin tratamiento	5 (12.2)		
Hipoglicem orales	6 (14.6)		
Insulina	30 (73.2)		

† paramétrica

* no paramétrica

NA no aplicable

¶ ≤ 110 mg/dl

§ ≥ 110 mg/dl

¥ ≤ 7%

£ ≥ 7%

** no significante por tener valores menores a 5

Tabla 2. Puntajes de las pruebas cognitivas: ACE y CASI en pacientes con y sin Diabetes Mellitus de la Consulta Externa de Endocrinología del Hospital Teodoro Maldonado Carbo. Septiembre-Diciembre 2008			
Pruebas Cognitivas	Diabéticos N=41	No Diabéticos N=27	P
CASI			0.12
Mediana	91.5	92.5	
Percentil 25	85	89	
Percentil 75	95	97	
ACE			0.56
Media	88.8	90.1	
Desviación Estándar	6.2	5.4	

†paramétrica
*no paramétrica

Tabla 3. Diferencia de los cuestionarios en relación con el Tratamiento de los pacientes diabéticos de la Consulta Externa de Endocrinología del Hospital Teodoro Maldonado Carbo. Septiembre-Diciembre 2008.						
VARIABLES	Mediana	Percentil 25	Percentil 75	Mediana	Percentil 25	Percentil 75
Sin Tratamiento	89,00	83,50	94,00	87,00	77,00	93,00
Hipoglicemiantes Orales	96,25	93,00	97,50	97,50	92,00	97,00
Insulina	88,75	84,00	94,00	88,50	84,00	93,00

*Cognitive ability screening instrument
**Addenbrooke

Materiales y métodos.

Este es un estudio transversal, donde los criterios de inclusión fueron pacientes con historia de más de 5 años de diabetes mellitus tipo 2, con edad comprendida entre 45 y 65 años que asistieron a la Consulta Externa del Servicio de Endocrinología del Hospital Teodoro Maldonado Carbo de Guayaquil entre el 1 Septiembre hasta el 31 Diciembre del 2008. Se excluyeron a aquellos con diabetes tipo 1, menos de 5 años de diabetes tipo 2, edades fuera del rango de inclusión, con antecedentes de evento cerebrovascular, demencia y otra enfermedad que les impida realizar los test (ciegos, sordos, mudos, etc.), y quienes no tenían historia clínica, ni firmaran el consentimiento informado.

Se desarrolló el protocolo, hojas de recolección de datos, capacitación del personal y proceso administrativo, hasta 31 de Julio 2008. La recolección y manejo de datos se llevó a cabo entre el 1 Septiembre al 31 de diciembre del 2008. El médico tratante del Servicio de Endocrinología informaba al paciente del protocolo y le preguntaba si deseaba colaborar, de tener una respuesta afirmativa, firmaban el consentimiento informado y se les realizaba los test Addenbrooke y Cognivite Ability Screening Instrument (CASI), también se preguntaron los datos demográficos y antecedentes patológicos personales, los mismos que fueron corroborados en su carpeta clínica; la tabulación y limpieza de los datos se realizaron acorde la recolección de los mismos; llevándose a cabo el reclutamiento. El análisis estadístico se lo realizó a partir del 1 de enero del 2009.

Las variables del estudio fueron

Variable predictora: Diabetes mellitus tipo 2 por más de 5 años, reportado en la historia clínica. Variable resultante: Addenbrooke's cognitive examination (ACE), batería breve de 15 a 20 minutos de duración cuyo punto de corte es de 82 para el diagnóstico de demencia, y que valora la orientación, atención, memoria,

fluencia verbal, lenguaje y habilidades visuoespaciales¹³ y Cognitive Ability Screening Instrument (CASI) para medición del estado cognitivo que consiste en un cuestionario que evalúa nueve funciones cognitivas: memoria a largo y corto plazo, atención, concentración, orientación, construcción visual, abstracción y juicio, fluidez verbal y lenguaje, con un punto de corte de 74 y que se lo realiza en un tiempo entre 8 a 10 minutos.¹⁴⁻¹⁵ Si el paciente obtuviera una puntuación por debajo del punto de corte se procedería a realizar un estudio de imágenes (Resonancia Magnética Nuclear) con la finalidad de evidenciar alteraciones en sustancia blanca compatibles con el deterioro cognitivo.

