



**TESIS DOCTORAL**

**DIABETES MELLITUS Y SU RELACIÓN  
CON DETERIORO COGNITIVO EN  
ATENCIÓN PRIMARIA**

**José Carlos Risco Solanilla**

**Biología Molecular y Celular, Biomedicina y Biotecnología**

**2017**



**TESIS DOCTORAL**

**DIABETES MELLITUS Y SU RELACIÓN  
CON DETERIORO COGNITIVO EN  
ATENCIÓN PRIMARIA**

**José Carlos Risco Solanilla**

**Biología Molecular y Celular, Biomedicina y Biotecnología**

**Conformidad de los Directores**

**Fdo.: Félix Suárez González**

**Fdo.: Francisco José Vaz Leal**

**2017**

*El doctorando Dr. José Carlos Risco Solanilla y los directores de tesis Dr. Félix Suarez González y Dr. Francisco Vaz Leal, garantizamos, al firmar esta tesis doctoral, que el trabajo ha sido realizado por el doctorando bajo la dirección de los directores de tesis y, hasta donde nuestro conocimiento alcanza, en la realización del trabajo se han respetado los derechos de otros autores al ser citados cuando se han utilizado sus resultados o publicaciones.*

## **AGRADECIMIENTOS**

A mi familia, por su apoyo incondicional en todo momento.

A Carolina Parra, por su apoyo e impulso constante para terminar este proyecto.

A mi tutora profesional, Amparo Botejara, por estar siempre disponible fuese la hora que fuese y por sus consejos que siempre han labrado mi trayectoria.

A mis compañeros, especialmente a Diego Murillo, por su interés en el desarrollo de este trabajo.

A mis directores de tesis, por sus aportaciones y sus visiones críticas, que han ido mucho más allá de lo que se espera de su papel de directores.

Al doctor Javier Sánchez Vega, por su ayuda y aportaciones desde un inicio, de forma no interesada, que han hecho que este trabajo se realice correctamente.

A don José Hernández San Millán, por su gran labor a la hora de realizar una correcta maquetación de este trabajo.

***“EL EXITO COMIENZA EN LA VOLUNTAD”***

Rudyard Kipling



# ÍNDICE

1. Introducción.....	10
2. Revisión bibliográfica.....	13
2.1. Historia del deterioro cognitivo o demencia.....	14
2.2. Definición de demencia.....	20
2.3. Criterios diagnósticos de demencia.....	21
2.3.1. Criterios diagnósticos demencia de DSM-IV (69,72).....	22
2.3.2. Criterios diagnósticos demencia de la DSM-5.....	22
2.4. Criterios diagnósticos de Demencia: CIE-10 (72).....	25
2.5. Deterioro cognitivo leve y conversión a demencia.....	26
2.6. Epidemiología del deterioro cognitivo y/o demencia.....	30
2.7. Factores relacionados con el deterioro cognitivo y/o demencia:.....	32
2.8. Fármacos asociados al deterioro cognitivo.....	34
2.8.1. Tratamiento sintomático.....	34
2.8.2. Tratamiento de los trastornos de conducta.....	37
2.8.3. Intervención no farmacológico.....	42
2.9. Historia de la diabetes.....	43
2.9.1. Antigüedad.....	43
2.9.2. Medicina oriental y arábica.....	43
2.9.3. Renacimiento y siglo XVII.....	43
2.9.4. Siglo XIX.....	44
2.9.5. Descubrimiento de la insulina.....	45
2.9.6. La estructura de la insulina.....	45
2.10. Definición y tipos de diabetes.....	46
2.11. Criterios diagnósticos de la diabetes mellitus.....	50
2.12. Complicaciones de la diabetes mellitus.....	52
2.12.1. Complicaciones agudas.....	52
2.12.2. Complicaciones crónicas.....	57
2.13. Epidemiología de la diabetes.....	59
3. Objetivos e hipótesis.....	61
3.1. Objetivo general.....	62
3.2. Objetivos específicos.....	62
4. Material y métodos.....	65
4.1. Diseño del estudio.....	65
4.2. Población.....	66
4.2.1. Participantes.....	67
4.2.2. Criterios de inclusión.....	68
4.2.3. Criterios de exclusión.....	69
4.3. Variables.....	70
4.4. Sesgos/Limitaciones.....	77
4.5. Fuentes de datos.....	78
4.6. Estudio estadístico.....	79
5. Resultados.....	88
5.1. Características de la población estudiada.....	90
5.2. Características clínicas de los pacientes con deterioro cognitivo.....	92
5.3. Relación entre características clínicas y el deterioro cognitivo:.....	100
5.4. Control metabólico de los pacientes diabéticos y su influencia en.....	101
5.5. Relación evolutiva del deterioro cognitivo con la diabetes mellitus.....	102

5.6. Relación de las variables clínicas con los diferentes tipos de ... ..	105
5.7. Relación paciente del estudio con trastorno psiquiátrico.....	109
5.8. Repercusión social de los pacientes con deterioro cognitivo .....	112
5.9. Influencia del tratamiento farmacológico en el deterioro cognitivo con ... ..	117
6. Discusión .....	119
7. Resumen.....	134
8. Conclusiones.....	139
9. Bibliografía .....	142
10. Abreviaturas.....	156
11. Anexo.....	160



# Índice de tablas

Tabla 1. Distribución de los casos por género y grupos edad.....	90
Tabla 2. Distribución nivel de estudios por género. ....	91
Tabla 3. Tipos deterioro cognitivo y edad media.....	93
Tabla 4. Características clínicas de la población distribuida por sexo. ....	93
Tabla 5. Relación tipo DC con IMC.....	96
Tabla 6. IMC por grupo de Edad.....	97
Tabla 7. Frecuencia de diabetes mellitus, hipertensión arterial y dislipemia. ....	100
Tabla 8. Descriptivos HbA1c y mini-mental test de la población estudiada con DC.....	101
Tabla 9. Relación HbA1c y mini-mental test inicial y final respectivamente en ...	102
Tabla 10. Relación de la edad, años evolución DC y años evolución DM.....	103
Tabla 11. Relación media años evolución DM con media años evolución DC.....	104
Tabla 12. Asociación diferentes tipos de deterioro cognitivo y pacientes con DM.....	105
Tabla 13. Asociación diferentes tipos de deterioro cognitivo y pacientes con hipertensión. ..	106
Tabla 14. Asociación diferentes tipos de deterioro cognitivo y pacientes con dislipemia.....	107
Tabla 15. Asociación diferentes tipos de deterioro cognitivo y sexo. ....	108
Tabla 16. Asociación tipo de deterioro cognitivo con trastorno psiquiátrico. ....	109
Tabla 17. Asociación diabetes mellitus con trastorno psiquiátrico.....	111
Tabla 18. Asociación puntuación mini-mental test con nivel dependencia.....	113
Tabla 19. Asociación puntuación GDS con nivel dependencia. ....	114
Tabla 20. Distribución dependencia por grupos de edad.....	115
Tabla 21. Relación tratamiento deterioro cognitivo con puntuación minimal test. ....	117

# Índice de figuras

Figura 1. Distribución de flujo de trabajo .....	89
Figura 2. Distribución de los diferentes tipos de deterioro cognitivo.....	92
Figura 3. Distribución IMC .....	95
Figura 4. Distribución IMC .....	96
Figura 5. Antecedentes tabaquismo .....	98
Figura 6. Nivel de estudios .....	99
Figura 7. Distribución por sexo .....	107
Figura 8. Relación tipo deterioro cognitivo con trastorno cognitivo .....	110
Figura 9. Relación diabetes mellitus con trastorno psiquiátrico .....	111
Figura 10. Nivel de dependencia .....	112
Figura 11. Relación puntuación GDS (escala de deterioro global) con nivel de dep .....	115

**1. INTRODUCCIÓN**

El incremento de la expectativa de vida de la población ha originado aumento en la frecuencia de enfermedades que aparecen en edades avanzadas. Es importante investigar el deterioro cognitivo (DC) dado su gran impacto en todos los niveles. No afecta sólo a la salud y al bienestar del paciente, sino que también está asociado a una pesada carga del cuidador, un aumento del uso de los servicios sanitarios y necesidades de cuidado a largo plazo, además de un gran consumo de los recursos sociales y personales (1).

La diabetes mellitus (DM) es una de las principales causas de muerte, constituyendo un poderoso factor de riesgo para las enfermedades cardiovasculares y conllevando un elevado coste sanitario (2, 3, 4-23).

Diversos estudios han mostrado una importante evidencia epidemiológica que relaciona la DM y el DC. Estos estudios cuentan con un gran número de participantes, de diferentes poblaciones y que llegan a conclusiones similares. La conclusión más frecuente es que parece existir una asociación entre DM y DC, proponiéndose varios mecanismos fisiopatológicos posibles para explicar dicha asociación. Del mismo modo, hay estudios que relacionan un empeoramiento del DC en pacientes con un peor control metabólico (2, 3).

Un estudio de esta relación, puede tener gran trascendencia clínica y pretende extraer conclusiones útiles, fundamentalmente en el ámbito de la Atención Primaria. Es obvio que la atención primaria es la puerta de entrada al sistema sanitario y no lo es menos el hecho de que en este nivel ha de tener lugar la detección de la mayor parte de los casos de trastornos cognitivos y de DM, así como el control metabólico evolutivo de dichos pacientes y de un tratamiento adecuado.

Hay revisiones que abordan el estudio de otros factores de riesgo cardiovascular en relación al DC, siendo la DM e hipertensión arterial (HTA) donde parece ser que la evidencia es más potente, además de otros factores de riesgo que podrían o no, confundir los resultados (edad, sexo, nivel intelectual...) (24, 25, 26-67).

Estas patologías se desarrollan durante años antes de hacerse notar los síntomas y deficiencias. En todas ellas, hay pacientes no diagnosticados y diagnosticados en etapas avanzadas de la enfermedad. Por lo tanto, los estudios epidemiológicos deben evaluar los factores modificables que actúan en las primeras etapas de la enfermedad. Identificar estos factores pondrá de manifiesto, probablemente, el gran potencial a la hora de reducir de forma eficaz la carga de esta enfermedad en décadas posteriores mediante esfuerzos de prevención primarios y secundarios.

**2. REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA**

## 2.1. Historia del deterioro cognitivo o demencia

Para entender la evolución del concepto de demencia es necesario separar la historia del término “demencia” de la historia del concepto de demencia como enfermedad. El origen del término mismo remonta a la Roma del siglo I a.C., pero durante siglos se usó con un sentido diferente al del concepto actual de demencia (68).

Por otro lado, la evolución del concepto de trastorno cognitivo también se inició en la misma época y lugar. A partir del siglo XVII, la descripción de la semiología de los trastornos cognitivos se hizo más precisa, se separaron los trastornos congénitos de los retrasos mentales y de los trastornos cognitivos adquiridos; se distinguieron los trastornos cognitivos de otras enfermedades mentales y se reconoció que el trastorno cognitivo se explica por un funcionamiento anómalo del sistema nervioso central (68).

Es sólo en el siglo XIX que el término “demencia” y el concepto de demencia confluyen, al comenzar a usarse la palabra demencia en el sentido que tiene en la literatura médica actual (68).

Desde finales del siglo XIX y durante el siglo XX ha existido un importante esfuerzo por describir las distintas enfermedades causantes de demencia. La primera distinción se realiza entre las demencias primarias y las secundarias. En las demencias secundarias se incluyen las demencias vesánicas (estados de deterioro que puede ser consecuencia de cualquier tipo de locura severa). El estudio neuropatológico con microscopía óptica de cerebros de pacientes con demencia asentó la hipótesis de que las demencias primarias eran causadas por degeneración del parénquima cerebral o por lesiones vasculares (arterioesclerosis). Hacia 1900 ya se habían individualizado la demencia senil, la arterioesclerótica, las demencias infecciosas, la demencia traumática y algunas de las subcorticales (por ejemplo, la enfermedad de Huntington). En 1907, se describió el caso de August D, paciente que presentó una demencia a los 51 años, y las lesiones neuropatológicas responsables de la misma (placas seniles y ovillos neurofibrilares) (Alois Alzheimer) (68). Estas mismas lesiones ya habían sido descritas previamente en pacientes con demencia senil. En tres artículos publicados entre 1892 y 1904, Pick describió los síntomas de las demencias frontotemporales (68).

El concepto actual de demencia se construyó a finales del siglo XIX y a principios del siglo XX bajo un paradigma cognitivo: las demencias consistirían sólo en trastornos irreversibles de las funciones intelectuales. Afortunadamente, en las dos últimas décadas se ha avanzado en la comprensión de los trastornos no cognitivos de las demencias. Ciertamente, este cambio de visión ayudará a una comprensión más integral de las demencias con sus diferentes facetas clínicas (68).



Entre las múltiples enfermedades que pueden cursar con demencia, se pueden considerar tres grandes categorías etiológicas (69):

1. Demencias degenerativas primarias
  - 1.1. Demencia tipo Alzheimer
  - 1.2. Otras enfermedades degenerativas primarias
2. Demencias secundarias
  - 2.1. Demencias vasculares
  - 2.2. Otras demencias secundarias
3. Demencias de etiología múltiple
  - 3.1. EA con enfermedad cerebrovascular asociada
  - 3.2. Otras demencias combinadas

A pesar de que habitualmente se puede aproximar al diagnóstico empleando los datos de la historia clínica y pruebas complementarias, en la mayoría de los casos es necesaria la confirmación mediante el estudio neuropatológico en la autopsia (69).

El término demencia senil se sigue utilizando, pero se englobaría en las demencias degenerativas. Según el Grupo de Estudio de Conducta y Demencias de la Sociedad Española de Neurología, “emplear el término demencia senil es erróneo, puesto que esta enfermedad puede afectar a personas de cualquier edad” (69, 70, 71).

Las causas más frecuentes de demencia son las siguientes (68, 69, 94):

- Enfermedades degenerativas:
  - Enfermedad de Alzheimer
  - Demencia con cuerpos de Lewy

- Enfermedad de Huntington
- Demencia frontotemporal
- Parálisis supranuclear progresiva
- Degeneración corticobasal
- Enfermedad de Parkinson
- Atrofias multisistémicas
- Heredoataxias
- Degeneraciones cerebrales focales
  
- Vasculares
  - Multiinfarto
  - Estado lacunar
  - Enfermedad de Binswanger
  - Angiopatías hereditarias
  - Vasculitis
  - Encefalopatía anóxica
  - Hemorragia cerebral
  
- Infecciosas
  - Complejo demencia-sida
  - Enfermedad de Creutzfeldt-Jakob
  - Neurolúes
  - Panencefalitis esclerosante subaguda
  - Encefalitis herpética
  - Enfermedad de Whipple

- Meningoencefalitis crónica
- Abscesos cerebrales
  
- Metabólicas
  - Hipo e hipertiroidismo
  - Hipo e hiperparatiroidismo
  - Insuficiencia hepática
  - Insuficiencia renal
  - Enfermedad de Wilson
  - Hipoglucemia crónica
  
- Carenciales
  - Déficit de vitamina B12
  - Déficit de folatos
  - Déficit de vitamina B1
  
- Tóxicas
  - Alcohol
  - Fármacos
  - Metales
  - Compuestos orgánicos
  
- Neoplasias
  - Tumores cerebrales primarios o metastásicos
  - Síndromes paraneoplásicos

- Meningitis carcinomatosa
- Traumáticas
  - Hematoma subdural crónico
  - Demencia postraumática
  - Demencia pugilística
  
- Desmielinizantes
  - Esclerosis múltiple
  
- Otras
  - Hidrocefalia normotensiva
  - Epilepsia
  - Sarcoidosis cerebral

## 2.2. Definición de demencia

La demencia es un síndrome clínico caracterizado por un déficit adquirido en más de un dominio cognitivo, que representa una pérdida respecto al nivel previo y que reduce de forma significativa la autonomía funcional. La demencia cursa frecuentemente con síntomas conductuales y psicológicos (SCPD), también denominados síntomas conductuales y emocionales o síntomas neuropsiquiátricos (69).

Los criterios diagnósticos de demencia del Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 4ª edición, texto revisado (DSM-IV-TR) y de la Clasificación Internacional de Enfermedades (CIE) 10ª edición (CIE-10) de la Organización Mundial de la Salud (OMS) incluyen como obligatoria la presencia de deterioro amnésico. Sin embargo, ciertas formas de demencia, como la degeneración lobular frontotemporal (DLFT), demencia con cuerpos de Lewy (DLB), demencia asociada a Parkinson (PDD) o demencia vascular (DV), pueden no tener una alteración grave de la memoria hasta fases avanzadas. Ello ha inducido a excluir la obligatoriedad de la amnesia para establecer el diagnóstico sindrómico de demencia. Así, en los criterios de la Sociedad Española de Neurología (SEN) este síntoma ya no figura como obligatorio. El deterioro cognitivo debe ser prolongado; por ejemplo, los criterios CIE-10 establecen de forma arbitraria una duración mínima de 6 meses. Aunque este plazo es útil para el diagnóstico diferencial de la demencia con el síndrome confusional agudo, en la práctica clínica habitual resulta excesivo, ya que impide calificar de demencia a los casos de evolución subaguda que alcanzan un intenso deterioro en pocas semanas o meses, como en la enfermedad de Creutzfeldt-Jakob (ECJ) (69).

### 2.3. Criterios diagnósticos de demencia

El desarrollo de los criterios diagnósticos de las enfermedades tiene como sustrato histórico y epistemológico los primeros trabajos taxonómicos del siglo XVIII, que se fundamentaron en la premisa de que el conocimiento puede ser organizado a través de la identificación de categorías generales. Así, el desarrollo de una nomenclatura para una parte de la realidad se convierte en sí mismo en un acto de clasificación de esa realidad (72).

La utilización del término demencia se remonta a los orígenes de la medicina. Inicialmente el concepto demencia era muy amplio, abarcaba prácticamente cualquier tipo de trastorno mental o conducta. Este sentido es el que podemos encontrar en las definiciones del término que se ofrece en el Diccionario de la Real Academia de la Lengua Española o en la Enciclopedia Larousse Universal (72).

En 1793, se reconoció la demencia senil como una entidad médica (Culen) (72), pero hubo que esperar hasta el siglo XIX para que el término demencia se utilizara para referirse de forma específica a una afectación cognitiva global y adquirida, diferenciada del retraso mental, delirio y procesos que cursan con alteración del pensamiento. El concepto clínico de demencia ha cambiado a lo largo de los años y una excelente perspectiva histórica ha sido recientemente perfilada por Martínez Lage (72). Según Paul Castaigne, "el término demencia aglomera nociones arrastradas desde hace años y sigue en busca de una significación más homogénea y precisa"; cada nueva definición ha ido aportando matices al concepto de demencia, sin agotarlo (72).

Todas estas aportaciones históricas han cristalizado en el consenso entre expertos para definir una serie de criterios diagnósticos de demencias. En la actualidad los criterios más utilizados son los correspondientes a la Clasificación Internacional de Enfermedades de la Organización Mundial de la Salud en su 10ª Revisión (CIE-10) y los elaborados por la American Psychiatric Association (DSM-IV y los ya publicados DSM-5); estos dos documentos no sólo contemplan los criterios operativos diagnósticos (69, 70, 72).

**2.3.1. Criterios diagnósticos demencia de DSM-IV (69,72)**

- a. Desarrollo de déficits cognitivos múltiples que se manifiestan por:
  - i. Alteración de la memoria (alteración de la capacidad de aprender nueva información o recordar información previamente aprendida).
  - ii. Una o más de las siguientes alteraciones cognitivas:
    1. Afasia
    2. Apraxia
    3. Agnosia
    4. Alteración de la función ejecutiva (capacidad para el pensamiento abstracto y para planificar, iniciar, secuenciar, monitorizar y detener un comportamiento complejo).
- b. Los defectos cognitivos han de ser lo suficientemente graves como para provocar un deterioro significativo de la actividad social o laboral y representa un déficit respecto al nivel previo de actividad.
- c. No se diagnostica demencia si estos síntomas se presentan exclusivamente durante un delirio (síndrome confusional agudo).

**2.3.2. Criterios diagnósticos demencia de la DSM-5 (Define demencia como trastorno neurocognitivo) (70)**

- a. Criterios diagnósticos para trastorno neurocognitivo menor
- i. Evidencia de un declive cognitivo modesto desde un nivel previo de mayor desempeño en uno o más de uno de los dominios cognitivos referidos:
    - 1. Preocupación del individuo, de un tercero informado o del facultativo con respecto a un declive modesto en las funciones cognitivas
    - 2. Declive en el desempeño neuropsicológico, implicando un desempeño en los test del rango de una a dos desviaciones estándares por debajo de lo esperado en la evaluación neuropsicológica reglada o ante una evaluación clínica equivalente
  - ii. Los déficits cognitivos son insuficientes para interferir con la independencia (p. ej., actividades instrumentales de la vida diaria, tareas complejas como manejo de medicación o de dinero), pudiendo ser preciso esforzarse más, utilizar estrategias compensatorias o hacer una acomodación para mantener la independencia
  - iii. Los déficits cognitivos no ocurren exclusivamente en el contexto de un delirium
  - iv. Los déficits cognitivos no son atribuibles de forma primaria a la presencia de otros trastornos mentales (p. ej., trastorno depresivo mayor, esquizofrenia)



- b. Criterios diagnósticos para el trastorno neurocognitivo mayor
- i. Evidencia de un declive cognitivo sustancial desde un nivel previo de mayor desempeño en uno o más de los dominios cognitivos referidos:
    - 1. Preocupación del individuo, de un tercero informado o del facultativo con respecto a un declive sustancial en las funciones cognitivas
    - 2. Declive en el desempeño neuropsicológico, implicando un desempeño en los test del rango de dos o más desviaciones estándares por debajo de lo esperado en la evaluación neuropsicológica reglada o ante una evaluación clínica equivalente
  - ii. Los déficits cognitivos son suficientes para interferir con la independencia (p. ej., requieren asistencia para las actividades instrumentales de la vida diaria, tareas complejas como manejo de medicación o dinero)
  - iii. Los déficits cognitivos no ocurren exclusivamente en el contexto de un delirium
  - iv. Los déficits cognitivos no son atribuibles de forma primaria a la presencia de otros trastornos mentales (p. ej., trastorno depresivo mayor, esquizofrenia)

## 2.4. Criterios diagnósticos de Demencia: CIE-10 (72)

- a. Deterioro de memoria
  - i. Alteración de la capacidad de registrar, almacenar y recuperar información nueva
  - ii. Pérdida de contenidos amnésicos relativos a la familia o al pasado
- b. Deterioro del pensamiento y del razonamiento
  - i. Reducción del flujo de ideas
  - ii. Deterioro en el proceso de almacenar información:
- c. Dificultad para prestar atención a más de un estímulo a la vez
- d. Dificultad para cambiar el foco de atención
  - i. Interferencia en la actividad cotidiana
  - ii. Conciencia clara. Posibilidad de superposición delirio/demencia
- e. Síntomas presentes al menos durante seis meses

## 2.5. Deterioro cognitivo leve y conversión a demencia

Dentro del concepto de deterioro cognitivo leve (DCL), se incluyen diferentes síndromes de deterioro cognitivo respecto a un estado previo pero que no es lo suficientemente intenso como para ser considerado demencia (69).

El DCL es un intento de identificar la Enfermedad Alzheimer (EA) en sus fases más precoces. Para ello dio especial relevancia al déficit de memoria. Sus criterios para la definición de DCL incluían que el paciente expresara quejas de memoria, que tuviera rendimientos bajos en los test de memoria (se generalizó como referencia el punto de una desviación estándar y media por debajo de lo esperado respecto a una población con la misma edad y nivel educativo), que tuviera una función cognitiva global normal, hiciera una vida autónoma sin repercusión del déficit de memoria en actividades de la vida diaria y no cumpliera criterios de demencia (69).

El desarrollo y el uso clínico del concepto de DCL exigió su clasificación para incluir el subtipo no amnésico, en que no habría alteración de la memoria y sí se afectarían otras funciones cognitivas (69). Para el European Alzheimer Disease Consortium, los criterios diagnósticos de DCL serían (69):

- Queja subjetiva de pérdida de memoria por parte del paciente o de un informante válido (familiar o conviviente)
- Evidencia objetiva de alteración cognitiva, o bien de memoria o bien de otro dominio
- Tiene que existir un cambio respecto a niveles previos y que este cambio dure al menos 6 meses

- Sin alteración significativa de las actividades de la vida diaria
- Se excluyen patologías que pudieran explicar el deterioro en la memoria, como el síndrome confusional agudo, la depresión o el retraso mental.
- No se cumplen los criterios diagnósticos de demencia. Esta última parte es la más complicada de determinar.

El grupo de estudio de Neurología de la Conducta y Demencias de la SEN defiende un concepto amplio de DCL que incluya la alteración en cualquier área cognitiva, de cualquier etiología, pero define a su vez el DCL que sería achacable a una EA cuando concurren determinados rasgos clínicos y marcadores diagnósticos (69).

Es clave el diagnóstico lo más temprano posible de un DCL, por la alta probabilidad de que se retrae de la primera manifestación de una enfermedad degenerativa y entraña por tanto un alto riesgo de progresión a una demencia (69).

Los criterios diagnósticos del DCL son eminentemente clínicos, y quizás no están lo suficientemente categorizados, pero son útiles para que el clínico dirija su atención a la identificación de una situación clínica que puede empeorar (69).

En función de si se afecta o no la memoria, el DCL se clasifica en amnésico y no amnésico (69). Según el número de funciones cognitivas afectadas, se clasifica en DCL de un solo dominio o de múltiples dominios (69).

Petersen et al. abogan por una clasificación en cuatro grupos: amnésicos con una única alteración cognitiva, amnésicos con múltiples alteraciones cognitivas, no-amnésicos con

una única alteración cognitiva y no-amnésicos con múltiples alteraciones cognitivas (69).

El DCL no tiene, dada la ausencia de una definición unánime, una epidemiología precisa (70). Las tasas de incidencia y prevalencia presentadas en la bibliografía, dependen en gran medida de los criterios diagnósticos utilizados en los estudios realizados y de la interpretación de éstos. La prevalencia oscila, según datos de un estudio poblacional transversal a gran escala en el Reino Unido, entre el 2,5 y el 41% (69).

La utilidad principal del diagnóstico del DCL es identificar población con mayor riesgo de padecer enfermedad de Alzheimer en fase de predemencia (EA prodrómica). Este grupo de población se convertirá a demencia en el 10 a 15% anual (69).

Algunas variables sugestivas de mayor riesgo son: edad, número de áreas neuropsicológicas alteradas, déficit en la codificación y el almacenamiento de la memoria, alteración incipiente de las actividades de la vida diaria, atrofia hipocámpica en la resonancia magnética, hipometabolismo cortical en la PET o hipoperfusión focal en la SPECT, depósito de marcadores de amiloide en SPECT, disminución de la proteína A-42 y/o elevación de la proteína tau en el líquido cefalorraquídeo o la presencia del alelo APOE (69).

Se pueden usar diversos marcadores biológicos y de neuroimagen para ayudar a predecir la progresión del DCL a demencia en un contexto de investigación, pero no se puede recomendar aún para su uso en la práctica clínica habitual (69).

La evolución natural cognitiva de los tres tipos principales de demencia (EA, DV y DLB), medida con un test sencillo de cribado como el MMSE, muestra una tasa de deterioro

similar, próxima a los 3-4 puntos anuales (69). La evolución de las demencias secundarias dependerá de la causa y de la rapidez de instauración del tratamiento si lo hubiera (69). Existen diferentes escalas para medir el curso evolutivo de las demencias y que se emplean para el seguimiento clínico y para la evaluación de la respuesta terapéutica en ensayos clínicos (69).

## 2.6. Epidemiología del deterioro cognitivo y/o demencia

El número de pacientes con demencia es una buena medida del impacto económico que tiene el síndrome demencial en los sistemas de salud, lo que resulta de importancia a la hora de planificar recursos (82-88).

Existen múltiples estudios sobre la prevalencia de las demencias, con resultados dispares. Esto es así, en parte, por factores epidemiológicos como el tamaño de las muestras, el tipo de población objeto de estudio, el método de recogida de datos y la utilización de diferentes criterios diagnósticos (82-88).

Se ha estimado que en el año 2000, el número de personas con demencia en el mundo era de 25.5 millones, aproximadamente el 0,4% de la población mundial, de los cuales 15.7 millones eran mujeres. Las previsiones de las Naciones Unidas indican un incremento considerable en el número de individuos afectados, 61 millones en el 2030 y 114 millones en el 2050, de los cuales 41 y 84 millones respectivamente se encuentran en las regiones menos desarrolladas (82-88).

A nivel europeo el estudio EURODEM (investigación epidemiológica multicéntrica de demencias) ha recogido datos epidemiológicos de diferentes países, aportando información de gran interés. Los resultados publicados a partir de 1999 arrojan importantes datos de la frecuencia e impacto de enfermedades neuropsiquiátricas en ancianos europeos. En relación con las demencias estimó que aproximadamente 3.286.000 personas en la UE la padecen y que surgen 824.000 casos nuevos por año (89).

Un estudio realizado en siete países europeos con seguimiento de 42.996 personas, 835 con diagnóstico de demencia de moderada a severa, de las cuales el 60-70 % correspondieron a EA y el 15-20% demencia vascular, se observó que la incidencia aumentaba con la edad, produciéndose un aumento mayor en individuos con edades superiores a los 80 años y en las mujeres (90).

Una revisión publicada en la American Academy of Neurology en el año 2000, que recogía los datos de once estudios de cohortes de prevalencia de la demencia en Europa obtuvo que de una muestra global de 2346 casos de individuos mayores de 65 años la prevalencia de demencia era de 6.4%, siendo de 1,6% para el grupo de edades comprendidas entre los 65 - 69 años y 28,5% para los mayores de 90 años. Por subtipos el 53.7% de los casos correspondieron a EA y el 15.8% a Demencia Vascular. Se observó que la prevalencia prácticamente se duplicaba cada 5 años y era mayor en mujeres que en hombres (91).

En España catorce estudios valoraron la prevalencia de la enfermedad en población mayor de 64 años, se observó que entre 1990 y 1995 esta aumentó en un 13%, en un 10,5% hasta el año 2000 y en los últimos 5 años un 3%. López-Pousa deduce de estos datos que el número de casos probables de demencia es 635.975, de ellos 305.268 serían tipo EA, 138.643 demencias vasculares, 163.445 demencias mixtas y 28.619 demencias secundarias (92).



## **2.7. Factores relacionados con el deterioro cognitivo y/o demencia:**

Los factores de riesgo de las demencias se pueden dividir en no modificables y potencialmente modificables según la literatura leída. Sin embargo, hay que tener en cuenta que no existen estudios prospectivos con seguimiento prolongado que demuestren que la modificación de ciertos factores de riesgo pueda reducir la incidencia de demencia. También es importante recordar que el hallazgo de una asociación epidemiológica entre una variable clínica o sociodemográfica y un riesgo mayor o menor de demencia no implica una relación causal, y que en ausencia de estudios bien diseñados no podemos afirmar que una actuación sobre dicha variable modifique el riesgo de demencia (25-67).

### Factores de riesgo no modificables

- Edad
- Sexo femenino
- Factores genéticos

### Factores potencialmente modificables

- Hipertensión
- Hipercolesterolemia
- Diabetes mellitus
- Otros factores biológicos:
  - Hipertiroidismo
  - Depresión
  - Estilos de vida: Tabaquismo; Dieta alta en grasa y pobre en omega-3; Actividad física; Consumo de alcohol; Consumo de café; Peso corporal

- Traumatismo craneoencefálico
- Factores sociodemográficos
- Nivel de escolarización

## 2.8. Fármacos asociados al deterioro cognitivo

En la atención del paciente con demencia es importante el tratamiento farmacológico de los síntomas cognitivos y conductuales, la educación y el soporte de los cuidados, así como el tratamiento de las complicaciones (94, 95).

### 2.8.1. Tratamiento sintomático

Los principales correlatos patológicos del deterioro cognitivo en la EA son el número de células piramidales corticales, la densidad sináptica cortical, el número de lesiones neurofibrilares y los niveles de acetilcolinesterasa cortical. Esto último es un indicador de en qué medida el defecto colinérgico es responsable del deterioro mental, y la intervención sobre él puede dar lugar a beneficios terapéuticos. Aunque los defectos colinérgicos no son los únicos trastornos de la neurotransmisión, sí son los más intensos y los que tienen más importancia fisiopatológica. El tratamiento colinérgico incluye diversas posibilidades, como son aumentar la cantidad del precursor, inhibir la colinesterasa, estimulación directa del receptor colinérgico y estimulación indirecta colinérgica. Desafortunadamente la mayoría de esas opciones han sido descartadas por sus efectos tóxicos (94, 95).

El único grupo con desarrollo importante es el de los inhibidores de acetilcolinesterasa (94, 95).

El donepezilo es un inhibidor selectivo y reversible de la acetilcolinesterasa. Posee una vida plasmática larga, ofrece la ventaja de disminuir los efectos periféricos y poder ser administrado una vez al día. Esta condición debe ser tenida en cuenta en caso de intervención quirúrgica, pues el período de lavado es muy largo. El tratamiento se inicia con 5 mg/día, administrados antes de acostarse, incrementando la dosis a 10 mg/día

después de seis-ocho semanas. Sus efectos adversos se sitúan entre el 10-20% e incluyen náuseas, vómitos, diarrea e insomnio. En diversos estudios se observa un descenso del 4,1% en la puntuación de la ADAS-Cog (94, 95).

La rivastigmina es un inhibidor relativamente selectivo, pseudoirreversible de la acetilcolinesterasa con una vida media plasmática de unas 10 horas. Este fármaco ha demostrado una relativa selectividad por el subtipo de acetilcolinesterasa G1 que se encuentra presente en altas concentraciones en el cerebro de pacientes con enfermedad de Alzheimer. Este fármaco se administra dos veces al día, comenzando por una dosis creciente de 3 mg/día durante seis-ocho semanas que se continúa con dosis de 6, 9 y 12 mg/día. En diversos estudios se ha encontrado un descenso del 5,4% en la puntuación del ADAS-Cog con las dosis más altas del fármaco (94, 95).

La galantamina es un inhibidor selectivo y competitivo de acetilcolinesterasa. Otra acción farmacológica es su modulación alostérica de receptores nicotínicos, aumentando la transmisión colinérgica por estimulación presináptica. El fármaco se debe administrar cada 12 horas. La dosis efectiva es de 16-24 mg/día, comenzando con la dosis de 8 mg/día y aumentando la dosis cada mes. Recientemente se ha publicado la utilidad de galantamina en el tratamiento de la demencia vascular y de pacientes con deterioro cognitivo y enfermedad cerebrovascular (94, 95).

El manejo práctico de los fármacos anticolinesterásicos se puede plantear en cuatro fases (94, 95):

- a) Iniciación: se debe establecer diagnóstico de EA y estadio evolutivo leve-moderado. Se valora la situación cognitiva basal con una herramienta sencilla y

fiable. Se recogen fármacos con acción anticolinérgica que puedan interferir en la función.

b) Titulación: se debe ir incrementando la dosis hasta alcanzar la máxima tolerable, si esta es demasiado baja se debe probar con otro fármaco.

c) Monitorización: se debe comprobar la actuación del fármaco sobre la función cognitiva, la impresión del cuidador, los trastornos conductuales, la calidad de vida, así como la impresión general o global.

d) Supresión: cuando el grado de la demencia es muy severa o no existen expectativas terapéuticas razonables se debe suspender definitivamente el tratamiento.

Debemos recordar que si el paciente va a ser sometido a una intervención quirúrgica debe suspenderse temporalmente (94, 95).

En contraste con los fármacos colinérgicos, la memantina actúa en el sistema glutamatérgico, el neurotransmisor excitotóxico más importante en el cerebro. La memantina es un antagonista específico de los receptores voltaje dependientes NMDA, con afinidad y no competitivo. Sus características de ligazón al receptor NMDA son muy similares a las del magnesio, que es el bloqueante fisiológico del canal catiónico. El tratamiento con memantina produce una mejoría significativa en las capacidades funcionales en pacientes con demencia severa y esta mejoría es de relevancia clínica; además, estos efectos se encuentran en otros tipos de demencias. La dosis utilizada de memantina es de 10 mg/día vía oral y suele ser bien tolerado (94, 95).

### 2.8.2. Tratamiento de los trastornos de conducta

Los trastornos de conducta de la demencia constituyen la más dolorosa realidad palpable a la que se enfrentan pacientes, familiares y profesionales sanitarios. Dada la larga evolución de esta enfermedad, y el relativamente rápido deterioro que produce, el manejo de los síntomas conductuales cobra tanta importancia o más, en el momento actual, que confiar en el beneficio potencial del tratamiento de los síntomas cognitivos. En el momento de utilizar fármacos para el tratamiento y control de los síntomas conductuales se deben plantear las siguientes preguntas: ¿justifica el síntoma el tratamiento farmacológico?, ¿existen riesgos?, ¿es un síntoma que responde al tratamiento farmacológico?, ¿qué grupo de fármacos es el más adecuado para el tratamiento de ese síntoma concreto?, ¿cuáles son los efectos adversos potenciales y predecibles?, ¿cuánto tiempo debe mantenerse el tratamiento? (94, 95)

Entre los distintos grupos farmacológicos utilizados para el tratamiento de la sintomatología psicológica y conductual se encuentran los antipsicóticos, ansiolíticos, antidepresivos y antiepilépticos. Los ancianos, en general, y, en particular, los afectados de demencia presentan una peor tolerancia y son más vulnerables a los efectos secundarios (94, 95).

#### 2.8.2.1. Antipsicóticos

1. Antipsicóticos típicos (primera generación) Los antipsicóticos son los únicos que han demostrado eficacia en el control de los síntomas psicóticos. También ha demostrado utilidad, aunque en menor medida, en el control de la agitación y de otros síntomas conductuales. El uso de antipsicóticos típicos o convencionales está disminuyendo en la práctica clínica debido a una mayor tendencia a inducir efectos

secundarios. Los principales efectos secundarios de los antipsicóticos típicos son: extra piramidales (acción atribuida a su acción bloqueadora sobre los receptores dopaminérgicos D2 en las vías nigroestriales), hiperprolactinemia (bloqueo D2 sobre la vía tuberoinfundibular), acción anticolinérgica (acción sobre los receptores muscarínicos), produciendo agitación, confusión y, sobre todo, en población con demencia, deterioro de la función cognitiva, y efectos periféricos, como sequedad de boca, estreñimiento, retención de orina y glaucoma, y antiadrenérgicos (bloqueo de receptores adrenérgicos alfa-1) que inducen hipotensión postural. La utilización de neurolépticos clásicos, como haloperidol y tioridazina, está, en líneas generales, desaconsejada e incluso en este último caso proscrita en pacientes ancianos con demencia como consecuencia de su alto potencial tóxico en forma de síntomas extra piramidales en puede llegar a afectar a más del 30% de los pacientes y efecto sedante (94, 95).

2. Antipsicóticos atípicos (segunda generación) La utilización de los antipsicóticos atípicos ha supuesto un enorme avance en el manejo y, sobre todo, en el control de los efectos adversos. Este grupo de fármacos ha mejorado claramente el perfil de seguridad y tolerabilidad respecto a los convencionales y son en este momento los fármacos de elección en el tratamiento de los síntomas psicóticos y conductuales de los pacientes ancianos con demencia. A una eficacia similar se le añaden un mejor perfil de efectos adversos y una menor repercusión sobre la capacidad cognitiva como en la funcionalidad global de los pacientes con demencia avanzada. Las recientes informaciones que apuntan la posibilidad de que los neurolépticos aumenten el riesgo de accidente cerebrovascular debe de situarse en su justo contexto (94, 95).

La clozapina es el arquetipo de antipsicótico atípico que ha demostrado gran eficacia en el control de síntomas psicóticos, pero que presenta importantes efectos secundarios que pueden afectar en un mayor porcentaje a la población anciana. Entre estos efectos se encuentran la presencia de neutropenia, agranulocitosis y acciones anticolinérgicas. La dosis máxima en población anciana no debe superar los 200 mg/día (94, 95).

La risperidona, a diferencia de los neurolépticos clásicos, ejerce su acción como antagonista de receptores dopaminérgicos D2 y, gracias a su componente ritanserina, posee también acción como antagonista de receptores 5-HT<sub>2</sub>. No tiene prácticamente efectos anticolinérgicos, por lo que no repercute de forma negativa en la función cognitiva del paciente con demencia. El bloqueo de la dopamina es mucho más gradual que el realizado por los clásicos, lo que permite ser eficaz, tanto en la sintomatología psicótica como en la conductual, con un perfil de efectos secundarios de tipo extrapiramidal considerablemente inferior. Al antagonizar la risperidona también los receptores serotoninérgicos, se ha observado una eficacia en el manejo de los síntomas afectivos y en la calidad del sueño. Un estudio que evaluó la eficacia y seguridad de risperidona en dosis de 0,5-2 mg/día detecta una reducción de los síntomas sin empeoramiento cognitivo en comparación con placebo. En dosis altas se pueden presentar como efectos secundarios tipo hipotensión postural y desarrollo de sintomatología extrapiramidal. La risperidona es el único tratamiento neuroléptico atípico actualmente aprobado en los pacientes ancianos con demencia (94, 95).

La Olanzapina es un bloqueador de los diferentes receptores dopaminérgicos D2 y de los serotoninérgicos 5HT<sub>2</sub>. La olanzapina, en la práctica clínica, tiene varias ventajas, como su bajo riesgo de efectos extra piramidales o de alargamiento del espacio ST. Además, las dosis recomendadas en pacientes con demencia son bajas. Curiosamente, dosis por encima de 10 mg son menos eficaces y no se han distinguido significativamente del placebo (94, 95). La



Quetiapina tiene una baja afinidad por los receptores D1, D2 y 5HT2 y moderada por los receptores alfa-1 y alfa-2 adrenérgicos. Presenta una acción bastante específica por el sistema meso límbico, no aumentando los niveles de prolactina sérica ni induciendo efectos adversos extra piramidales en dosis bajas (94, 95).