Variables confusoras: Incluye Factores demográficos como edad, género, raza, nivel de escolaridad (entrevista e historia clínica). Comorbilidades asociadas como antecedente personal de hipertensión arterial, entrevista e historia clínica. Condiciones específicas de la Diabetes y tratamiento como el tiempo de evolución, niveles de glicemia (valor normal menor a 110 mg/dl),¹⁶ niveles de HbA1c de los últimos cuatro meses (historia clínica, valor normal menor a 7%),¹⁷ complicaciones macro y microvasculares (pie diabético, neuropatía diabética, y microalbuminuria respectivamente constatado en historia clínica), empleo de insulina y/o antidiabéticos orales (historia clínica).

Para el tamaño de la muestra, se asumió una DS de 4.02, posterior a realizar una prueba en un grupo de estudiantes de la Universidad Católica Facultad de Ciencias Médicas, y una diferencia de grupos de 3 puntos conclusión a la que llegó el Staff de Endocrinología del Hospital Teodoro Maldonado Carbo; calculándose que se necesitaba aproximadamente 68 pacientes.

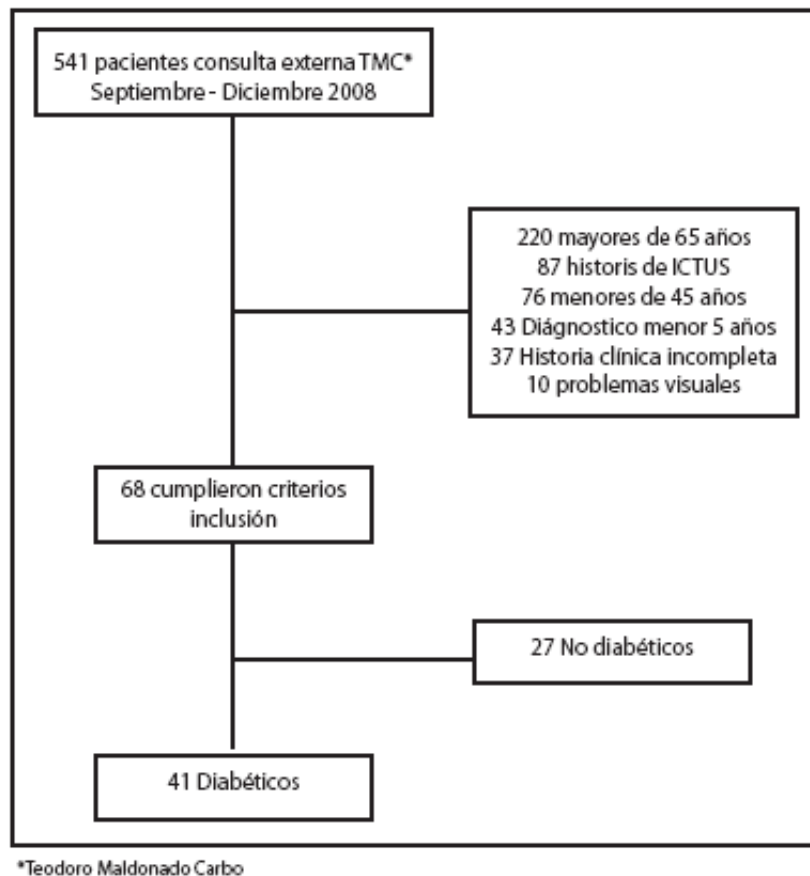


Figura 1. Flujograma de la población del estudio de la Consulta Externa de Endocrinología del Hospital Teodoro Maldonado Carbo. Septiembre - Diciembre 2008

Enfoque analítico

Se realizó la Prueba t de Student-Fisher para las variables paramétricas y la prueba de Mann Whitney U para las no paramétricas entre pacientes con y sin DM2, entre hombres y mujeres, según tengan o no hipertensión y alteraciones micro y macrovasculares, y si tenían o no alterado el nivel de Hb1c. La edad, escolaridad, niveles de Hb1c, valor de glicemia y los resultados del ACE y CASI se analizaron mediante correlación de Pearson. Se dividió a los pacientes diabéticos en tres grupos, el primero sin tratamiento, segundo con hipoglicemiantes orales y por último con insulina con o sin hipoglicemiantes orales; analizados posteriormente con ANOVA.

Resultados

Características demográficas y clínicas

Un total de 68 pacientes, de 45 a 65 años de edad, que asistieron a la consulta externa del Servicio de Endocrinología del Hospital Teodoro Maldonado Carbo de Guayaquil, entre Septiembre y Diciembre del 2008, participaron en este estudio. La figura 1 muestra el diagrama de flujo de la población en estudio y la tabla 1 las características demográficas y clínicas de la población diabética y no diabética.

No se encontró diferencia significativa ($p < 0.05$) salvo en el género y en la edad, donde hubo más participantes varones y de mayor edad en la población diabética. Un hecho de acotar es la presencia de valores alterados de glicemia y hemoglobina glicosilada (45.6%; 33.8% respectivamente) en la población diabética, y la mayoría se encontraba bajo tratamiento insulínico (73.2 %).

Diabetes mellitus y pruebas cognitivas

La tabla 2 muestra los resultados de las pruebas cognitivas que se llevó a cabo en ambas poblaciones, comparándose con los pacientes no diabéticos. Se puede observar que los diabéticos presentaron una puntuación inferior, sin embargo no es significativa lo cual obedece al tamaño reducido de la muestra. Se realizaron pruebas de correlación de Pearson entre las pruebas cognitivas y las variables de los pacientes diabéticos, hallándose correlación entre CASI - ACE y la edad de los pacientes (- 0,130 ; -0,333 respectivamente) lo que implica que a mayor edad, menor puntaje en las pruebas cognitivas; entre el ACE-CASI y escolaridad (0,578; 0,379 respectivamente) lo que refleja que mientras mayor sea el nivel de educación mayor será el puntaje de las pruebas; entre ACE – CASI (0,702) existió correlación positiva al igual que entre la glicemia con la hemoglobina glicosilada (0,609) ; correlación significativa al nivel de 0.01 figura 2 y 3.

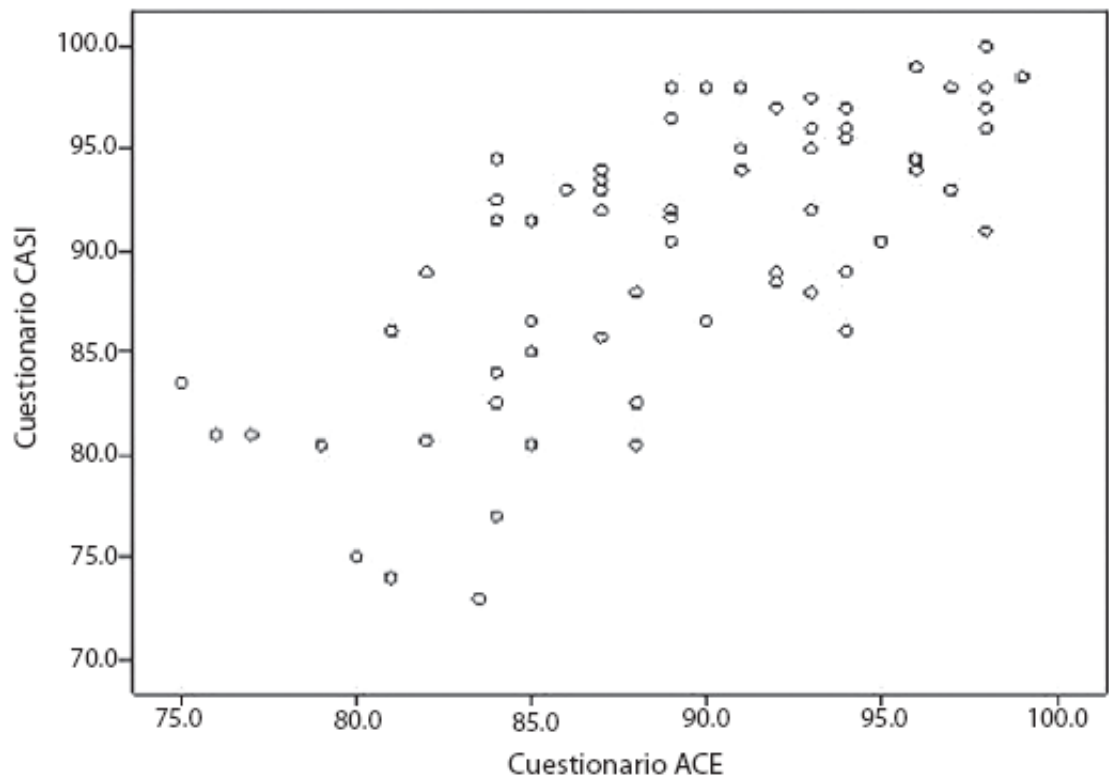
Por otro lado se estudió si existe o no diferencia entre los puntajes de las pruebas cognitivas de los pacientes diabéticos en relación con el tratamiento, observándose un puntaje inferior en el grupo de pacientes que utiliza insulina (CASI $p = 0,061$; ACE $p=0,06$) tabla 3; lo mismo se realizó entre las complicaciones y los puntajes sin obtener valor significativo.