La Ziprasidona es el último antipsicótico aprobado en España. Presenta un bajo perfil de efectos secundarios, una actividad anticolinérgica prácticamente nula y una muy escasa incidencia de efectos extra piramidales. Su perfil sobre receptores le confiere cierta actividad antidepresiva. Su farmacocinética no varía en función del sexo o de la edad. El rango de dosis adecuado es de 40-120 mg/día. La información disponible en el momento actual sobre su eficacia y seguridad en población anciana es escasa, así como sobre su uso en pacientes con demencia (94, 95).

El Amisulpride tiene una selectividad dependiente de la dosis por los receptores presinápticos D4 y postsinápticos D2. En dosis inferiores a 300 mg/día tiene gran afinidad por los receptores autoinhibitorios D4, produciéndose una liberación de dopamina al espacio sináptico. En dosis más altas bloquea los receptores postsinápticos D2 con cierta selectividad por las zonas límbicas en lugar de las estriatales, lo que se traduce en una menor presencia de efectos extrapiramidales. El principal efecto secundario es la elevación de prolactina (94, 95).

#### **2.8.2.2. Ansiolíticos**

El uso de ansiolíticos puede ser útil en pacientes con demencia y síntomas de ansiedad. Otros síntomas que pueden mejorar son el insomnio, determinadas situaciones de inquietud y agitación y algunas alteraciones conductuales de menor gravedad. Las benzodiazepinas de vida media corta, tipo lorazepam u oxacepam son de primera elección. Se deben recomendar durante un período de cuatro a seis semanas y se recomienda una suspensión

gradual. Aunque estos fármacos son útiles se han vinculado a un empeoramiento del rendimiento cognitivo, algo a evitar en la demencia siempre que sea posible (94, 95).

### **2.8.2.3. Antidepresivos**

La indicación fundamental de los antidepresivos en la demencia es el tratamiento de los trastornos depresivos que pueden aparecer en cualquier momento evolutivo de la enfermedad. Los efectos favorables de los inhibidores selectivos de recaptación de serotonina (ISRS) sobre la impulsividad y la conducta compulsiva observados en otras circunstancias clínicas pueden ser utilizados con relativo éxito para tratar estados de agitación y agresividad, así como para determinadas conductas reiterativas. Los ISRS, especialmente el citalopram, sertralina y escitalopram, por su eficacia clínica y por su perfil de seguridad se consideran los fármacos de elección en el tratamiento de la depresión en pacientes con demencia. Especial atención merece la trazodona, este fármaco presenta acciones sedantes por lo que debe ser considerado en el tratamiento de la agitación y en los trastornos del sueño, y la venlafaxina en el control de síntomas de ansiedad. Entre las moléculas de más reciente introducción, la mirtazapina muestra un perfil favorable por sus capacidades sedativas y favorecedoras del sueño. La ganancia ponderal observada puede constituir un efecto favorable. La venlafaxina es un antidepresivo que ha mostrado su eficacia en población anciana y, además, tiene la ventaja de carecer prácticamente de efectos anticolinérgicos, por lo que protege las capacidades cognitivas del paciente (94, 95).

#### **2.8.2.4. Antiepilépticos**

Cada vez son más los datos aportados con relación a la eficacia de los fármacos antiepilépticos en el tratamiento de los trastornos de conducta tipo agitación en pacientes con demencia. Ácido valproico, carbamazepina y gabapentina son antiepilépticos con posible indicación en el control de algunos síntomas conductuales, aunque actualmente con resultados muy contradictorios (94, 95).

#### **2.8.3. Intervención no farmacológico**

Además del acercamiento farmacológico existen instrumentos de actuación no farmacológica que deben ser utilizados conjuntamente. Las estrategias de intervención no farmacológica se basan en gran medida en cambiar el modo de actuar del cuidador o en reestructurar el entorno en varios aspectos a fin de reducir los comportamientos problemáticos. Un acercamiento útil para ayudar a los cuidadores a reducir los problemas asociados a la conducta es enseñarles «las cuatro R» del cuidado de la demencia (94, 95):

- a) Reafirmación: útil en la eliminación de la confrontación, así como a la hora de ayudar al paciente a darse cuenta de que le rodea un entorno de apoyo y afecto.
- b) Reorientación: permite al paciente saber dónde se encuentra y qué está haciendo.
- c) Repetición: recuerda al paciente lo que sucederá en un futuro inmediato y lo que deberá hacer en cada circunstancia.
- d) Redirección: disminuye los comportamientos problemáticos distrayendo la atención del paciente de una circunstancia enfurecedora y frustrante a otra de contenido emocional más benigno.

## **2.9. Historia de la diabetes**

### **2.9.1. Antigüedad**

La primera referencia a la diabetes se encuentra en el papiro de Ebers encontrado en 1862 en Tebas (hoy Luxor). En el papiro se recoge una sintomatología que recuerda a la diabetes y unos remedios a base de determinadas decocciones (73, 74).

### **2.9.2. Medicina oriental y árabe**

La descripción detallada de la diabetes incluyendo el hecho de que la orina tenía sabor dulce se encuentra ya en la obra del célebre médico indio Súsruta. En total, Súsruta describió más de 1.200 enfermedades incluyendo la diabetes, el bocio y otras enfermedades endocrinas (73, 74).

La medicina india ya distinguía dos formas de diabetes: una que se da en jóvenes delgados y que no sobreviven mucho tiempo y otra en personas mayores y obesas, que claramente corresponden con la diabetes de tipo 1 y la de tipo 2, respectivamente de nuestros días (73, 74). Hacia la misma época, los médicos chinos también conocían la diabetes y el hecho de que la orina de los diabéticos atraía las hormigas (73, 74).

### **2.9.3. Renacimiento y siglo XVII**

A partir del siglo XVI comienza a sucederse descubrimientos médicos, principalmente en Europa. Paracelso (1491-1541) escribió que la orina de los diabéticos contenía una sustancia anormal que quedaba como residuo de color blanco al evaporar la orina, creyendo que se trataba de sal y atribuyendo la diabetes a una deposición de esta sobre los riñones causando la poliuria y la sed de estos enfermos (73, 74).

La figura más sobresaliente de la medicina clínica del siglo XVII fue Thomas Sydenham (1624-1689), doctorado en Cambridge quien hizo que la Medicina volviera a regirse por los principios hipocráticos. Sydenham especuló que la diabetes era una enfermedad sistémica de la sangre que aparecía por una digestión defectuosa que hacía que parte del alimento tuviera que ser excretado en la orina (73, 74).

#### 2.9.4. Siglo XIX

La era de racionalidad que se inició en Francia con la revolución francesa y continuó a lo largo del siglo XIX, con el comienzo de una ciencia experimental, permitió que se consiguieran más avances en medicina de los que se habían conseguido en todos los siglos anteriores (73, 74). Una de las mayores figuras fue el fisiólogo francés Claude Bernard (1813-1878) que realizó importantes descubrimientos incluyendo la observación de que el azúcar que aparece en la orina de los diabéticos había estado almacenado en el hígado en forma de glucógeno (73, 74).

Las funciones del páncreas como glándula capaz de reducir los niveles de glucosa en sangre comenzaron a aclararse en la segunda mitad del siglo XIX. En 1889, Oskar Minkowski y Josef Von Mering, tratando de averiguar si el páncreas era necesario para la vida, pancreatizaron un perro. Después de la operación ambos investigadores observaron que el perro mostraba todos los síntomas de una severa diabetes (73, 74).

Por otra parte, ya en 1869 un joven médico de Berlín, Paul Langerhans mientras que trabajaba en su tesis doctoral, había observado unos racimos de células pancreáticas bien diferenciadas de las demás y que podían ser separadas de los tejidos de los alrededores. Langerhans, que entonces tenía 22 años, se limitó a describir estas células sin entrar a tratar de averiguar cuál era su función (73, 74). Hubo que esperar hasta 1893, fecha en la que un

médico belga, Edouard Laguesse, sugirió que estos racimos de células, que él había llamado "islotos de Langerhans" constituían la parte exocrina del páncreas. Sus ideas fueron continuadas por Jean de Meyer quien denominó "insulina" a la sustancia procedente de los islotos (en latín, islote se denomina "ínsula") que debía poseer una actividad hipoglucemiante pero que todavía era hipotética (73, 74). En los últimos años del siglo XIX y los primeros del XX, se realizaron grandes esfuerzos para aislar la insulina (73, 74).

### **2.9.5. Descubrimiento de la insulina**

La insulina fue descubierta en el verano 1921 por Sir Frederick Grant Banting como consecuencia de una serie de experimentos realizados en la cátedra del Prof. John J. R. MacLeod, profesor de fisiología de la Universidad de Toronto (73, 74, 75).

En tan solo 9 semanas, Banting y Best ligaron el conducto pancreático de varios perros y obtuvieron un extracto de páncreas libre de tripsina. Después, provocaron una diabetes experimental en otros perros y, una vez desarrollada la enfermedad, comprobaron que la administración del extracto de páncreas de los primeros reducía o anulaba la glucosuria de los segundos. Habían descubierto la insulina (73, 74, 75). Como consecuencia de este descubrimiento, MacLeod y Banting recibieron en 1923 el Premio Nobel de Medicina. Banting protestó porque MacLeod compartiera el premio en lugar de Best, y repartió con este último su parte del Nobel (73, 74, 75).

### **2.9.6. La estructura de la insulina**

El siguiente hito en la historia de la insulina fue la dilucidación de su estructura, proeza realizada en 1954 por Frederick Sanger y sus colaboradores de la Universidad de Cambridge. Por este motivo Sanger fue premio Nobel (73, 74, 75).

## 2.10. Definición y tipos de diabetes

La American Diabetes Association (ADA), en su informe emitido en 1997 definió a la diabetes Mellitus (DM) como un síndrome clínico dentro del cual se engloban diferentes entidades nosológicas. Este nuevo concepto de enfermedad diabética fue ratificado por la Organización Mundial de la Salud en 1998 (76, 77, 78).

La enfermedad cardiovascular es la principal causa de muerte en la población con diabetes mellitus. Existe evidencia de que la arteriosclerosis precede frecuentemente al diagnóstico de la diabetes. Por ello el informe de la ADA supuso un adelanto en el tiempo del diagnóstico gracias a la simplificación de los criterios. Así, con un conocimiento temprano de la enfermedad podemos ser más exigentes en la modificación de los factores de riesgo para reducir la morbimortalidad por esta patología (73, 74, 76, 77).

Otro punto importante del informe es el cambio en la clasificación de la enfermedad. Se propone en ella que cada tipo de DM se defina según su etiología y no según su tratamiento (76, 77).

La diabetes mellitus es un grupo de enfermedades metabólicas cuyo nexo en común es la hiperglucemia secundaria a un déficit de la secreción de la insulina, a un defecto de su actividad metabólica, o a ambos. Esta situación de hiperglucemia ocasiona complicaciones crónicas de tipo microvascular, macrovascular y/o neuropático que son comunes a todos los tipos de DM (73-78). La DM tipo I se define como un déficit absoluto de la secreción de insulina. Suele comenzar antes de los 40 años de edad, siendo el pico máximo de la incidencia a los 14 años (73).

Existen dos subtipos de DM tipo I que difieren en su etiología, forma de presentación y frecuencia (73):

- DM tipo I idiopática: En ella no existe evidencia de autoinmunidad y la etiología real de la enfermedad aún no es conocida. Es heredable, pero no está asociada al sistema HLA. Hay una insulinopenia permanente con tendencia a la cetoacidosis episódica. Aparece en zonas africanas y asiáticas. Es poco frecuente.
- DM tipo I inmunomediada: Es la más frecuente de la DM tipo I. La destrucción de la célula, es mediada inmunológicamente de forma que aparecen marcadores serológicos detectables. En el 80-90% de los pacientes uno o más de éstos están presentes al diagnóstico:
  - Anticuerpos frente a células del islote (ICAs)
  - Anticuerpos frente a la insulina (IAAs)
  - Anticuerpos frente al ácido glutámico decarboxilasa (GAD 65)
  - Anticuerpos frente a fosfatasa de tiroxina (IA-2 y IA-2b)

La DM autoinmune en adultos (LADA) se caracteriza por debutar después de los 35 años de edad. Estos pacientes pueden mantener cierto control metabólico con dieta o hipoglucemiantes orales, pero tan sólo durante pocos meses, pasando a precisar insulina para evitar la cetoacidosis. No presentan obesidad. La etiología es una insulinopenia de origen autoinmune, con anticuerpos anti GAD elevados y en ocasiones ICAs elevados y anticuerpos anti IA2 negativos (73, 74).

La DM tipo II se debe a una resistencia a la acción de la insulina y a un déficit relativo de la secreción de esta hormona. Por lo tanto, en fases iniciales, se genera una situación de hiperinsulinismo y, generalmente, hiperglucemia. Es en este momento en el que puede



existir un grado de hiperglucemia suficiente para causar cambios patológicos y funcionales en diferentes receptores tisulares (macroangiopatía), pero sin causar sintomatología que permita el diagnóstico clínico. Por esta situación, en la DM tipo II, los síntomas comienzan de forma más gradual que en la DM tipo I. En fases tardías de la enfermedad, aparece el fracaso de la célula con hipoinsulinismo e hiperglucemia (74).

El otro grupo con una prevalencia relativamente alta dentro de estas enfermedades, es la diabetes del adulto de aparición en el joven denominado también en su abreviatura inglesa tipo MODY (Maturity-onset diabetes of the young). Se caracterizan por una alteración de la secreción de insulina, siendo la acción de la insulina normal o estando mínimamente disminuida. El diagnóstico suele realizarse antes de los 25 años. En la actualidad se conocen varias mutaciones de diferentes genes asociados con esta enfermedad (73, 74,). La DM es una de las enfermedades metabólicas más frecuentes. Su prevalencia se ha visto incrementada a lo largo de este siglo en los países industrializados tanto por el cambio de hábitos de vida como por el aumento de la esperanza vital de la población. Por ello muchos autores hablan metafóricamente de epidemia o endemia diabética a la hora de analizar su elevado coste, tanto en términos de morbilidad como en la mortalidad que de ella se deriva (73-78).

La O.M.S. indica que la etiología de la Diabetes puede resultar de la acción de factores genéticos y ambientales, que actuarían a veces de forma conjunta, como (78):

- antecedentes familiares (tendencia familiar)
- infecciones
- obesidad
- embarazo

- situaciones de estrés
- otras enfermedades (por la propia enfermedad o por los tratamientos farmacológicos utilizados)

## 2.11. Criterios diagnósticos de la diabetes mellitus

Por definición se considera diabético a aquella persona que cumpla los requisitos que se exponen a continuación (79, 80).

Estos criterios se deben confirmar repitiendo la prueba en un día distinto excepto que el paciente presente una hiperglucemia con descompensación metabólica aguda (79):

- 1.- Síntomas clásicos de DM y una glucosa plasmática casual mayor o igual a 200 mg/dl. Hiperglucemia casual se define como la que aparece en cualquier momento del día sin considerar el tiempo desde la última comida. Los síntomas clásicos incluyen poliuria, polidipsia y pérdida inexplicable de peso (79).
- 2.- Glucemia plasmática basal mayor o igual a 126 mg/dl. La glucemia plasmática basal se define como aquella que se realiza con ausencia de ingesta calórica de al menos ocho horas (79).
- 3.- HbA1c mayor de 6,5, realizándose esta prueba en un laboratorio certificado.
- 4.- Resultado del test de tolerancia oral de glucosa con 75 g de glucosa mayor o igual a 200 mg/dl (79). El test debe realizarse según describe la Organización Mundial de la Salud, utilizando 75 g de glucosa disueltos en 400 ml de agua. Este criterio no está recomendado para el uso clínico rutinario (79).

Existen unos estadios previos al diagnóstico de diabetes en los que las cifras de glucemia basal están alteradas generalmente como resultado de un estado de insulinoresistencia inicial. Distinguimos dos formas clínicas (79):

- 1.- Glucemia basal alterada: La presentan aquellos pacientes cuya glucemia está entre 100 y 125 mg/dl

2.- Intolerancia a la glucosa: La presentan aquellos pacientes que, tras un test de tolerancia oral a la glucosa presentan glucemia basal inferior a 126 mg/dl y glucemia a las dos horas de la sobrecarga entre 140 y 199 mg/dl.

El cribado de diabetes en la población general no está indicado. Sólo debe hacerse en individuos que presentan un riesgo elevado de padecer la enfermedad. Los factores de riesgo más importantes son la edad, la raza, determinados factores genéticos y factores ambientales como la obesidad y el sedentarismo. De todos ellos la obesidad es el factor de riesgo más estrechamente ligado a la DM tipo 2.

## 2.12. Complicaciones de la diabetes mellitus

La diabetes se puede asociar con complicaciones agudas que pueden dar lugar a alteraciones importantes, como precipitación de accidentes cardiovasculares o cerebrovasculares, lesiones neurológicas, coma y riesgo vital, en caso de no tratamiento urgente. Igualmente, la hiperglucemia crónica de la diabetes se asocia a daños a largo plazo, que provocan disfunción y fallo de varios órganos: en especial, ojos, riñones, nervios, corazón y vasos sanguíneos (4-23, 81).

### 2.12.1. Complicaciones agudas

#### 2.12.1.1. Hipoglucemia

Constituye la complicación más frecuentemente asociada al tratamiento farmacológico de la diabetes mellitus (81). La definición de hipoglucemia es bioquímica y puede definirse como una concentración de glucosa en sangre venosa inferior a 60 mg/dl o capilar inferior a 50 mg/dl. Esta definición puede ser precisa pero no resulta muy útil, ya que muchos episodios de glucemia inferior a esta cifra no son detectados, y algunos pacientes pueden presentar un deterioro neurológico con una concentración ligeramente superior a la indicada (81).

Más útil es la definición clínica de la misma dependiente de la gravedad de los síntomas y signos clínicos, dividiendo de esta manera la hipoglucemia en (81):

- Hipoglucemia leve. El paciente percibe síntomas relacionados con la activación de los mecanismos adrenérgicos (ansiedad, inquietud, taquicardia, palpitaciones, temblores) o colinérgicos (sudación) o con los efectos de la hipoglucemia en el sistema nervioso (menor capacidad de concentración, mareo, hambre, visión

borrosa), pero sin que se produzca un deterioro suficiente para interferir las actividades normales.

- Hipoglucemia moderada. El estado neurológico del paciente presenta un deterioro evidente de la función motora, confusión o una conducta inadecuada pero el paciente continúa teniendo el grado de alerta suficiente para aplicar un autotratamiento.
- Hipoglucemia grave. Es un episodio de hipoglucemia que da lugar a un coma, a crisis convulsivas o a un deterioro neurológico lo suficientemente importante como para que el paciente no sea capaz de aplicar un autotratamiento o necesite ser atendido por otra persona.

Las causas más frecuentes de hipoglucemia son el exceso de insulina o hipoglucemiantes orales, el retraso o disminución del consumo o la absorción de alimentos, el ejercicio intenso o prolongado y el consumo de alcohol (81).

La hipoglucemia nocturna se da durante la madrugada (01.00-03.00). Se produce por una disminución de las necesidades de insulina para normalizar las concentraciones de glucosa en sangre durante el período previo al alba. Ésta puede pasar inadvertida y se sospechará si el paciente sufre pesadillas, inquietud, sudación nocturna y cefalea matinal. Para confirmarla se realizarán glucemias capilares sobre las 3 de la madrugada (81).

Las principales complicaciones de la hipoglucemia son (81):

- El desencadenamiento de un síndrome de hiperglucemia posthipoglucemia (efecto Somogy) debido a la respuesta contra insular a la hipoglucemia.
- Precipitación de accidentes cardiovasculares agudos (ángor, infarto de miocardio) o

cerebrovasculares (ACV).

- Aparición de hemorragias retinianas en pacientes con retinopatía previa.
- Aparición de encefalopatía hipoglucémica o daño permanente en la corteza cerebral como consecuencia de episodios repetidos de hipoglucemias graves.

La primera norma terapéutica de la hipoglucemia en pacientes con diabetes mellitus es que, ante cualquier sospecha, ésta debe tratarse como tal, aunque no se disponga de una certeza absoluta.

La mejor protección frente a la hipoglucemia la constituyen la práctica de autoanálisis de glucemia capilar, incluyendo la práctica ocasional de alguna glucemia capilar por la noche y la educación sanitaria del paciente, no debiendo nunca retrasar el tratamiento de cualquier hipoglucemia (p. ej., esperar a llegar a casa para realizar glucemia capilar), ni omitir tomas de alimento, ni realizar ejercicio intenso sin tomar un suplemento extra de HC antes de iniciarlo, cuidando de no realizarlo a últimas horas de la mañana o de la tarde. El médico y/o el paciente deben informar a las personas cercanas (familiares, compañeros, etc.) de los síntomas de la hipoglucemia y de los tratamientos que ésta precisa una vez presentada (81).

#### **2.12.1.2. Cetoacidosis diabética**

Es la complicación metabólica aguda propia de la diabetes mellitus tipo I, aunque también la podemos encontrar en la diabetes tipo 2 en situaciones de estrés (infecciones, errores administración insulina...). Se produce como consecuencia de un déficit relativo o absoluto de insulina que cursa con hiperglucemia generalmente superior a 300 mg/dl, cetonemia con cuerpos cetónicos totales en suero superior a 3 mmol/l, acidosis con pH inferior a 7,3 o

bicarbonato sérico inferior a 15 meq/l8. La cetoacidosis diabética se produce en un 2-5% de los pacientes con diabetes mellitus tipo I al año (81).