Discusión

En el presente estudio, se examinó el efecto que tiene la diabetes mellitus tipo 2 sobre el nivel cognitivo en adultos jóvenes a través de las pruebas Addenbrooke y el Cognitive Ability Screening Instrument.

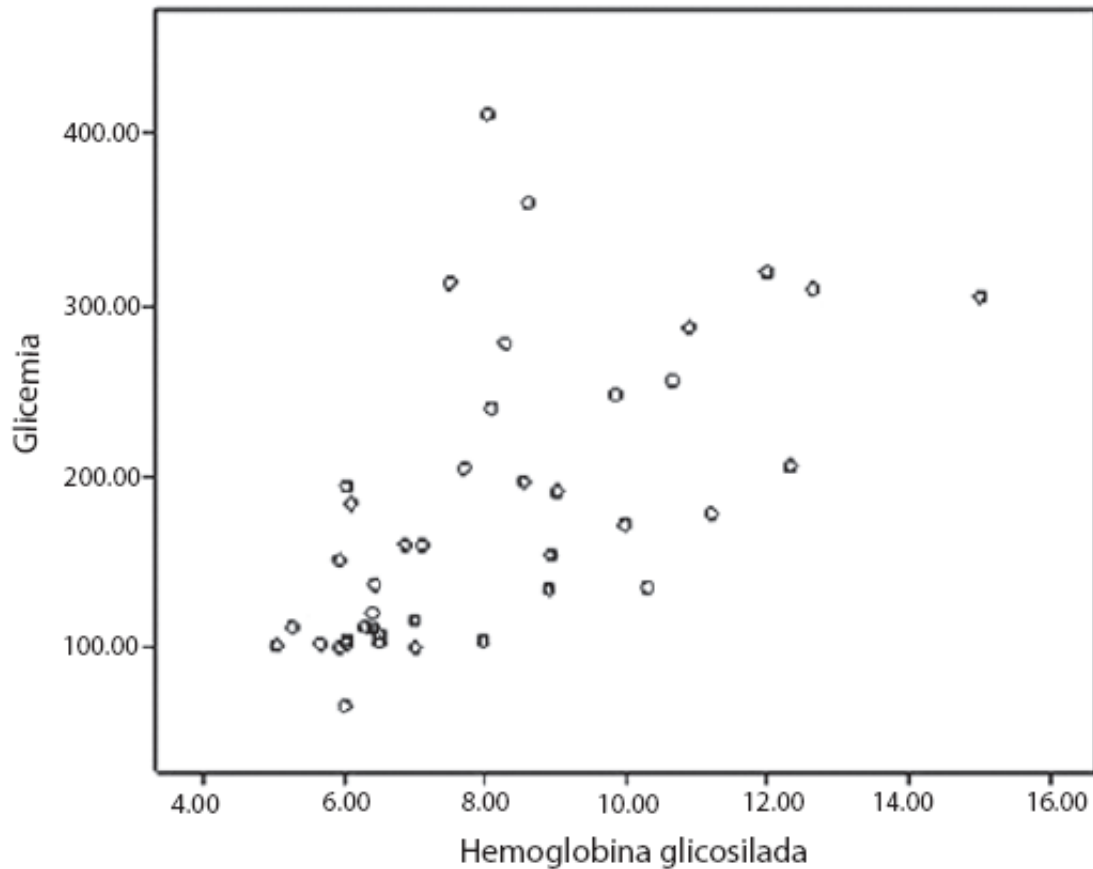
Se conoce que la diabetes es una enfermedad sistémica que afecta a múltiples órganos y puede originar la disfunción de los mismos; los resultados indican que hay una diferencia de puntajes entre las pruebas cognitivas de los pacientes diabéticos y no diabéticos, aunque la misma no es significativa, concordando con otros estudios en donde el impacto neurológico ha sido establecido, poniendo a la diabetes como un factor de riesgo de demencia.^{1-10,18-20}

También se encontró que existe relación entre las pruebas cognitivas y la edad, lo que refleja que a una mayor edad los puntajes van a ir disminuyendo, es por eso que en este estudio se seleccionó una población de adultos jóvenes para así descartar la influencia de esta variable, mostrando que la población diabética tiene un deterioro cognitivo prematuro, en comparación a la población general. Son pocos los trabajos desarrollados que consideran este factor;¹⁸⁻²⁰ además se demuestra que la escolaridad tiene un papel importante en los puntajes, sobre todo con respecto al CASI,^{10,13,14} y que es de gran importancia al momento de llevar a cabo las pruebas.



* Cognitive ability screening instrument
 ** Addenbrooke

Figura 2. Correlación entre las pruebas cognitivas CASI* y ACE* de los pacientes diabéticos de la Consulta Externa de Endocrinología del Hospital Teodoro Maldonado Carbo. Septiembre – Diciembre 2008



Bibliografía

1. WHO. The World Health Report 1998; 91; King g H; Diabetes Care 1998; (21): 1414-14311.
2. Biessels G., Deary I., Ryan C. Cognition and Diabetes: a lifespan perspective. *Lancet Neurol.* 2008; (7): 184–90.
3. Arvanitakis Z., Wilson R., Bienias J., Evans D., Bennett D., Diabetes Mellitus and risk of Alzheimer Disease and decline in cognitive function. *Arch Neurol.* 2004; (61): 661-666.
4. Powers R. The primary care guides to understanding the role of diabetes as a risk for cognitive loss or dementia in adults. *Bureau of geriatric Psychiatry,* 2006; (6): 1-07.
5. Biessels G., Staekenborg S., Brunner E., Brayne C., Scheltens P. Risk of dementia in diabetes mellitus: a systematic review. *Lancet Neurol.* 2006; (5): 64–74.
6. Vermeer S., Longstreth V., Koudstaal P. Silent brain infarcts: a systematic review. *Lancet Neurol* 2007; (6): 611–19.
7. Geroldi C., Frisoni G, Paolisso G., Bandinelli S., Lamponi M., Abbatecola A., et al. Insulin Resistance in Cognitive Impairment. *Arch Neurol.* 2005; (62): 1067-1072.
8. Prins N., Dijk E., Heijer T., Vermeer S., Koudstaal P., Oudkerk M., et al. Cerebral White Matter Lesions and the Risk of Dementia. *Arch Neurol.* 2004; (61):1531-1534.
9. The Diabetes Control and Complications Trial/ Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications (DCCT/EDIC) Study Research Group. Long-Term Effect of Diabetes and Its Treatment on Cognitive Function. *N Engl J Med* 2007; (356):1842- 52.
10. Araki Y., Nomura M., Tanaka H., Yamamoto T., Tsukaguchi I., Nakamura H., MRI of the brain in diabetes mellitus. *Neuroradiology,* 1994; (36): 101- 103.
11. Sarasola D., Luján- Calcalgno M., Sabe L., Crivelli., Torralva T., Roca M., García A., El addenbrooke´s Cognitive Examination en español para el diagnóstico de demencia y para la diferenciación entre enfermedad de Alzheimer y demencia frontotemporal. *Rev Neurol* 2005; 41 (12): 717-721.