La muerte, debida a la falta de diagnóstico o al retraso de éste, a las complicaciones asociadas al tratamiento o a trastornos asociados desencadenantes (sepsis, etc.) continúa produciéndose en un 1-10% de los pacientes que la presentan (81).

Las manifestaciones clínicas asociadas son fáciles de reconocer y reflejan el trastorno metabólico subyacente. En una fase inicial existirá poliuria, polidipsia, pérdida ponderal, astenia y anorexia. A medida que progresa el cuadro aparecen náuseas, vómitos, dolor abdominal, alteraciones de la conciencia y en un pequeño porcentaje de pacientes (menor del 10%) coma. El diagnóstico puede ser confirmado por el hallazgo de hiperglucemia, cetonuria y glucosuria mediante el uso de tiras reactivas, y el diagnóstico diferencial debe plantearse con causas que puedan disminuir el nivel de conciencia en el paciente diabético, como hipoglucemia, coma hiperosmolar no cetósico, ACV, o bien cuadros que provoquen acidosis, como acidosis láctica o medicamentosa (81).

La presencia de cetoacidosis es motivo de ingreso hospitalario. Los objetivos del tratamiento de la cetoacidosis diabética son corregir las anomalías en el metabolismo graso e hidrocarbonado mediante la administración de insulina, así como del trastorno hidroelectrolítico mediante la reposición de líquido y iones y revertir los factores precipitantes del cuadro. La parte más urgente del tratamiento es la reposición de fluidos, ya que sin una buena perfusión periférica la insulina no actúa. Todas estas medidas deben acompañarse de la corrección del factor o factores precipitantes si éstos han sido identificados (81). La educación sanitaria del paciente diabético y la auto monitorización



de la glucemia y cetonuria son las principales armas para evitar la presentación de la cetoacidosis diabética.

### **2.12.1.3. Coma hiperglucémico hiperosmolar no cetósico**

Es la complicación metabólica aguda más frecuente entre los pacientes con diabetes mellitus tipo II, en especial con edades superiores a los 60 años, provocando una mortalidad superior (> 50%) a la ocasionada por la cetoacidosis diabética (81). El cuadro se presenta generalmente en ancianos, con deterioro agudo o subagudo de la función del sistema nervioso central, gravemente deshidratados, diagnosticados de diabetes tipo II o no, puesto que en ocasiones (hasta en un 35% de casos) es la primera manifestación de una diabetes. Se caracteriza por una glucemia plasmática superior a 600 mg/dl y osmolaridad superior a 320 mOsm/l en ausencia de cuerpos cetónicos acompañados de depresión sensorial y signos neurológicos. Los síntomas suelen aparecer de manera insidiosa, en el curso de días, y son los propios de la hiperglucemia, es decir, poliuria y polidipsia, a las que se añadirán progresivamente deshidratación, náuseas, vómitos, convulsiones y disminución del nivel de conciencia, que puede conducir al coma profundo (81).

El diagnóstico diferencial lo realizaremos con la cetoacidosis diabética y con el ACV, ya que frecuentemente estos pacientes presentan focalidad neurológica. La sospecha de descompensación hiperglucémica hiperosmolar no cetósica es motivo de ingreso hospitalario. El tratamiento es similar al de la cetoacidosis diabética. Las normas de prevención son las mismas que las comentadas en la cetoacidosis diabética extremando el control metabólico cuando exista algún factor de riesgo.

#### 2.12.1.4. Acidosis láctica

Es una complicación metabólica poco frecuente en la diabetes mellitus, no tratándose realmente de una descompensación hiperglucémica, aunque sí de una descompensación aguda. Cuando este cuadro se asocia con diabetes, suele ser debido generalmente a una reducción del aporte de oxígeno y/o una hipoxia hística relacionada con una contracción de volumen grave, una disfunción miocárdica, una infección o al uso de biguanidas (81).

#### 2.12.2. Complicaciones crónicas

Los pacientes con diabetes mellitus desarrollan complicaciones a largo plazo, no siendo la intensidad y duración de la hiperglucemia los únicos factores determinantes para la aparición de dichas complicaciones, en cuyo desarrollo intervienen también otros factores de riesgo, como son la hipertensión arterial, dislipemia y tabaquismo, fundamentalmente (81).

Las complicaciones crónicas de la diabetes se clasifican en:

- a) macrovasculares (equivalente a arteriosclerosis), que son las que afectan a las arterias en general produciendo enfermedad cardíaca coronaria, cerebrovascular y vascular periférica
- b) microvasculares, que incluiría la retinopatía, nefropatía y neuropatía,
- c) el pie diabético, que aparecería como consecuencia de la neuropatía y/o de la afección vascular de origen macroangiopático (81).

Las repercusiones de las complicaciones macrovasculares comportan un incremento de 3 a 4 veces en la morbimortalidad cardiovascular, constituyendo la principal causa de muerte en los diabéticos.

Por otra parte, las repercusiones de las complicaciones microvasculares y del pie diabético afectan notablemente a la calidad de vida de estos pacientes a la vez que comportan un elevado coste para el sistema sanitario (81).

### 2.13. Epidemiología de la diabetes

La DM se puede considerar como uno de los principales problemas de salud mundial, entre otras razones por su elevada prevalencia, su elevado coste económico y el número de muertes prematuras que provoca (93).

La Organización Mundial de la Salud (OMS) estima que en el año 2002 existían en el mundo, por cada 100.000 habitantes, unas 3.000 personas con DM y se producían 190 nuevos casos al año. Las previsiones de la OMS para el año 2030 son de 366 millones de diabéticos en todo el mundo. La mayoría de ellos serán DM tipo II; esta afección alcanzará dimensiones de auténtica epidemia en los países desarrollados. Este importante incremento se atribuye al crecimiento y el envejecimiento de la población, la mayor frecuencia de obesidad, la falta de ejercicio y la urbanización (93).

Cuantificar la prevalencia y el número de personas afectadas por la diabetes es, por lo tanto, clave para la planificación y la distribución de recursos. Se han descrito enormes diferencias en la prevalencia de la DM tipo II. Las poblaciones que han cambiado su modo de vida tradicional por estilos de vida modernos tienen las tasas más elevadas. La DM tipo II es la punta del iceberg de un conjunto de factores de riesgo cardiovascular descritos como «síndrome del nuevo mundo» o síndrome metabólico. Altas prevalencias de obesidad, diabetes e hipertensión, junto al tabaquismo, el consumo excesivo de alcohol y la alta ingesta de calorías son una clara consecuencia del proceso de modernización o «coca-colonización» (93). Para controlar las dimensiones que está tomando el problema de la DM tipo II se requieren cambios en la estructura de los servicios de salud: disponer de recursos suficientes, coordinación efectiva de todos los niveles de la administración

sanitaria, equipos interdisciplinarios de salud y contar con los profesionales y las sociedades de autoayuda de diabéticos (93).

Existe menos información sobre la prevalencia de DM tipo I. Las estimaciones de la OMS en el año 2000, para la población menor de 20 años, suponen una prevalencia del 0,03% en todo el mundo, y del 0,1% en los países desarrollados (93).

Al contrario de lo que ocurre con los datos sobre prevalencia, se dispone de mucha más información sobre la incidencia de DM tipo I que sobre la DM tipo II, debido a las propias características de la DM. Por estos motivos a finales de los años ochenta se desarrollaron varios registros de personas con DM tipo I que, utilizando una metodología estandarizada, han permitido disponer de resultados comparables a nivel internacional. Así, se aprecia, con ciertas excepciones, un claro gradiente norte-sur en la incidencia de DM tipo I, con tasas altas en los países del norte-noroeste y bajas en los de la Europa central, sur y este. Aunque los datos relativos a España proceden sólo del registro de Cataluña, se han realizado otros estudios en varias regiones de España, en los que se describen tasas de incidencia anual entre 10 y 17 nuevos casos por 100.000 habitantes, para el grupo de edad inferior a 15 años (93).

Los estudios realizados para estimar la incidencia de DM tipo II son menos numerosos y, además, no siguen una metodología estandarizada, con lo que es más complicado establecer comparaciones entre ellos. Los datos de incidencia de DM tipo II en España son escasos y poco concordantes en cuanto a las tasas de incidencia observadas: 146 casos por 100.000 habitantes/año en la Comunidad de Madrid (93).

### **3. OBJETIVOS E HIPÓTESIS**

### **3.1. Objetivo general**

Analizar las relaciones entre deterioro cognitivo y diabetes mellitus para comprobar si en los pacientes con deterioro cognitivo que tienen asociado un diagnóstico de diabetes mellitus podrían ser detectados rasgos clínicos específicos que permitiesen su diferenciación frente a aquellos que presentan deterioro cognitivo sin diagnóstico asociado de diabetes mellitus.

### **3.2. Objetivos específicos**

3.3.1. Valorar la asociación del deterioro cognitivo y sus tipos, con la edad y el sexo de los pacientes. En relación con este objetivo se pueden establecer las siguientes hipótesis:

- Hipótesis 1: En edades más avanzadas se darían más frecuentemente unos tipos de deterioro cognitivo que otros.
- Hipótesis 2: Habría más frecuencia de mujeres con deterioro cognitivo que hombres

3.3.2. Valorar la influencia del control metabólico de los pacientes diabéticos atendidos en la población estudiada a nivel cognitivo. En relación con este objetivo se puede establecer la siguiente hipótesis:

- Hipótesis 3: Los pacientes con mal control metabólico presentarían una peor evolución en relación con el deterioro cognitivo que aquellos con buen control metabólico.

3.3.3. Valorar la asociación de los diferentes tipos de deterioro cognitivo con la diabetes mellitus en una Zona de Salud de Badajoz. En relación con este objetivo se puede establecer la siguiente hipótesis:

- Hipótesis 4: Determinados tipos de deterioro cognitivo se asociarían con mayor frecuencia a la diabetes mellitus.

3.3.4. Valorar la asociación del deterioro cognitivo y sus tipos, con otros factores de riesgo cardiovascular. En relación con este objetivo se puede establecer la siguiente hipótesis:

- Hipótesis 5: Determinados tipos de deterioro cognitivo se asociaría con mayor frecuencia a determinados factores de riesgo cardiovascular.

3.3.5. Valorar la prevalencia en los pacientes con deterioro cognitivo de diferentes trastornos psiquiátricos. En relación con este objetivo se puede establecer la siguiente hipótesis:

- Hipótesis 6: Los pacientes con deterioro cognitivo presentarían una especial prevalencia de trastornos psiquiátricos.



3.3.6. Analizar la relación entre grado de dependencia y nivel cognitivo del paciente. En relación con este objetivo se puede establecer la siguiente hipótesis:

- Hipótesis 7: Existiría una relación directa entre el grado de dependencia en un paciente y su grado de deterioro cognitivo.

3.3.7. Analizar el efecto del tratamiento farmacológico en los pacientes con deterioro cognitivo estudiados. En relación con este objetivo se puede establecer la siguiente hipótesis:

- Hipótesis 8: Los pacientes con tratamiento específico para el deterioro cognitivo presentarían un grado mayor de deterioro que los que no tienen tratamiento.

## **4. MATERIAL Y MÉTODOS**

### **4.1. Diseño del estudio**

Para el presente estudio se eligió un método transversal, dado que tanto la diabetes como la demencia son enfermedades de gran prevalencia e impacto a nivel poblacional y este tipo de estudios observacionales son los más utilizados en Salud Pública (96). Es por tanto, un estudio observacional y descriptivo, que mide a la vez la prevalencia de la exposición y del efecto en una muestra poblacional, en un solo momento temporal; es decir, permite estimar la magnitud y distribución de una enfermedad en un momento dado (96).

Para el cribado de los pacientes con deterioro cognitivo se utilizó la escala Mini-Mental Test de 30 ítems de Folstein (Mini-Mental State Examination) y el GDS (escala de deterioro global), para detectar el déficit cognitivo en pacientes mayores y los pacientes ya diagnosticados de deterioro cognitivo y/o demencia que acudieron a consulta (88, 96).

## 4.2. Población

El estudio se realizó en pacientes pertenecientes a cupos de una población urbana de 20000 habitantes, correspondiente a la Zona de Salud de San Roque (Badajoz). Esta Zona de Salud engloba a tres Centros de Salud: Centro de Salud de San Roque, Centro de Salud de Suerte Saavedra y Centro Salud de Cerro Gordo.

En este estudio se reclutaron 176 pacientes, de los que se estudiaron 135 de una población urbana de 20000 habitantes. Se obtuvo ese tamaño muestral para el estudio partiendo por el conteo de pacientes que se han utilizado en estudios similares (como el estudio Gómez de Caso en redes centinelas sanitarias, en el que se estudiaron 4.624 pacientes, que representan a una población de 1.723.216 personas de 5 comunidades autónomas (82)).

El periodo de reclutamiento y seguimiento de los pacientes fue de diez meses en consulta, concretamente desde Octubre del 2015 hasta Julio de 2016, realizando el cribado con Mini-Mental test a los pacientes mayores de 50 años que acudían a consulta, y consultando la historia clínica de los mismos (2, 82).

Una vez obtenido un número de pacientes extrapolable a la incidencia de deterioro cognitivo en la población española, se comenzó con la recogida de datos de cada paciente, previo consentimiento informado del paciente o del tutor legal en el caso de estar incapacitado.

### 4.2.1. Participantes

Se incluyeron en el estudio los pacientes diagnosticados de deterioro cognitivo en la base de datos de gestión clínica de los Centro de Salud de Extremadura (Jara). Después se hizo una búsqueda activa de pacientes en las historias clínicas de los Servicios de Neurología

del Servicio Extremeño de Salud (SES), una vez más utilizando del sistema informático asistencial Jara, que es común para Centros de Salud y Hospitales. Se contactó con las Trabajadoras Sociales de los Centros de Salud por si existía algún caso no diagnosticado clínicamente.

El estudio se realizó en población de una edad igual o mayor a 50 años (2, 82). Los pacientes, fueron captados en las distintas consultas de Medicina y Enfermería de dichos centros y se les visitó en su domicilio en caso de no poder acudir, y tras la cumplimentación de un consentimiento informado, se les realizó una exploración con la escala Mini-Mental Test y el GDS (escala de deterioro global), y se comparó con la puntuación del Mini-Mental Test de 5 años antes en aquellos casos en los que los datos estaban disponibles.

Posteriormente, se identificaron a los pacientes diabéticos en la muestra de pacientes con deterioro cognitivo, mediante el historial clínico y la base de datos de analíticas del SES, donde se almacenan los análisis clínicos del Sistema Extremeño de Salud, y donde obtuvo información de los niveles de hemoglobina glucosada (HbA1c) de 5 años anteriores y los actuales.

#### **4.2.2. Criterios de inclusión**

- Pacientes diagnosticados con algún grado de deterioro cognitivo
- Pacientes mayores de 50 años (2, 15, 82)
- Diagnosticados de diabetes mellitus tipo II según el historial clínico de los pacientes con deterioro cognitivo

**4.2.3. Criterios de exclusión**

- No completar el periodo del estudio.
- Cambio de zona de salud del paciente durante el periodo de estudio.
- Menores de 50 años (2, 82).

## 4.1. Variables

Para el desarrollo de los objetivos mencionados anteriormente y partiendo de los pacientes con deterioro cognitivo encontrados, se estudiaron diferentes variables como el tratamiento utilizado para el deterioro cognitivo y la diabetes mellitus, HbA1c (hemoglobina glicada), edad del paciente, número de controles realizado por el equipo Médico-Enfermero, resultados mini-mental test, así como probables factores de riesgo relacionados como la hipertensión arterial, dislipemia o el índice de masa corporal (IMC), entre otros.

Para facilitar el trabajo se ha realizado una base de datos, con las siguientes variables:

- Variables sociodemográficas:
  - Sexo: Clasificados en el estudio como hombre o mujer. Variable cualitativa individual. Se valora respecto a ella resultados relacionados con otras variables en el estudio, por lo que es una de las variables dependientes del estudio.
  - Edad: Han participado pacientes con edad igual o mayor a 50 años. Variable cuantitativa. En el estudio se ha realizado agrupación por grupos de edad obteniéndose una variable cuantitativa agrupada en cuatro grupos: de 50 a 69 años, de 70 a 79 años, de 80 a 89 años y de 90 a 99 años. Se valora respecto a ella resultados relacionados con otras variables en el estudio, por lo que es una de las variables dependientes del estudio.
  - Nivel de estudios: Variable cualitativa empírica. Distribuidos en el estudio como analfabetismo, educación primaria, educación secundaria o estudios superiores. Una de las variables independientes del estudio o variable explicativa en el estudio.
  - Dependencia: Variable cualitativa ordinal. Se clasifica en el estudio como leve,

moderada y grave o severa. Una de las variables independientes del estudio o variable explicativa en el estudio.

- Variables clínicas:
  - Diabetes mellitus: Variable cualitativa nominal individual. Indica el padecimiento o no de la enfermedad en los pacientes con deterioro cognitivo del estudio. Esta variable se obtuvo tras la búsqueda en el historial clínico de los pacientes con deterioro cognitivo estudiados, considerándose paciente diagnosticado de diabetes mellitus según criterios de la ADA (American Diabetes Association) ya explicados. Se valora respecto a ella resultados relacionados con otras variables en el estudio, por lo que es una de las variables dependientes del estudio.
  - Tipo de deterioro cognitivo: Variable cualitativa ordinal individual. Clasificada en el estudio, a los pacientes con deterioro cognitivo, en los tipos de deterioro cognitivo de Alzheimer, Senil, Multifactorial o Vascular. Se valora respecto a ella resultados relacionados con otras variables en el estudio, por lo que es una de las variables dependientes del estudio.
  - Tratamiento para la diabetes mellitus: Variable cualitativa. Clasifica a los paciente en tener o no tratamiento para la diabetes mellitus. Es una variable que no se va a analizar, ya que no se valora resultados a partir de ella ni explica resultados a partir de otra variable (no es objetivo de estudio). Puede ser línea investigación en posteriores estudios.
  - Tratamiento para el deterioro cognitivo: Variable cualitativa. Clasifica a los paciente en tener o no tratamiento para el deterioro cognitivo. Una de las variables independientes del estudio o variable explicativa en el estudio.



- Años evolución de la diabetes mellitus: Variable cuantitativa. Se expresa en años (número) de evolución desde el momento del diagnóstico de la diabetes mellitus, según su historia clínica del paciente, y el momento actual de estudio. Una de las variables independientes del estudio o variable explicativa en el estudio.
- Años evolución del deterioro cognitivo: Variable cuantitativa. Se expresa en años (número) de evolución desde el momento del diagnóstico del deterioro cognitivo, según su historia clínica del paciente, y el momento actual de estudio. Una de las variables independientes del estudio o variable explicativa en el estudio.
- Hemoglobina glicada 5 años antes y actual: Variable cuantitativa. Es un marcador de laboratorio, de sangre venosa de los pacientes, que nos indica o expresa el control de los pacientes que padecen diabetes mellitus. Por lo general, un buen control diabético tendría un valor de hemoglobina glicada en torno a 6,5 en paciente con diabetes mellitus, pero a mayor edad se suelen permitir valores algo mayores. Una de las variables independientes del estudio o variable explicativa en el estudio.
- Pie diabético: Variable cualitativa. Expresa la presencia o ausencia de esta complicación en los pacientes con diabetes mellitus y con deterioro cognitivo del estudio. En este estudio, es una variable que no se va a analizar, ya que no se valoran resultados a partir de ella ni explica resultados a partir de otra variable (no es objetivo de estudio). Puede ser línea investigación en posteriores estudios.
- Retinopatía diabética: Variable cualitativa. Expresa la presencia o ausencia de esta complicación en los pacientes con diabetes mellitus y con deterioro

cognitivo del estudio. En este estudio, es una variable que no se va a analizar, ya que no se valora resultados a partir de ella ni explica resultados a partir de otra variable (no es objetivo de estudio). Puede ser línea investigación en posteriores estudios.

- Nefropatía diabética: Variable cualitativa. Expresa la presencia o ausencia de esta complicación en los pacientes con diabetes mellitus y con deterioro cognitivo del estudio. En este estudio, es una variable que no se va a analizar, ya que no se valora resultados a partir de ella ni explica resultados a partir de otra variable (no es objetivo de estudio). Puede ser línea investigación en posteriores estudios.
- Mini-Mental Test hace 5 años y actual: Variable cuantitativa. Esta puntuación se obtiene tras pasar al paciente un cuestionario de 30 preguntas para detectar el deterioro cognitivo y vigilar su evolución en pacientes con alteraciones neurológicas. La interpretación del resultado sería según puntuación: entre 30 y 27 sin deterioro, entre 26 y 25 dudoso o posible deterioro, entre 24 y 10 demencia leve a moderada, entre 9 y 6 demencia moderada a severa, menos de 6 demencia severa. En el estudio, se ha obtenido el resultado actual tras la realización del test, los pacientes captados para el estudio, y el resultado obtenido hace 5 años buscando en la historia clínica de cada paciente. Se valora respecto a ella resultados relacionados con otras variables en el estudio, por lo que es una de las variables dependientes del estudio.
- Hipertensión arterial: Variable cualitativa nominal individual. Indica el padecimiento o no de la enfermedad en los pacientes con deterioro cognitivo del estudio. Esta variable se ha sacado tras la búsqueda en el historial clínico de los pacientes con DC estudiados, considerándose hipertenso al paciente con

cifras de presión arterial mayores de 140/90 tras despistaje de hipertensión arterial con AMPA (auto medidas domiciliarias de la presión arterial) o MAPA (monitorización ambulatoria de la presión arterial). Es una de las variables independientes del estudio o variable explicativa en el estudio.

- Dislipemia: Variable cualitativa nominal individual. Indica el padecimiento o no de la enfermedad en los pacientes con deterioro cognitivo del estudio. Esta variable se ha sacado tras la búsqueda en el historial clínico de los pacientes con deterioro cognitivo estudiados, considerándose que estos pacientes diagnosticados tienen cifras de colesterol total mayor de 200mg/dl o cifras de triglicéridos mayor de 200mg/dl. Es una de las variables independientes del estudio o variable explicativa en el estudio.
- Historia tabaquismo: Variable cualitativa. Expresa si el paciente estudiado fuma o ha fumado a lo largo de su vida. Este dato se obtuvo de la historia clínica de los pacientes del estudio. Es una de las variables independientes del estudio o variable explicativa en el estudio.
- N° controles en los últimos 5 años: Variable cuantitativa discreta. Este dato se obtuvo de la historia clínica del paciente observando los episodios (citas) en Jara durante los últimos 5 años. En este estudio, es una variable que no se va a analizar, ya que no se valora resultados a partir de ella ni explica resultados a partir de otra variable (no es objetivo de estudio). Puede ser línea investigación en posteriores estudios.
- Trastorno psiquiátrico: Variable cualitativa individual. Se valoró cuáles de los pacientes con deterioro cognitivo de estudio padecían o no trastorno psiquiátrico, obteniendo dicho dato de la historia clínica del paciente. Es una de las variables independientes del estudio o variable explicativa en el estudio.

- GDS (escala de deterioro global) actual: Variable cuantitativa. Se pasó esta escala a los pacientes estudiados para comparación con mini-mental test. Esta escala mide a nivel cognitivo y funcional del paciente. La valoración del paciente tiene los siguientes resultados: GDS-1 ausencia de alteración cognitiva, GDS-2 disminución cognitiva muy leve, GDS-3 defecto cognitivo leve, GDS-4 defecto cognitivo moderado, GDS-5 defecto cognitivo moderado-grave, GDS-6 defecto cognitivo grave y GDS-7 defecto cognitivo muy grave. Es una de las variables independientes del estudio o variable explicativa en el estudio.
- Historia alcoholismo: Variable cualitativa. Expresa si el paciente estudiado es alcohólico o ha sido alcohólico a lo largo de su vida. Este dato se obtuvo de la historia clínica de los pacientes del estudio. En este estudio, es una variable que no se va a analizar, ya que no se valora resultados a partir de ella ni explica resultados a partir de otra variable (no es objetivo de estudio). Puede ser línea investigación en posteriores estudios.
- Variables antropométricas:
  - Índice de masa corporal (IMC según la Organización Mundial de la Salud): Variable cuantitativa, es una variable de intervalos que se puede cuantificar. Se expresa en el estudio como pacientes con bajo peso, normopeso, sobrepeso u obesidad. Según los intervalos, se engloban los pacientes con bajo peso en un peso menor a 18,5kg, un normopeso con un peso entre 18,5kg y 24,9kg, un sobrepeso con un peso entre 25kg y 29,9kg y una obesidad con un peso mayor de 30kg. Es una de las variables independientes del estudio o variable explicativa en el estudio.

Se utilizó esta base de datos para realizar un estudio descriptivo de la situación del deterioro cognitivo en esta Zona de Salud y su relación con el control metabólico y las diferentes variables obtenidas.

#### **4.4. Sesgos/Limitaciones**

Unas de las dificultades importantes a la hora de realizar el Mini-Mental Test, dada sus limitaciones, es debido a que depende de respuestas verbales y escritas, lo que puede ser una limitación importante para pacientes con disminución de la agudeza visual, sordera o nivel de estudios.

Para evitar esas limitaciones de esta escala, se adaptó dependiendo de las características del paciente el Mini-Mental Test y se realizó GDS (escala de deterioro global) actual, para ver la concordancia o no entre ambos resultados.

Otras de las limitaciones, fue captar a pacientes que estaban en domicilio. Para solventar dicho problema, se contactó con la Trabajadora Social del centro de salud para conocer que pacientes estaban en domicilio y no podían venir a consulta. Se visitó a dichos pacientes para realizar el cribado.

#### 4.5. Fuentes de datos

- Historial clínico de cada paciente en papel, custodiado en cada Número de Historia clínica de cada paciente, en el Centro de Salud
- Base de datos de análisis clínicos (laboratorio) utilizado en el Servicio Extremeño de Salud (SES)
- Sistema Informático Jara del Servicio Extremeño de Salud (SES). Donde se pueden ver todos los problemas de salud de cada paciente; informes de Neurología, Endocrinología, Psiquiatría o Medicina Interna; antecedentes personales; tratamiento actual; agenda del paciente (citas); etcétera.

## 4.6. Estudio estadístico

Como se ha comentado anteriormente, se eligió el estudio transversal para estimar la distribución del deterioro cognitivo en pacientes pertenecientes a la población urbana de 20000 habitantes. Una vez que se obtuvo el tamaño muestral, es decir, el número de muestra estudiada se construyó una tabla Excel con todas las variables explicadas anteriormente de dichos pacientes. Posteriormente, utilizando el programa SPSS en castellano versión 21.0, se realizó el análisis descriptivo inferencial y su relación entre las variables del estudio.

En primer lugar se realizó un análisis descriptivo de las principales variables que fueron objeto de estudio en el análisis de datos:

- Diabetes mellitus: se hizo el análisis descriptivo de la frecuencia, porcentaje, porcentaje válido, porcentaje acumulado y su distribución en gráfico de barras.
- Hipertensión arterial: se hizo el análisis descriptivo de la frecuencia, porcentaje, porcentaje válido, porcentaje acumulado y su distribución en gráfico de barras.
- Dislipemia: se hizo el análisis descriptivo de la frecuencia, porcentaje, porcentaje válido, porcentaje acumulado y su distribución en gráfico de barras.
- Sexo: se hizo el análisis descriptivo de la frecuencia, porcentaje, porcentaje válido, porcentaje acumulado y su distribución en gráfico de barras.
- Índice de masa corporal: se hizo el análisis descriptivo de medidas de centralización, la frecuencia, porcentaje, porcentaje válido, porcentaje acumulado y su distribución en gráfico de barras.
- Edad: se hizo el análisis descriptivo de media, mediana, intervalo confianza, desviación típica, varianza, asimetría, rango, valor máximo y mínimo, amplitud



intercuartil y su distribución en gráfico de barras y cajas. En este caso fue necesario saber si nuestras variables cuantitativas se distribuyen de forma normal o no, para posteriormente saber si debemos aplicar contrastes paramétricos o no paramétricos. En el estudio de la normalidad si el número de datos es mayor de 50 debemos considerar el estadístico de Kolmogorov-Smirnov y si es menor de 50 el de Shapiro-Wilk. En nuestro caso nuestro p-valor nos sale significativo (menor de 0,05), por tanto debemos rechazar la hipótesis de normalidad y suponer que la variable Edad no tiene distribución normal.

- Nivel de dependencia: se hizo el análisis descriptivo de la frecuencia, porcentaje, porcentaje válido, porcentaje acumulado y su distribución en gráfico de barras.
- Trastorno psiquiátrico: se hizo el análisis descriptivo de la frecuencia, porcentaje, porcentaje válido, porcentaje acumulado y su distribución en gráfico de barras.
- Antecedente de tabaquismo: se hizo el análisis descriptivo de la frecuencia, porcentaje, porcentaje válido, porcentaje acumulado y su distribución en gráfico de barras.
- Nivel de estudios: se hizo el análisis descriptivo de la frecuencia, porcentaje, porcentaje válido, porcentaje acumulado y su distribución en gráfico de barras.
- Mini-Mental Test inicial (hace 5 años) y actual: se hizo el análisis descriptivo de media, mediana, intervalo confianza, desviación típica, varianza, asimetría, rango, valor máximo y mínimo, amplitud intercuartil y su distribución en histogramas (mini-mental inicial y final) y cajas. En este caso fue necesario saber si nuestras variables cuantitativas se distribuyen de forma normal o no, para posteriormente saber si debemos aplicar contrastes paramétricos o no paramétricos. En el estudio de la normalidad si el número de datos es mayor de 50 debemos considerar el estadístico de Kolmogorov-Smirnov y si es menor de 50 el de Shapiro-Wilk. En

nuestro caso nuestro p-valor nos sale significativo (menor de 0,05), por tanto debemos rechazar la hipótesis de normalidad y suponer que la variable mini-mental test no tiene distribución normal.

- Hemoglobina glicada inicial (hace 5 años) y final: se hizo el análisis descriptivo de media, mediana, intervalo confianza, desviación típica, varianza, asimetría, rango, valor máximo y mínimo, amplitud intercuartil y su distribución en histogramas (hemoglobina glicada inicial y final) y cajas. En este caso fue necesario saber si nuestras variables cuantitativas se distribuyen de forma normal o no, para posteriormente saber si debemos aplicar contrastes paramétricos o no paramétricos. En el estudio de la normalidad si el número de datos es mayor de 50 debemos considerar el estadístico de Kolmogorov-Smirnov y si es menor de 50 el de Shapiro-Wilk. En nuestro caso nuestro p-valor nos sale significativo (menor de 0,05), por tanto debemos rechazar la hipótesis de normalidad y suponer que la variable hemoglobina glicada no tiene distribución normal.

Posteriormente se realizó un análisis de independencia entre las variables principales de estudio, para conseguir los objetivos propuestos en el estudio y valorar las relaciones entre dichas variables:

- Diabetes mellitus y mini-mental test (inicial y final): se realizó el análisis descriptivo de centralización, proporción, posición y dispersión entre ambas variable, en pacientes con diabetes mellitus y pacientes sin diabetes mellitus del estudio. Para valorar si era significativa la diferencia en las puntuaciones mini-mental en las dos categorías de la variable diabetes mellitus, se aplicó el test de Mann Whitney, ya que nuestra variable mini-mental es cuantitativa sin distribución normal y diabetes mellitus es una variable categórica dicotómica. También se estudió esta relación en gráficos de cajas.

- Hemoglobina glicada y mini-mental test (inicial y final): En este caso al tratarse ambas variables de variables cuantitativas sin distribución normal, para ver la relación que hay entre ellas se utilizó el análisis de correlación de Spearman, ya que la correlación de Pearson solo la se puede usar cuando las variables tienen distribución normal. Para completar más este apartado, se realizó la prueba no paramétrica de Wilcoxon para muestras relacionadas, de decir, ver si hay diferencia significativa en el antes y el después de las variables mini-mental y hemoglobina glicada.
- Hipertensión arterial y mini-mental test (inicial y final): se realizó el análisis descriptivo de centralización, proporción, posición y dispersión entre ambas variable, en pacientes con hipertensión arterial y pacientes sin hipertensión arterial del estudio. Para valorar si era significativa la diferencia en las puntuaciones mini-mental en las dos categorías de la variable hipertensión arterial, se aplicó el test de Mann Whitney, ya que nuestra variable mini-mental es cuantitativa sin distribución normal y hipertensión arterial es una variable categórica dicotómica. También se estudió esta relación en gráficos de cajas.
- Dislipemia y mini-mental test (inicial y final): se realizó el análisis descriptivo de centralización, proporción, posición y dispersión entre ambas variable, en pacientes con dislipemia y pacientes sin dislipemia del estudio. Para valorar si era significativa la diferencia en las puntuaciones mini-mental en las dos categorías de la variable dislipemia, se aplicó el test de Mann Whitney, ya que nuestra variable mini-mental es cuantitativa sin distribución normal y dislipemia es una variable categórica dicotómica. También se estudió esta relación en gráficos de cajas.
- Índice de Masa Corporal y mini-mental test (inicial y final): se realizó el análisis descriptivo de centralización, proporción, posición y dispersión entre ambas

variable. Para valorar si era significativa la diferencia en las puntuaciones mini-mental en las categorías de la variable índice de masa corporal, se aplicó test no paramétrico de Kruskal Wallis, ya que en este caso la variable categórica dicotómica tiene tres categorías. También se estudió esta relación en gráficos de cajas.

- Tratamiento deterioro cognitivo y mini-mental test (inicial y final): se realizó el análisis descriptivo de centralización, proporción, posición y dispersión entre ambas variable, en pacientes con tratamiento y pacientes sin tratamiento del estudio. Para valorar si era significativa la diferencia en las puntuaciones mini-mental en las dos categorías de la variable tratamiento del deterioro cognitivo, se aplicó el test de Mann Whitney, ya que nuestra variable mini-mental es cuantitativa sin distribución normal y tratamiento del deterioro cognitivo es una variable categórica dicotómica. También se estudió esta relación en gráficos de cajas.
- Diabetes mellitus y años de evolución del deterioro cognitivo: se realizó el análisis descriptivo de centralización, proporción, posición y dispersión entre ambas variable, en pacientes con diabetes mellitus y pacientes sin diabetes mellitus del estudio. Para valorar si era significativa la relación entre estas variables, se aplicó el test de Mann Whitney, ya que nuestra variable años de evolución del deterioro cognitivo es cuantitativa sin distribución normal y diabetes mellitus es una variable categórica dicotómica. También se estudió esta relación en gráficos de cajas.
- Hipertensión arterial y años de evolución del deterioro cognitivo: se realizó el análisis descriptivo de centralización, proporción, posición y dispersión entre ambas variable, en pacientes con hipertensión arterial y pacientes sin hipertensión arterial del estudio. Para valorar si era significativa la relación entre estas variables, se aplicó el test de Mann Whitney, ya que nuestra variable años de evolución del

deterioro cognitivo es cuantitativa sin distribución normal y hipertensión arterial es una variable categórica dicotómica. También se estudió esta relación en gráficos de cajas.

- Dislipemia y años de evolución del deterioro cognitivo: se realizó el análisis descriptivo de centralización, proporción, posición y dispersión entre ambas variable, en pacientes con dislipemia y pacientes sin dislipemia del estudio. Para valorar si era significativa la relación entre estas variables, se aplicó el test de Mann Whitney, ya que nuestra variable años de evolución del deterioro cognitivo es cuantitativa sin distribución normal y dislipemia es una variable categórica dicotómica. También se estudió esta relación en gráficos de cajas.
- Índice de masa corporal y años de evolución del deterioro cognitivo: se realizó el análisis descriptivo de centralización, proporción, posición y dispersión entre ambas variable. Para valorar si era significativa la relación entre estas variables, se aplicó test no paramétrico de Kruskal Wallis, ya que en este caso la variable categórica dicotómica tiene tres categorías. También se estudió esta relación en gráficos de cajas.
- Edad y años de evolución del deterioro cognitivo: se realizó el análisis descriptivo de centralización, proporción, posición y dispersión entre ambas variable. Al tratarse ambas variables de variables cuantitativas sin distribución normal, para ver la posible relación que hay entre ellas se utilizó el análisis de correlación de Spearman. También se realizó el estudio gráfico de ambas variables relacionadas.
- Años evolución de la diabetes mellitus y años evolución del deterioro cognitivo: se realizó el análisis descriptivo de centralización, proporción, posición y dispersión entre ambas variable. Al tratarse ambas variables de variables cuantitativas sin distribución normal, para ver la posible relación que hay entre ellas se utilizó el

análisis de correlación de Spearman. También se realizó el estudio gráfico de ambas variables relacionadas.

- Hemoglobina glicada y años evolución del deterioro cognitivo: se realizó el análisis descriptivo de centralización, proporción, posición y dispersión entre ambas variable. Al tratarse ambas variables de variables cuantitativas sin distribución normal, para ver la posible relación que hay entre ellas se utilizó el análisis de correlación de Spearman. También en este caso se realizó la prueba no paramétrica de Wilcoxon para muestras relacionadas, de decir, vamos a ver si hay diferencia significativa en el antes y el después de las variables. También se realizó el estudio gráfico de ambas variables relacionadas.
- Media evolución diabetes mellitus y media evolución deterioro cognitivo: se realizó una comparación de medias de evolución de años entre ambas variables.
- Tipo de deterioro cognitivo y diabetes mellitus: Para ver la posible asociación entre variables categóricas se utilizó las tablas de contingencia y el estadístico chi-cuadrado de Pearson. Se estudió la representación gráfica de la relación entre estas variables con gráficos de barra.
- Tipo de deterioro cognitivo e hipertensión arterial: de nuevo, para ver la posible asociación entre variables categóricas se utilizó las tablas de contingencia y el estadístico chi-cuadrado de Pearson. Se estudió la representación gráfica de la relación entre estas variables con gráficos de barra.
- Tipo de deterioro cognitivo y dislipemia: igual que en los dos casos anteriores, para ver la posible asociación entre variables categóricas se utilizó las tablas de contingencia y el estadístico chi-cuadrado de Pearson. Se estudió la representación gráfica de la relación entre estas variables con gráficos de barra.
- Tipo de deterioro cognitivo e índice de masa corporal: para ver la posible

asociación entre variables categóricas, como es el caso, se utilizó las tablas de contingencia y el estadístico chi-cuadrado de Pearson. Se estudió la representación gráfica de la relación entre estas variables con gráficos de barra.

- Tipo de deterioro cognitivo y sexo: de nuevo, para ver la posible asociación entre variables categóricas se utilizó las tablas de contingencia y el estadístico chi-cuadrado de Pearson. Se estudió la representación gráfica de la relación entre estas variables con gráficos de barra.
- Tipo de deterioro cognitivo y edad: se realizó el análisis descriptivo de centralización, proporción, posición y dispersión entre ambas variable dependiendo el tipo de deterioro cognitivo y edad de los pacientes estudiados. Para ver la posible asociación entre variable categórica y cuantitativa se utilizó la Prueba de Kruskal-Wallis. Se estudió la representación gráfica de la relación entre estas variables con gráficos de cajas.
- Tipo de deterioro cognitivo y trastorno psiquiátrico: Para ver la posible asociación entre variables categóricas se utilizó las tablas de contingencia y el estadístico chi-cuadrado de Pearson. Se estudió la representación gráfica de la relación entre estas variables con gráficos de barra.
- Diabetes mellitus y trastorno psiquiátrico: de nuevo, en estos casos, para ver la posible asociación entre variables categóricas se utilizó las tablas de contingencia y el estadístico chi-cuadrado de Pearson. Se estudió la representación gráfica de la relación entre estas variables con gráficos de barra.
- Dependencia y mini-mental test actual (final): se realizó el análisis descriptivo de centralización, proporción, posición y dispersión entre ambas variables. Para ver la posible asociación entre variable categórica y cuantitativa se utilizó la Prueba de Kruskal-Wallis. Se estudió la representación gráfica de la relación entre estas

variables con gráficos de cajas.

- Dependencia y GDS (actual): de nuevo, para valorar si se relacionan los resultados con ambas escalas, se realizó el análisis descriptivo de centralización, proporción, posición y dispersión entre ambas variables. Para ver la posible asociación entre dos variables categóricas se utilizó el estadístico chi-cuadrado de Pearson, pero se tuvo que reagrupar la variable en leve, moderada y severa o grave para poder aplicar el test (GDS son seis categorías de leve a muy grave, por lo que se reagrupó en tres de leve a grave para poder aplicar dicho test). Se estudió la representación gráfica de la relación entre estas variables con gráficos de barras.

Todas estas relaciones se realizaron para conseguir los objetivos del estudio: Valorar la influencia del control metabólico de los pacientes diabéticos atendidos en la población estudiada a nivel cognitivo; Valorar la asociación de los diferentes tipos de deterioro cognitivo con la diabetes mellitus en una Zona de Salud de Badajoz; Valorar la asociación de los pacientes con deterioro cognitivo y los pacientes con deterioro cognitivo y diabéticos con trastornos psiquiátricos; Valorar la asociación del deterioro cognitivo y sus tipos, con otros factores de riesgo cardiovascular; Valorar la asociación del deterioro cognitivo y sus tipos, con la edad de los pacientes; Valorar el grado de dependencia que existe, dependiendo del nivel cognitivo del paciente; Valorar el efecto del tratamiento farmacológico en el deterioro cognitivo.

De este modo, una vez realizado todo el estudio estadístico, se resumieron los resultados obtenidos, que se expresan en el siguiente apartado, relacionándolos con los objetivos del estudio.



## 5. RESULTADOS

En el periodo de trabajo de campo o de recogida de datos del estudio, desde Octubre del 2015 hasta Julio de 2016, se captaron 176 pacientes con deterioro cognitivo (DC), 119 diagnósticos procedentes de las historias clínicas de los Centros de Salud (Jara), y 57 de los datos de las consultas de Neurología. De estos pacientes, 11 no dieron consentimiento para acceder al cribaje y 30 pacientes fueron rechazados para el estudio por presentar alguno de los criterios de exclusión mencionados o por no tener acceso a un registro completo de las variables a estudiar.