12. Young S, Mainous A, Carnemolla M. Hyperinsulinemia and cognitive decline in middle-aged cohort. *Diabetes Care* 2006; 29:2688–2693.
13. Nan-Tsing C, Bi-Fang L, Sigmund H, Ming-Chyi P. Educational Level Influences Regional Cerebral Blood Flow in patients with Alzheimer Disease. *Jour Nucle Med* 2004; 45: 1860-1863.
14. Valcour V, Kamal H,Curb D, Lanoie P. The Detection of dementia in the primary care eting. *Arch Intern Med.* 2000:160:2964-2968.
15. McCurry S , Edland S, Teri L, Kukull W, James D. McCormick W, Larson B. The cognitive abilities screening instrument (CASI): data from a cohort of 2524 cognitively intact elderly. *International Journal of Geriatric Psychiatry* 2004:14: 282-288.
16. The Expert Committee on the diagnosis and Clas sification of Diabetes Mellitus. Follow-up report on the diagnosis of diabetes mellitus. *Diabetes care.* 2003 (26):11.
17. Lu Gao, Fiona E Matthews, Lincoln A Sargeant, Carol Brayne and MRC CFAS. An investigation of the population impact of variation in HbA1c levels in older people in England and Wales: From a population based multi-centre longitudinal study. *BMC Public Health* 2008, 8:54.
18. Rostam M., Kerman I., Ti: Cognitive Function in Diabetes Mellitus Patient. *Am. J. Appl. Sci.* 2006, (1): 1682-1684.
19. Aberle I., Kliegel M., Zimprinch D. Cognitive Development in Young-old Type 2 Diabetes Patients: A longitudinal analysis from the “Interdisciplinary Longitudinal Study of Aging”. *Curr Psychol.* 2008, 27: 6-15.
20. Yeung S., Fischer A., Dixon R. Exploring effect of type 2 diabetes on cognitive functioning in older adults. *American Psychological Association.* 2009, (33): 1-9.
21. Verdelho A., Madureira S., Ferro J., Basile A., Chabriat H., Fazekas F., et al. Differential impact of cerebral White matter changes, diabetes, hypertension and stroke on cognitive performance among non disabled elderly. The LADIS study. *J Neural Neurosurg Psychiatry.* 2007, (78): 1325-1330
22. Roberts R., Geda Y., Knopman D., Pankratz S., Boeve B., Vella A., et al. Duration and severity of diabetes are associates with mild cognitive impairment. *Arch Neurol.* 2008, 65 (8): 1066-1073.
23. Perrino T., Mason C., Brown S., Spokane A., Szapocnik J. Longitudinal Relationships Between Cognitive Functioning and Depressive Symptoms Among Hispanic Older Adults. *Journal of Gerontology: psychological sciences.* 2008, (63): 309–317.
24. Lype T., Shaji S., Balakrishnan A., Charles D., Varghese A. Cognition in type 2 diabetes: Association with vascular risk factors, complications of diabetes and depression. *Ann Indian Acad Neurol.* 2009:12:25-7.
25. Muller M, van Raamt F, Visseren FLJ, Kalmijn S, Geerlings MI, Mali WPTM, van der Graaf Y: Metabolic Syndrome and Cognition in Patients with Manifest Atherosclerotic Disease: The SMART Study. *Neuroepidemiology* 2010;34:83-89.