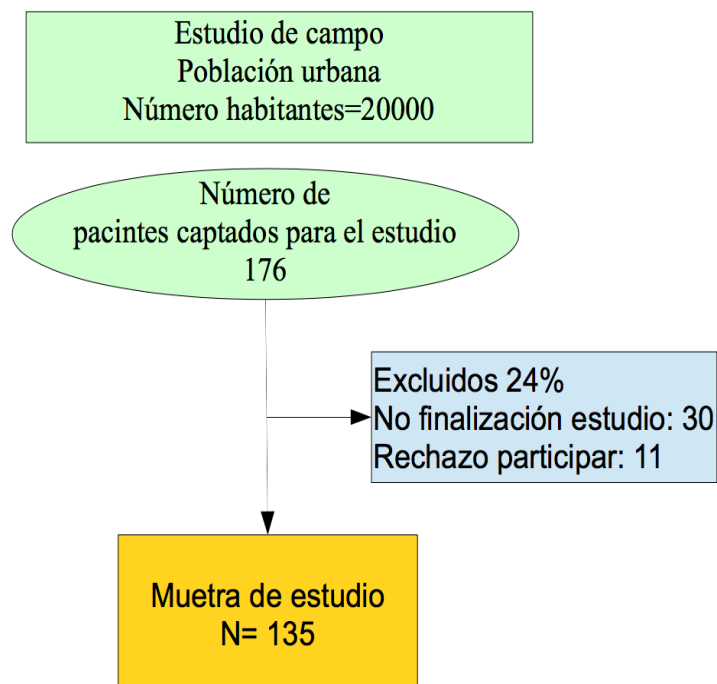


Figura 1. Distribución de flujo de trabajo

## 5.1. Características de la población estudiada

Las **características demográficas** de la población estudiada se presentan en la tabla 1 y 2.

*Tabla 1. Distribución de los casos por género y grupos edad.*

Género	50-69		70-79		80-89		90-99		TOTAL		Porcentaje Acumulado
	núm	%	Núm	%	núm	%	núm	%	núm	%	
Hombre	5	12,8	15	38,5	16	41,0	3	7,7	39	100	29,1
Mujer	6	6,3	32	33,7	46	47,4	12	12,6	96	100	100
Total	11	8,2	47	35,1	62	46,3	14	10,4	135	100	
Porcentaje acumulado	8,2		43,3		89,6		100				

En la tabla 1 se observa un mayor porcentaje de mujeres con respecto a hombres (96% mujeres y un 39% hombres). A medida que pasan los años se ve como en edades más avanzadas la diferencia en número de mujeres aumenta con respecto a la de hombres. La edad media de las mujeres del estudio fue de 81 años (IC 95% 79,5-82.5) y la de los hombres de 78 años (IC 95% 74,9-81). Edad mínima de 50 años y edad máxima de 97 años para el conjunto de los pacientes estudiados. Edad media de 80,12 años de los pacientes estudiados, con una desviación estándar de 8,1. Y de ellos, la mayoría tenían realizado solamente hasta educación primaria, como se muestra en la siguiente tabla 2:

Tabla 2. Distribución nivel de estudios por género.

Género	Hombre núm %	Mujer núm %
Nivel estudios		
Analfabetos	3 (7,7)	3 (3,2)
Educación 1º	34 (87,2)	92 (95,8)
Educación 2º	2 (5,1)	0 (0)
Estudios superiores	0 (0)	1 (1,1)

En este caso, al tener dos variables categóricas se ha utilizado la prueba Chi-Cuadrado, obteniéndose un p valor de 0,08 por lo que no hay diferencias significativas. Esto es debido a que solamente dos pacientes han estudiado educación secundaria y un paciente estudios superiores.

## 5.2. Características clínicas de los pacientes con deterioro cognitivo

De estos pacientes, se observó entre los diferentes tipos de demencia, el mayor porcentaje de ellos son enfermos con Alzheimer.

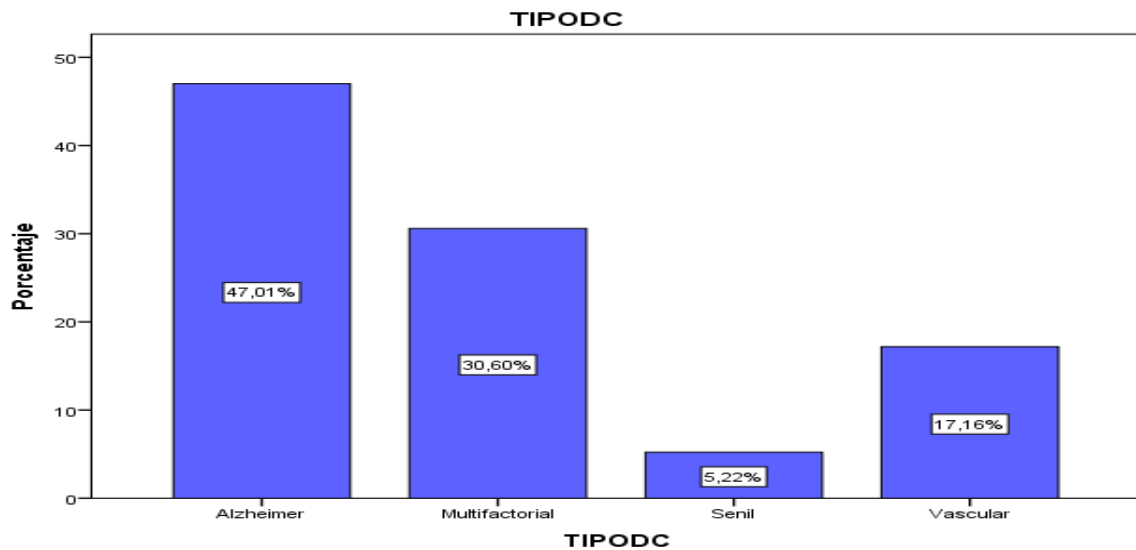


Figura 2. Distribución de los diferentes tipos de deterioro cognitivo

Por otro lado, se estudió si había diferencias entre la edad de los pacientes y el tipo de DC, es decir, si pacientes con cierta edad se relacionaban más con un tipo de DC y otro. Se observó con p-valor de 0,07, con prueba Kruskal-Wallis. Por lo que se puede afirmar que no hay diferencias significativas entre la edad de los pacientes y el tipo de DC, tabla 3:

Tabla 3. Tipos deterioro cognitivo y edad media.

Tipo de Deterioro Cognitivo	Edad Media	IC 95%
Alzheimer	80,68	78,47 – 82,9
Multifactorial	80,2	77,85 – 82,54
Vascular	77,13	74,09 – 80,17
Senil	84,43	78,2 – 90,6

Al influir en el análisis otros factores como la diabetes mellitus (DM), hipertensión arterial, dislipemia, sexo, índice de masa corporal, tipo de DC, etcétera. Se valoró en conjunto el control metabólico, mediante una valoración clínica del mismo.

**Las características clínicas** de la población estudiada distribuidas por género se presentan en la tabla 4:

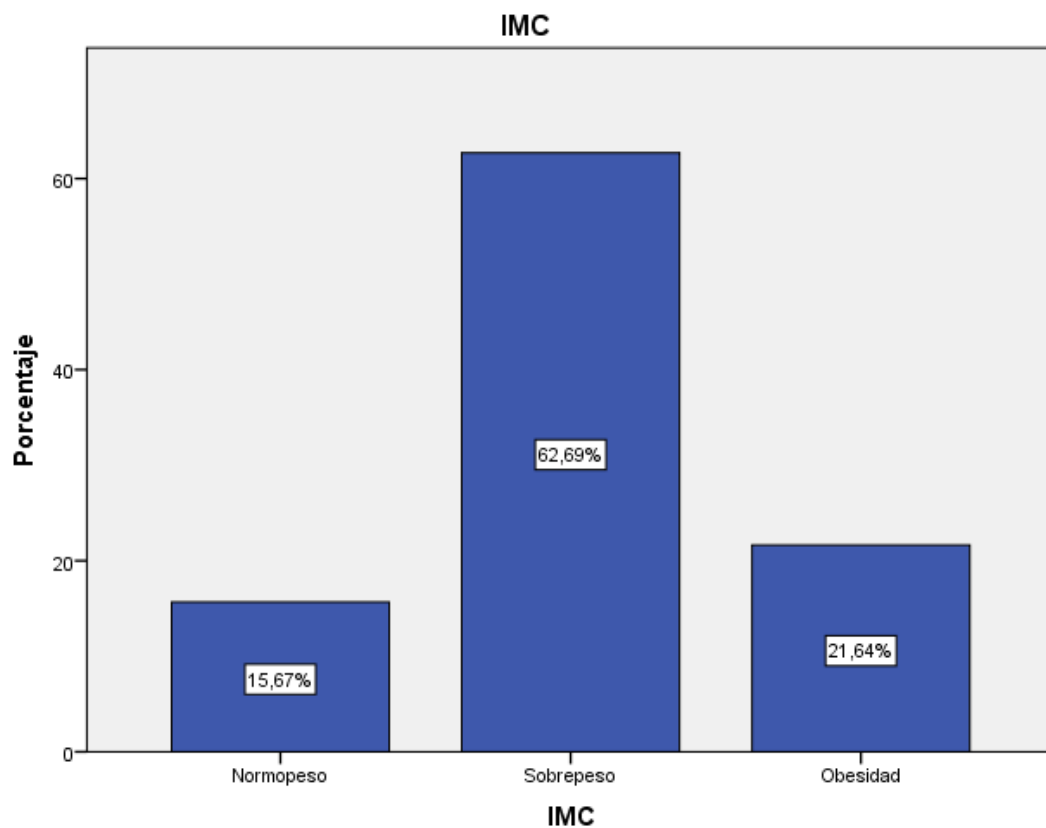
Tabla 4. Características clínicas de la población distribuida por sexo.

GÉNERO		HOMBRE num %	MUJER num %	Sig. Chi-cuadrado
DIABETES	SI	17 (41)	44 (46,3)	,576
	NO	23 (59)	51 (53,7)	
HIPERTENSIÓN	SI	27 (66,7)	75 (78,9)	,134
	NO	13 (33,3)	20 (21,1)	
DISLIPEMIA				,061

IMC	SI	12 (30,8)	46 (48,4)	,038
	NO	28 (69,2)	49 (51,6)	
TABAQUISMO	NORMOPESO	11 (28,2)	10 (10,5)	,000
	SOBREPESO	21 (53,8)	63 (66,3)	
	OBESIDAD	7 (17,9)	22 (23,2)	
TIPO DC	NO	22 (56,4)	91 (95,8)	,104
	SI	17 (43,6)	4 (4,2)	
TRATAMIENTO	ALZEHIMER	12 (30,8)	52 (53,7)	,616
	VASCULAR	9 (23,1)	14 (14,7)	
	MULTIFACTORIAL	16 (41)	25 (26,3)	
	SENIL	2 (5,1)	5 (5,3)	
DEPENDENCIA	SI	11 (28,2)	31 (32,6)	,859
	NO	28 (71,8)	65 (67,4)	
GDS	LEVE	20 (51,3)	42 (44,2)	,565
	MODERADA	14 (35,9)	39 (40,1)	
	SEVERA	5 (12,8)	15 (15,8)	
GDS	LEVE	20 (51,3)	42 (44,2)	,565
	MODERADO	12 (30,8)	35 (36,9)	
	GRAVE	7 (17,9)	18 (19)	

Como se representa en esta tabla y se ha comentado ya anteriormente, hay mayor porcentaje de mujeres que de hombres. Por otro lado, se observó que había más pacientes que no padecían DM, un mayor número de pacientes con hipertensión arterial, un mayor número de pacientes con sobrepeso, menor número de pacientes que no padecían dislipemia, la mayoría no tenían antecedentes de tabaquismo, el mayor porcentaje de tipo de DC fue la enfermedad de Alzheimer, la mayoría de los pacientes estaban en tratamiento farmacológico para el DC y la mayoría de paciente eran dependientes leve-moderados.

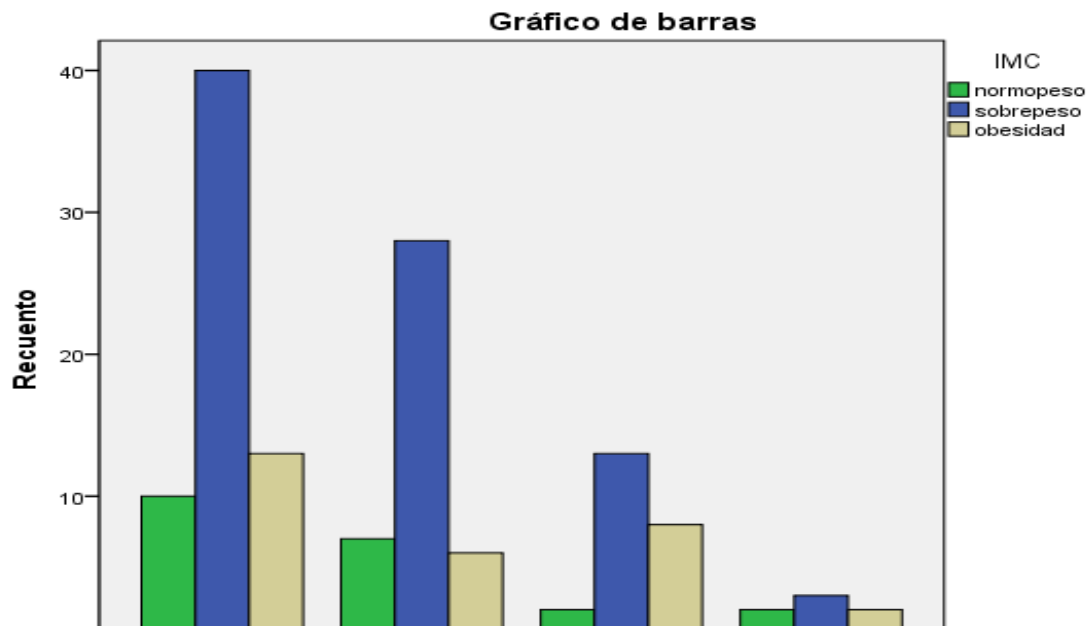
En relación con las variable antropométrica (índice de masa corporal), para realizar el análisis de resultados, utilizando la clasificación propuesta por la Organización Mundial de la Salud, explicado en el apartado de material y métodos. Se obtuvo, como se expresa en el gráfico 2:



*Figura 3. Distribución IMC*

Respecto a la relación estudiada entre los pacientes deterioro cognitivo y el índice de masa corporal, se observó que la gran mayoría de los paciente con deterioro cognitivo tienen sobrepeso, al igual que en los diferentes tipos de deterioro cognitivo.





*Figura 4. Distribución IMC*

*Tabla 5. Relación tipo DC con IMC.*

TIPODC		IMC		
		Normopeso (%)	Sobrepeso (%)	Obesidad (%)
TIPODC	Alzheimer	10 (15,9)	40 (63,5)	13 (20,6)
	Multifactorial	7 (17,1)	28 (68,3)	6 (14,6)
	Vascular	2 (8,7)	13 (56,5)	8 (34,8)
	Senil	2(28,6)	3 (42,9)	2 (28,6)
Total		21 (15,7)	84 (62,7)	29 (21,6)

En este caso la prueba Chi-cuadrado no se puede aplicar porque hay más de un 25% casillas con frecuencia inferior a 5.

En este caso se observó una prueba Chi-cuadrado con  $p = 0,512$ , pero no se puede dar como válido, ya que no se pudo aplicar el test porque hay más de un 25% de casillas con frecuencia inferior a 5 y la frecuencia mínima esperada es de 1,1. Se dedujo que esto está producido porque la mayoría de los pacientes tienen sobrepeso, sea el tipo DC que sea y que hay un número muy pequeño de pacientes con deterioro cognitivo senil.

Se valoró también, el IMC según grupos de edad. Se observó que a mayor edad aunque sigue prevaleciendo el sobrepeso, hay mayor normo pesos y ninguna obesidad:

*Tabla 6. IMC por grupo de Edad*

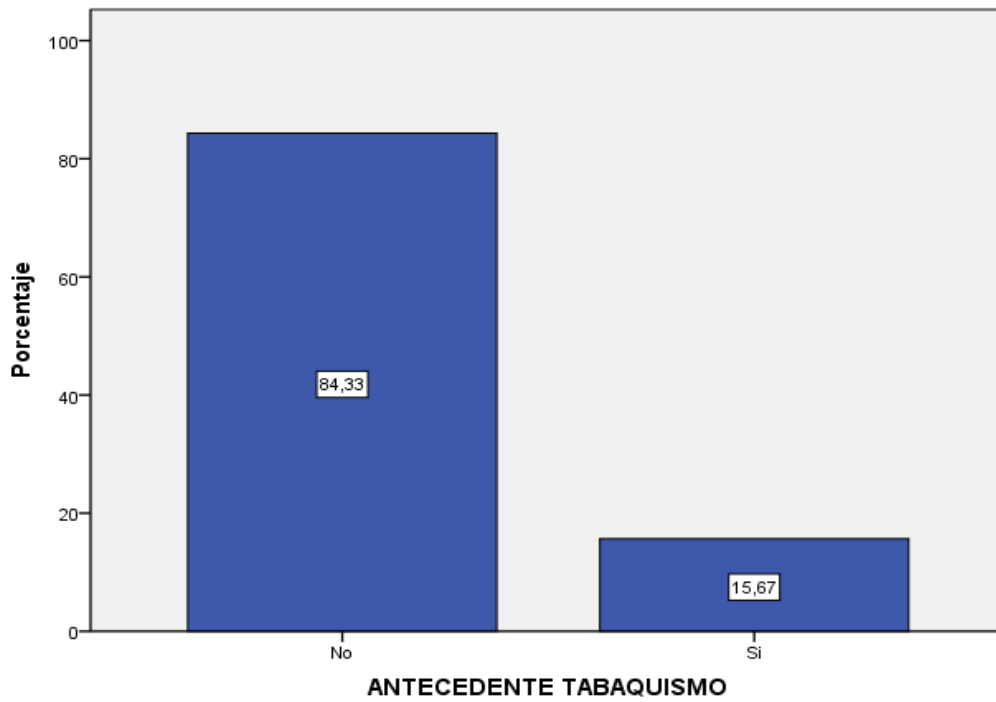
EDAD	GRUPOS DE AÑOS	50-69 num %	70-79 num %	80-89 num %	90-99 num %
IMC	NORMOPESO	3 (27,3)	4 (8,5)	9 (14,5)	5 (35,7)
	SOBREPESO	5 (45,5)	35 (74,5)	35 (56,5)	10 (64,3)
	OBESIDAD	3 (27,3)	8 (17)	18 (29)	0 (0)

4 casillas recuento inferior a 5. El recuento esperado era inferior a 1,7. Se realiza prueba Chi-cuadrado al agrupar la edad en año es una variable cuasi cuantitativa

Se observa que hay diferencias, con una prueba Chi-cuadrado con  $p$  de 0,04, ya que en la mayoría de los grupos de edad prevalece el sobrepeso y más llamativo entre los 70 y 89 años de edad,

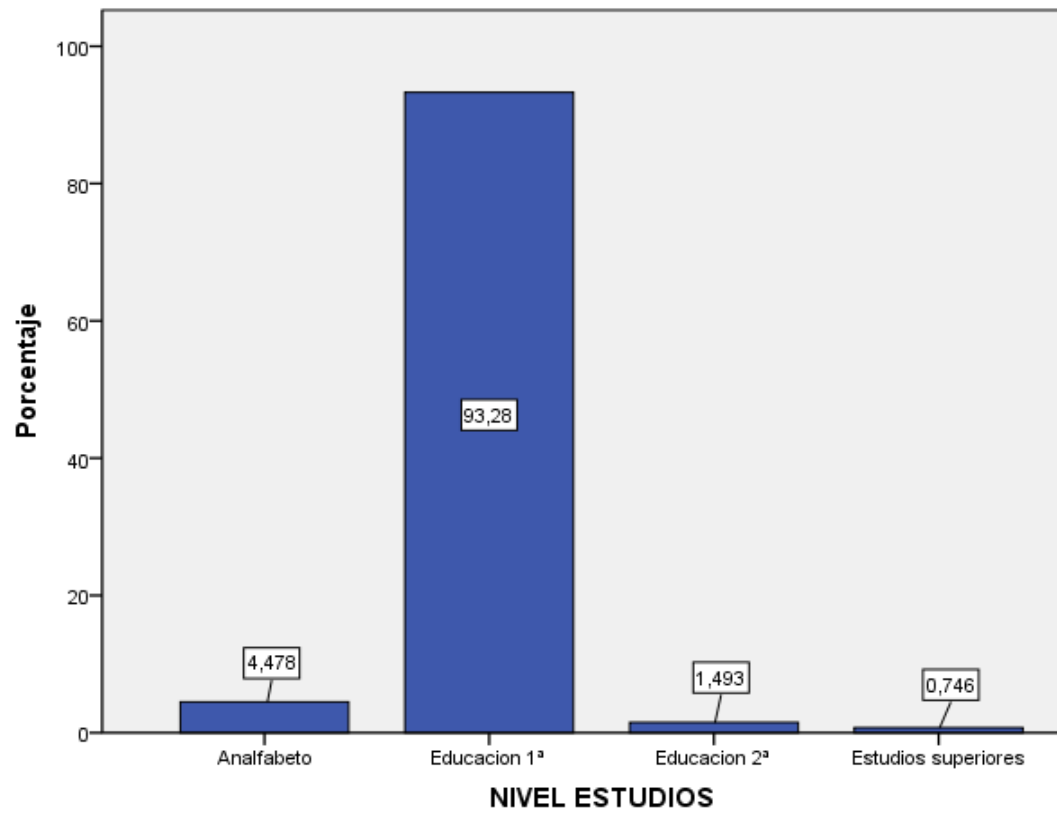
Se observó en el estudio, tabla 4, que la mayoría de las mujeres tenían obesidad y sobrepeso, concretamente 22 mujeres con obesidad y 63 con sobrepeso, por el contrario 7 hombres con obesidad y 21 con sobrepeso, todo esto con una prueba de Chi-cuadro para relacionar variables y con un  $p$  en la prueba de 0,038.

Se observó que la gran mayoría de los pacientes estudiados no tenían antecedentes de tabaquismo, como se muestra en el siguiente gráfico:



*Figura 5. Antecedentes tabaquismo*

Así mismo se observó que la mayoría de los pacientes con deterioro cognitivo estudiados tienen un nivel de estudios de educación primaria:



*Figura 6. Nivel de estudios*

### 5.3. Relación entre características clínicas y el deterioro cognitivo:

Continuando con la relación del deterioro cognitivo y las diferentes variables clínicas, se recogieron datos de los principales factores de riesgo cardiovascular (diabetes Mellitus, hipertensión Arterial y dislipemia), para posteriormente poder relacionar dichas variables y ver el control metabólico de la población. Se obtuvo un gran porcentaje de pacientes con algún factor de riesgo cardiovascular. Así de los 135 pacientes estudiados, un 44,8% con diabetes mellitus, un 75,4% con hipertensión arterial y un 43% con dislipemia. Estos resultados también fueron valorados estadísticamente, su relación en cada tipo de deterioro cognitivo y/o demencia.

*Tabla 7. Frecuencia de diabetes mellitus, hipertensión arterial y dislipemia.*

DM		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válido	No	74	55,2	55,2	55,2
	Si	61	44,8	44,8	100,0
	Total	135	100,0	100,0	
HTA		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válido	No	33	24,6	24,6	24,6
	Si	102	75,4	75,4	100,0
	Total	135	100,0	100,0	
DLP		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válido	No	76	56,7	56,7	56,7
	Si	59	43,3	43,3	100,0
	Total	135	100,0	100,0	

#### 5.4. Control metabólico de los pacientes diabéticos y su influencia en mini-mental test:

Se valoró el control metabólico de los pacientes diabéticos atendidos en la población estudiada mediante la medición de la HbA1c y su influencia a nivel cognitivo midiendo el nivel de deterioro cognitivo mediante escala mini-mental test. También se valoró la relación de esta puntuación con los pacientes que padecen diabetes mellitus y los que no la padecen de la población estudio. En referencia a los valores de hemoglobina glicosilada, se obtuvo una media similar entre la hemoglobina glicosilada inicial (hace 5 años) y la final (actual), con ambos intervalos de confianza de 95% estrechos y una mediana igual, como se muestra en la siguiente tabla:

*Tabla 8. Descriptivos HbA1c y mini-mental test de la población estudiada con deterioro cognitivo*

	Media inicial	Media final	Mediana inicial	Mediana final	Intervalo confianza inicial	Intervalo confianza final
HA1c	6,54	6,4	6	6	6,34-6,75	6,26-6,56
MiniMental Test	23,1	18,03	23	20	22,42-23,77	17,20-18,86

Así mismo, para valorar la influencia a nivel cognitivo, se valoró la puntuación del nivel cognitivo mediante la escala mini-mental test. Se observó, pues, que ambas puntuaciones se corresponden con un diagnóstico de demencia leve.

### 5.5. Relación evolutiva del deterioro cognitivo con la diabetes mellitus

El resultado anterior, se vio con toda la población estudiada con deterioro cognitivo, por eso se relacionó la puntuación mini-mental test con los valores de HbA1c, para valorar si había o no diferencias significativas.

Al tratarse ambas variables de variables cuantitativas sin distribución normal, para ver la posible relación que hay entre ellas se valoró el análisis de correlación de Spearman, ya que la correlación de Pearson solo la podemos usar cuando las variables tienen distribución normal. Tras realizar la correlación de Spearman con una correlación significativa bilateral al nivel 0,01, las únicas correlaciones dignas de ser mencionadas fueron la correlación que hay entre Hba inicial y Hba final, las cuales tienen una correlación de 0,689, por tanto una correlación positiva media fuerte; y la correlación entre mini-mental inicial y final, las cuales tienen una correlación de 0,812, es decir, una correlación positiva fuerte.

Para completar más este apartado, se realizó la prueba no paramétrica de Wilcoxon para muestras relacionadas, es decir, se valoró si existían diferencias significativas en el antes y el después de las variables mini-mental y Hba en los pacientes con DC (población de estudio):

*Tabla 9. Relación HbA1c y mini-mental test inicial y final respectivamente en pacientes con DC.*

		Rango promedio	Sig. asintót. (bilateral)
HbA1c inicial - final	Rango negativo	32,88	0,605
	Rango positivo	27,22	
MiniMental inicial- final	Rango negativo	64,00	0,000
	Rango positivo	0,00	

Como muestra la tabla, se observó:

- p-valor mayor de 0,05, en cuanto a la HbA1c. No existen diferencias significativas en los valores de la variable Hba inicial y final.
- p-valor menor de 0,05, en cuanto al mini-mental test. Si existen diferencias significativas en los valores de la variable mini-mental inicial y final.

Llegando a este punto, para seguir relacionando el deterioro cognitivo con la diabetes mellitus, se relacionó, en un primer momento, la edad con los años de evolución del deterioro cognitivo, así como los años evolución de la DM con años evolución del deterioro cognitivo. Ambas relaciones mostraron ser significativas. Como tanto la edad como los años de evolución del DC son dos variables cuantitativas y una distribución no normal, se vio su relación con pruebas no paramétricas con la Rho de Spearman. Del mismo modo ocurre con la relación entre edad y años de evolución de la DM, y la relación entre los años de evolución del DC y los años de evolución de la DM. Para simplificar estas relaciones se realizó la siguiente tabla donde expresan todas las relaciones:

*Tabla 10. Relación de la edad, años evolución DC y años evolución DM.*

		Edad	Años evolución DC	Años evolución DM
Edad	Coeficiente de correlación	1,000	,024	-,015
	Sig. (bilateral)	.	,786	,864
Años evolución DC	Coeficiente de correlación	,024	1,000	,153
	Sig. (bilateral)	,786	.	,077
Años evolución DM	Coeficiente de correlación	-,015	,153	1,000
	Sig. (bilateral)	,864	,077	.



Se observó con esta prueba estadística de correlación que existe una relación entre las variables años de evolución DM y los años de evolución DC, con un nivel significación de 0,07 bilateral. Continuando con esta relación entre dos variables cuantitativas se observó una relación comparando a nivel de sus resultados descriptivos ambas medias, una relación con un nivel significación de 0,02 mediante ANOVA de una vía:

*Tabla 11. Relación media años evolución DM con media años evolución DC.*

	Media evol DM	Media evol DC	ANOVA Sig.
Total	4,2	3,5	0,02

Esto mostró que existe una relación en los años de evolución de ambas patologías y por lo tanto en la edad de inicio del diagnóstico será similar.

### 5.6. Relación de las variables clínicas con los diferentes tipos de deterioro cognitivos.

Al analizar el porcentaje de pacientes con diabetes mellitus tipo II, se observó que hay un 44,8% que la padecen. De los pacientes con diabetes mellitus tipo II presentaron deterioro cognitivo tipo Alzheimer un 34,9%; deterioro cognitivo tipo Multifactorial un 48,8%; deterioro cognitivo Senil un 85,7 %; y deterioro cognitivo tipo Vascular un 52,2%. Como se observó, mediante Chi-cuadrado de Pearson con p-valor de 0.046, es significativo en el sentido de que hay algunos tipos de deterioro cognitivos que se relacionan más con la diabetes mellitus, como es el tipo Senil y el tipo Vascular.

*Tabla 12. Asociación diferentes tipos de deterioro cognitivo y pacientes con diabetes mellitus*

		DM	
		Si (núm (%))	No (núm (%))
TIPODC	Alzheimer	22(34,9)	41(65,1)
	Multifactorial	20(48,8)	21(51,2)
	Vascular	12(52,2)	11(48,8)
	Senil	6(85,7)	1(14,3)
Total		60(44,8)	74(55,2)

En relación a la hipertensión arterial (HTA), se observó que la gran mayoría de los pacientes estudiados padecen hipertensión arterial. Entre los pacientes estudiados con hipertensión arterial, se obtuvo un 74,6% con enfermedad de Alzheimer, un 78% deterioro cognitivo tipo Multifactorial, un 100% tipo Senil y un 65,2% Vascular. Se observó que no hay diferencias significativas, mediante Chi-cuadrado de Pearson, entre los diferentes tipos de deterioro cognitivo y la HTA, como se muestran en las siguientes tablas:

Tabla 13. Asociación diferentes tipos de deterioro cognitivo y pacientes con hipertensión.

		HTA	
		Si (núm (%))	No (núm (%))
TIPODC	Alzheimer	47(74,6)	16(25,4)
	Multifactorial	32(78)	9(22)
	Vascular	15(65,2)	8(34,8)
	Senil	7(100)	0(0)
Total	101(75,4)	33(24,6)	

En cuanto a los pacientes con dislipemia se observó que un 46% tienen una enfermedad de Alzheimer, un 34,1% deterioro cognitivo multifactorial, un 57,1% tipo Senil y un 47,8% tipo Vascular. No se observaron diferencias significativas, mediante Chi-cuadrado de Pearson. A nivel descriptivos si se observó que la dislipemia se relaciona más con el Deterioro Cognitivo Senil.

Tabla 14. Asociación diferentes tipos de deterioro cognitivo y pacientes con dislipemia.

		DLP	
		Si (núm (%))	No (núm (%))
TIPODC	Alzheimer	29(46)	34(54)
	Multifactorial	14(34,1)	27(65,9)
	Vascular	11(47,8)	12(52,2)
	Senil	4(57,1)	3(42,9)
Total		58(43,3)	76(56,7)

En lo referente a la relación del deterioro cognitivo con el sexo se observó a nivel descriptivo que la mayoría de los paciente son mujeres a nivel general y en los diferentes tipos de deterioro cognitivo. No se observaron diferencias significativas, mediante Chi-cuadrado de Pearson, en cuanto al sexo para los diferentes tipos de deterioro cognitivo.

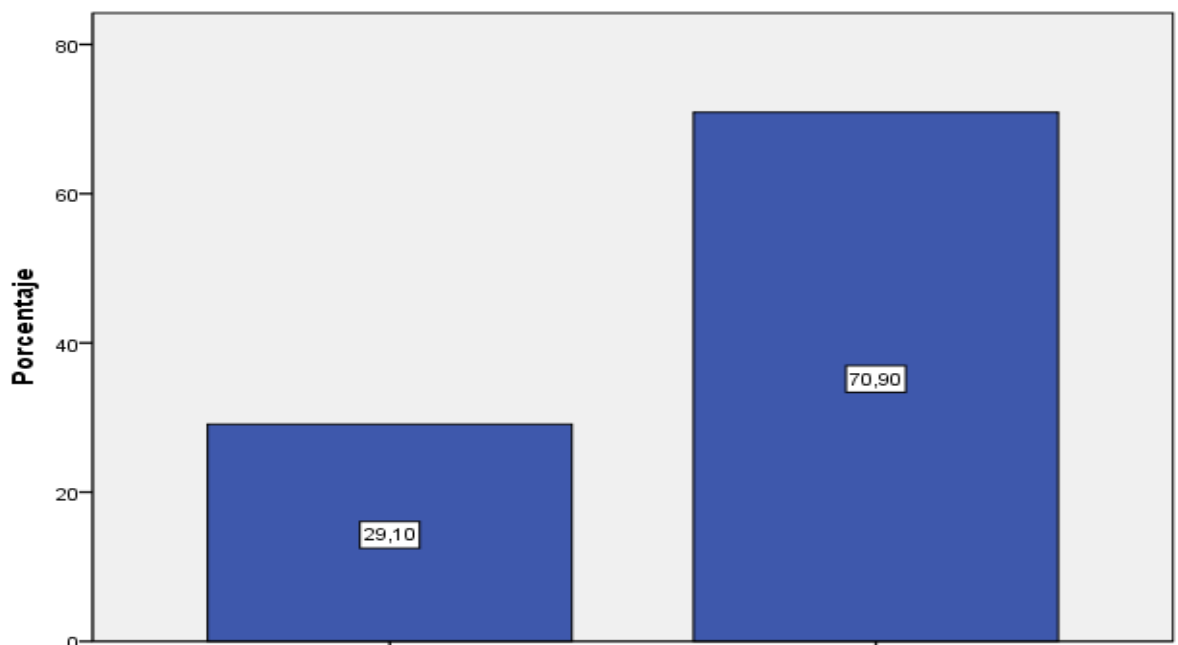


Figura 7. Distribución por sexo

Tabla 15. Asociación diferentes tipos de deterioro cognitivo y sexo.

		Sexo	
		Hombre (núm (%))	Mujer (núm (%))
TIPODC	Alzheimer	12(19)	51(81)
	Multifactorial	16(39)	25(61)
	Vascular	9(39,1)	14(60,9)
	Senil	2(28,6)	5(71,4)
Total		39(29,1)	95(70,9)

## 5.7. Relación paciente del estudio con trastorno psiquiátrico

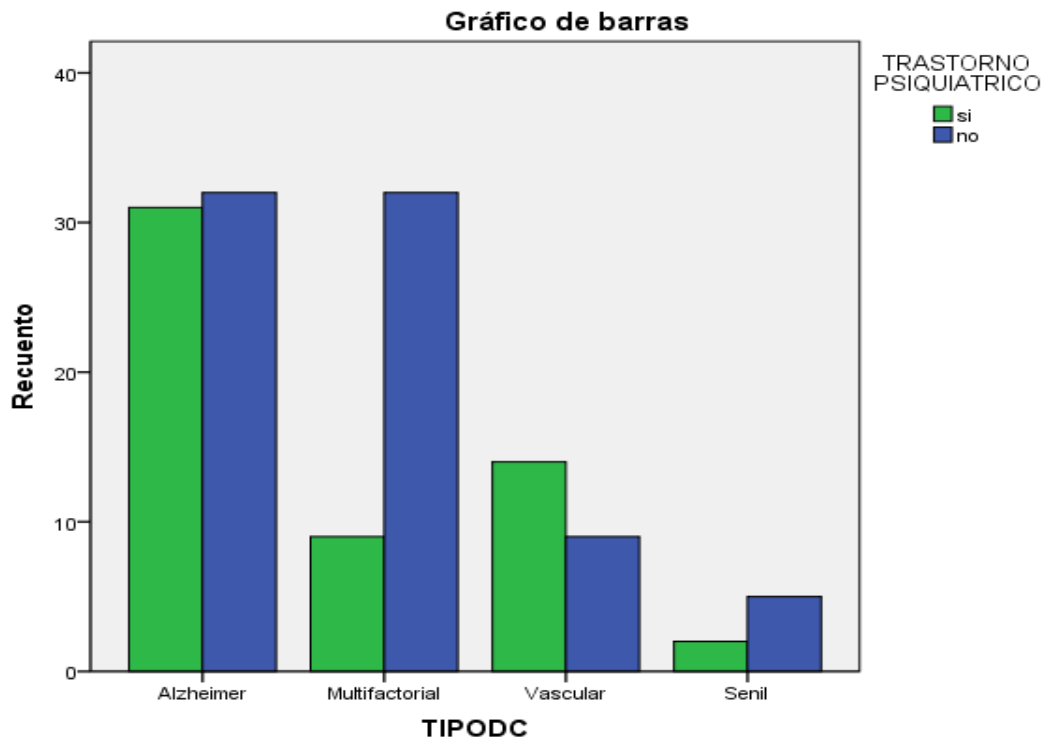
Se estudió también, una relación de los trastornos psiquiátricos en pacientes con deterioro cognitivo y con diabetes mellitus.

*Tabla 16. Asociación tipo de deterioro cognitivo con trastorno psiquiátrico.*

		TRASTORNO PSIQUIATRICO	
		si	No
TIPODC	Alzheimer	31(49,2)	32(50,8)
	Multifactorial	9(22)	32(78)
	Vascular	14(60,9)	9(39,1)
	Senil	2(28,6)	5(71,4)
Total		56(41,8)	78(58,2)

Se observó que si existían diferencias significativas, con un p de 0,007 que se obtuvo con la prueba Chi-cuadrado por ser dos variables categóricas. Observando la tabla, casi el 60% de los pacientes con DC tipo vascular padecen de trastorno psiquiátrico y casi el 50% de los pacientes con DC tipo enfermedad de Alzheimer también padecen trastorno psiquiátrico.

En el siguiente gráfico se representa más claramente la distribución que existe entre los pacientes que sufren algún trastorno psiquiátrico y los pacientes agrupados según el tipo de DC que padecen:



*Figura 8. Relación tipo deterioro cognitivo con trastorno cognitivo*

En la siguiente tabla, como se ha comentado anteriormente, se representa la relación de los pacientes con DM y trastorno psiquiátrico:

Tabla 17. Asociación diabetes mellitus con trastorno psiquiátrico.

		DIABETES MELLITUS	
		SI	NO
Trastorno psiquiátrico	SI	25 (44,6%)	31 (55,4%)
	NO	35 (44,9%)	53 (55,1%)

Se observó, al ser dos variables categóricas, con la prueba Chi-cuadrado, que no existen diferencias significativas entre padecer DM y padecer trastorno psiquiátrico, en los pacientes estudiados. Se representa en la tabla y posteriormente en el siguiente gráfico que de los pacientes que padecen.

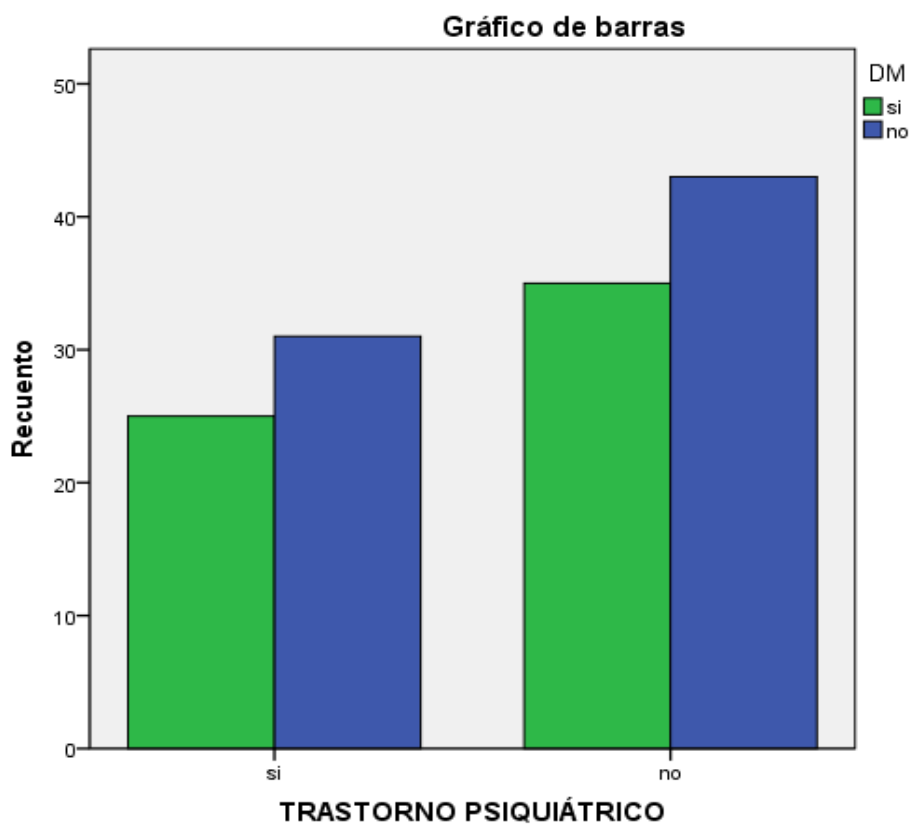


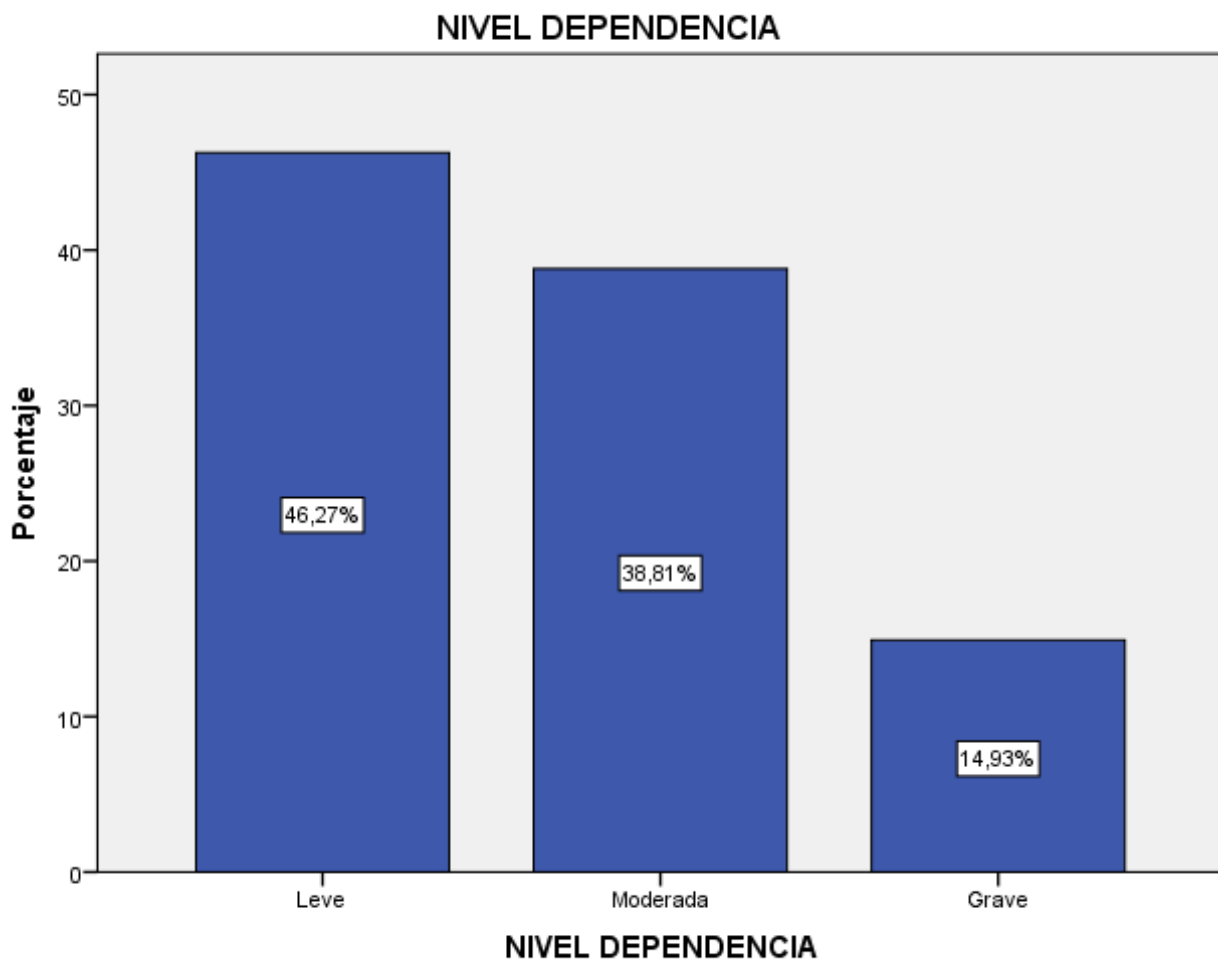
Figura 9. Relación diabetes mellitus con trastorno psiquiátrico



## 5.8. Repercusión social de los pacientes con deterioro cognitivo

Para valorar la repercusión social que tienen estos pacientes por su patología de base, también se analizó el nivel de dependencia acorde a las actividades básicas de la vida diaria, que necesitaban.

De esta forma, se obtuvo, un 46,27%, de ellos presentaban una dependencia leve, un 36,81% una dependencia moderada y un 14,93% una dependencia grave o total para las actividades de la vida diaria.



*Figura 10. Nivel de dependencia*

Se observó que los pacientes con deterioro cognitivo, tenían un nivel de dependencia, la mayoría de ellos leve.

Tabla 18. Asociación puntuación mini-mental test con nivel dependencia

		NIVEL DEPENDENCIA		
MiniMental inicial	leve	Media		24,58
		Intervalo de confianza para la media al 95%	Límite inferior	23,76
			Límite superior	25,40
	moderada	Mediana		24,00
		Media		22,79
		Intervalo de confianza para la media al 95%	Límite inferior	21,90
			Límite superior	23,68
	severa	Mediana		22,50
		Media		19,30
		Intervalo de confianza para la media al 95%	Límite inferior	16,98
			Límite superior	21,62
			Mediana	20,00
MiniMental final	leve	Media		20,44
		Intervalo de confianza para la media al 95%	Límite inferior	19,71
			Límite superior	21,16
	moderada	Mediana		20,00
		Media		17,77
		Intervalo de confianza para la media al 95%	Límite inferior	16,57
			Límite superior	18,97
	severa	Mediana		17,50
		Media		11,25
		Intervalo de confianza para la media al 95%	Límite inferior	9,05
			Límite superior	13,45
			Mediana	10

En el p-valor de Pearson, existen diferencias significativas, menor de 0,05. Como se representa en la tabla anterior, se observó, que a peor puntuación mini-mental test existe mayor dependencia del paciente. Esta relación se observó tanto a nivel inicial (hace 5 años), como con la puntuación del mini-mental test realizada a los pacientes actualmente (mini-mental test final). Como el mini-mental test tiene sus limitaciones, se usó también la

escala GDS para la valoración del nivel cognitivo del paciente y al ser el nivel de dependencia una variable importante para la valoración de la dependencia de los paciente y su extrapolación a nivel poblacional por los recursos sanitarios que utilizan, se estudió la asociación escala GDS actual con el nivel de dependencia de los pacientes.

*Tabla 19. Asociación puntuación GDS con nivel dependencia.*

		GDS		
		Leve (núm (%))	Moderado (núm (%))	Grave (núm (%))
NIVEL DEPENDENCIA	Leve	45(72,6)	17(27,4)	0(0)
	moderada	20(38,5)	23(44,2)	9(17,3)
	Grave	3(15)	1(5)	16(80)

Si existen diferencias significativa al realizar la asociación de ambas variables con la prueba Chi-cuadrado de Pearson con  $p < 0,00$ . Se mostró que la mayoría de los pacientes tienen nivel de dependencia leve-moderada acorde con la puntuación GDS. Por otro lado, se observó que a mayor nivel GDS mayor dependencia como se muestra en el siguiente gráfico:

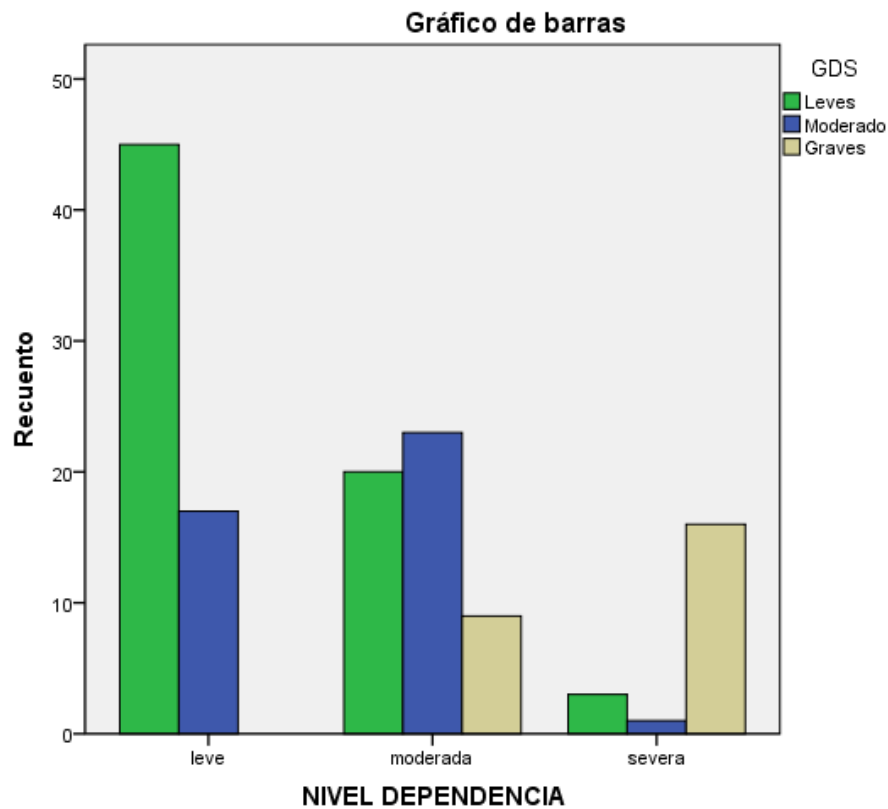


Figura 11. Relación puntuación GDS (escala de deterioro global) con nivel de dependencia

No existe relación del grado de dependencia con respecto a los diferentes grupos de edad como se presenta en la siguiente tabla:

*Tabla 20. Distribución dependencia por grupos de edad.*

EDAD	GRUPOS DE AÑOS	50-69 num %	70-79 num %	80-89 num %	90-99 num %
DEPENDENCIA	LEVE	45.5	53.2	41.9	42.9
	MODERADA	36.4	38,30	40,30	35.7
	SEVERA	18.2	8.5	17,7	21.4

3 Casillas han esperado un recuento interior a 5. El recuento mínimo esperado es de 1,64.

Se realiza prueba Chi-cuadrado al ser la variable grupo de edad en años una variable cuasi cuantitativa.

Se observa un p de 0,81 con la prueba Chi-cuadrado, al ser la variable dependencia una variable categórica y grupo de edad en años una variable cuasi cuantitativa, por lo que no se observan diferencias significativas.

## 5.9. Influencia del tratamiento farmacológico en el deterioro cognitivo con puntuación mini-mental test

Tabla 21. Relación tratamiento deterioro cognitivo con puntuación minimal test.

	Tratamiento Deterioro Cognitivo				
MiniMental inicial	si	Media	21,90		
		Intervalo de confianza para la media al 95%	Límite inferior Límite superior	20,48 23,33	
		Mediana	22,00		
	no	Media	23,64		
		Intervalo de confianza para la media al 95%	Límite inferior Límite superior	22,92 24,37	
		Mediana	24,00		
	MiniMental final	si	Media	15,95	
			Intervalo de confianza para la media al 95%	Límite inferior Límite superior	14,49 17,42
			Mediana	17,00	
no		Media	18,98		
		Intervalo de confianza para la media al 95%	Límite inferior Límite superior	18,01 19,94	
		Mediana	20,00		

Como se sabe, no hay un tratamiento farmacológico que detenga el DC ni la demencia, pero si se conocen fármacos que influyen en el curso clínico de la enfermedad. Por este motivo, en este estudio se quiso analizar la evolución de la enfermedad en pacientes con tratamiento farmacológico y en pacientes que no tienen tratamiento farmacológico.

Se observó que existían diferencia significativas entre pacientes con tratamiento farmacológico y pacientes sin tratamiento farmacológico medido clínicamente su nivel cognitivo con la escala mini-mental test, con una p de 0,019, utilizando una prueba Chi-cuadrado para dos variables categóricas.

Si se observa la tabla, a nivel de mini-mental inicial la media del test es de una puntuación de 21,9 en pacientes con tratamiento farmacológico y de 23,6 en pacientes sin tratamiento farmacológico. Si observamos la evaluación cognitiva actual (final) con la escala mini-mental test se observa una media de 15,9 puntos en el test en pacientes con tratamiento farmacológico y una media de 19 puntos en paciones sin tratamiento farmacológico. Si nos vamos al valor de la mediana, se obtuvo un resultado inicial de 22 puntos con tratamiento farmacológico y 24 puntos sin tratamiento farmacológico, y un resultado actual de la escala mini-mental test de una mediana de 17 puntos con tratamiento y 20 puntos sin tratamiento. Se observó, por lo tanto, una evaluación negativa en pacientes con tratamiento en puntuación con la escala mini-mental test a nivel cognitivo.

## 6. DISCUSIÓN



Las investigaciones clínicas apoyan un vínculo entre la diabetes mellitus y el deterioro cognitivo, al igual que la influencia de otros factores de riesgo cardiovascular. Sin embargo, la relación con la progresión de la enfermedad no está clara. No todos los estudios que han analizado la relación entre la diabetes y la progresión del deterioro cognitivo en los pacientes encuentran resultados positivos (98).

En nuestra población, nos encontramos con una proporción de pacientes afectados con demencia de 7 casos diagnosticados por cada 1000 habitantes. Se basa en pacientes ya diagnosticados, según las escalas diagnóstico de demencia. Estos datos se pueden relacionar con los datos de la prevalencia del diagnóstico de demencia a nivel nacional (82). La Prevalencia del DC Leve en el último estudio realizado, "Prevalencia de deterioro cognitivo en España. Estudio Gómez de Caso en redes centinelas sanitarias", donde se estudiaron 4.624 pacientes, que representan a una población de 1.723.216 personas de 5 comunidades autónomas, se habla de una prevalencia ajustada a la población del 18,5% (IC 95% 17,3-19,7) (83).

Este dato nos muestra la existencia de un infra diagnóstico de esta enfermedad en nuestra población estudiada, y el gran impacto en la sociedad que esto produce, ya que tenemos un diagnóstico de demencia, pero hay otros pacientes que pueden tener un ligero deterioro cognitivo y no están diagnosticados en nuestra población (82).

Al estudiar a los pacientes con deterioro cognitivo hay que valorar varias cuestiones, entre ellas la edad de nuestra población. Como se ha dicho anteriormente, estamos en una sociedad en la que la prevalencia de enfermedades crónicas va en aumento y son muy impactantes a nivel social. Este grupo formado por 135 pacientes, con una edad mínima es de 50 años y la edad máxima de 97.

Se observa una distribución en la cual el grueso del deterioro cognitivo se encuentra en torno a los 80 años. Esto puede ser explicado porque el deterioro cognitivo aparece en edades avanzadas de la vida y al ser una enfermedad que tiene un impacto importante en la salud y bienestar de los pacientes, suelen fallecer antes que un paciente sin deterioro cognitivo. Según estudios epidemiológicos a nivel nacional, este dato está relacionado, demostrando que a mayor edad, mayor frecuencia de padecer deterioro cognitivo (82). En nuestra población observamos que de los 135 pacientes con deterioro cognitivo un 47% tienen enfermedad de Alzheimer, un 30,6 % deterioro cognitivo Multifactorial, un 5,2 % deterioro cognitivo Senil y un 17,2% deterioro cognitivo Vascular. Se observa la alta frecuencia de enfermedad de Alzheimer en nuestra muestra, que coincide con la alta frecuencia también a nivel nacional (82).

Por otro lado, en el presente estudio se ha intentado valorar si hay diferencias de edad entre un tipo de deterioro cognitivo y/o demencia. El resultado no ha sido significativo, lo que

puede explicar que casi todos los tipos de deterioro cognitivo se dan en una edad elevada.

Si vemos la relación de la edad con los años de evolución del deterioro cognitivo se observa que no hay relación significativa entre ambos parámetros, pero como sabemos y podemos observar, en la población, el deterioro cognitivo aparece en edades avanzadas, por lo que la edad es un factor para padecer esta enfermedad (2, 82, 97).

Por otro lado, se observa en general un mayor porcentaje de mujeres en los pacientes estudiados, exactamente el 70,9%, y mayor porcentaje de mujeres, al estudiar la relación entre variable sexo y deterioro cognitivo, ya que el p valor es no significativo, explicándose que en todos los tipos de deterioro cognitivo ocurre esto, por el mayor número de mujeres. En la literatura, la mayor parte de estudios, hay mayor porcentaje de mujeres (82, 97), quizás por el aumento de la esperanza de vida en el sexo femenino o que fisiológicamente el sexo puede ser un factor precipitante a padecer deterioro cognitivo. Este punto podría servir de línea de investigación, para estudios futuros.

Al observar el porcentaje de pacientes con diabetes mellitus tipo II en pacientes con deterioro cognitivo en el presente estudio, se observa que hay un 44,8% que tienen diabetes mellitus tipo II, concretamente 61 pacientes de 135. En España, la prevalencia de diabetes mellitus tipo II, se sitúa alrededor del 14% de la población adulta, y en aproximadamente la mitad de los casos, el paciente desconoce su existencia. Esta prevalencia aumenta con la edad, superando el 20% en mayores de 70 años (2, 82, 97).

En la última década se ha constatado una importante evidencia epidemiológica que relaciona la diabetes mellitus y la demencia. Se trata de información proveniente de

estudios que cuentan con un gran número de participantes, que representan a diversas culturas, y que llegan a conclusiones similares en poblaciones muy distintas. La conclusión general, aunque no uniforme, de estos estudios es que parece existir una asociación entre diabetes mellitus y demencia. En las revisiones en que se abordan además otros factores de riesgo, es en la diabetes mellitus donde parece ser que la evidencia es más potente (3), e independiente del efecto de otros factores de riesgo como la hipercolesterolemia y la hipertensión arterial, además de otros diversos posibles factores asociados que podrían confundir los resultados (edad, sexo, nivel de estudios, etc.) (2, 99-102). En un meta análisis reciente, el riesgo relativo de padecer enfermedad de Alzheimer para los pacientes con DM se ha cifrado en 1,46, basándose en 6 estudios que agrupan un total de 5.706 personas con diabetes y 36.191 sin ella. El riesgo relativo descrito para la demencia vascular es de 2,48, aún más alto, en base a 10 estudios que incluyen 3.519 personas con diabetes y 23.026 sin ella (2, 100). Uno de los estudios más importantes evaluados en dichas revisiones es el *Rotterdam Study*, que en el seguimiento durante 2 años de una cohorte de 5.000 pacientes mayores de 55 años y sin demencia inicial encontró que en los pacientes con diabetes mellitus casi se duplicaba el riesgo de tener demencia (RR 1,9) (2).

El análisis que se realiza en el presente estudio valoró un parámetro o marcador importante en el control metabólico de la DM en la práctica clínica, como es la hemoglobina glicosilada (HbA1c). De esta forma, en el estudio se ha utilizado el valor de la HbA1c inicial de los pacientes con diabetes mellitus y deterioro cognitivo y la HbA1c a 5 años posteriores (HbA1c final). Se observa con este parámetro el control metabólico de la población estudiada en este espacio temporal. Así, tenemos una media similar entre la hemoglobina glicosilada inicial y la final, con una media inicial de 6,5 y una media final de 6,4, con ambos intervalos de confianza de 95% estrechos. Esto demuestra un buen control

metabólico en cuanto a las diabetes mellitus de los pacientes estudiados (2, 3, 97).

Otra forma de ver si afecta el control metabólico a los pacientes con deterioro cognitivo, es el grado de deterioro que han tenido a lo largo del tiempo, es decir, la evolución en puntuación del mini-mental test. Al estudiar las variables mini-mental inicial (hace 5 años) y final (actual), se ve una media en mini-mental inicial de 23,1 y una final de 18 en puntuación de los pacientes al realizar este test. Se observa, pues, una evolución de la enfermedad. Este resultado es fácil de explicar, ya que como toda enfermedad crónica, y más la demencia, tiene una evolución negativa con empeoramiento clínico en el tiempo, de ahí esta diferencia. Con estos valores, podemos dar dos interpretaciones importantes. La primera, como se ha mencionado anteriormente, es un diagnóstico tardío de deterioro cognitivo, es decir, se diagnostica al paciente en fase de demencia leve y no en deterioro cognitivo o probable deterioro cognitivo; de esta forma se demuestra nuevamente que tenemos un diagnóstico retrasado en la población de estudio. La segunda es que hay poca diferencia entre medias de ambas medidas (inicial y final), lo que quiere decir que los pacientes están bien controlados. Se podría decir entonces, que con un buen control metabólico en relación con la diabetes mellitus se controlaría mejor la evolución del deterioro cognitivo en general.

Para dar explicación a lo anteriormente comentado, se ha estudiado la relación de HbA1c y la puntuación del Mini-Mental Test, que en realidad son los que nos dan el diagnóstico de una enfermedad u otra (diabetes mellitus o demencia respectivamente) (2, 98) y se observa una relación fuerte entre HbA1c inicial y final y una relación entre mini-mental inicial y final, ya que con la evolución de las enfermedades crónicas los valores de control suelen variar. Por otro lado, para completar más aún nuestro análisis y la relación de ambas

patologías, se ha estudiado si existen diferencias significativas en el antes y en el después de estas variables de control. Donde observamos que no tenemos diferencias significativas entre las variables HbA1c inicial y final, ya que existe un buen control metabólico teniendo valores similares y existe diferencia significativa entre los valores de puntuación del minimal test inicial y final. Siendo mínima esta diferencia, que como se ha dicho antes, probablemente por el buen control metabólico en el tiempo de los pacientes estudiados.

Existen estudios que relacionan lo anteriormente estudiado y defienden la hipótesis de que los sujetos diabéticos consiguen unos resultados inferiores en las pruebas, es decir, presentan un mayor deterioro cognitivo que los sujetos control. En el estudio de Arvanitakis y col (2004) con 824 sujetos mayores de 55 años, se demostró que la diabetes es un factor de riesgo importante en la aparición del Alzheimer y del declive de las funciones cognitivas. Otro estudio realizado con una batería de pruebas cognitivas (minimal test), obtuvo como resultado menores puntuaciones en sujetos diabéticos que en los sujetos control (102).

Hay estudios que muestran que existe suficiente evidencia para poder señalar al cerebro dentro de los órganos diana de la diabetes mellitus. La evidencia, además, es consistente en proponer mecanismos que explican la patogenia de alteraciones cerebrales en la diabetes mellitus, algunos de ellos emparentados con la fisiopatología de la enfermedad de Alzheimer. A grandes rasgos, se discute en torno a dos mecanismos patogénicos (103, 104):

- 1) El origen vascular: lesiones en la microcirculación y ataques cerebrovasculares isquémicos se asocian a un alto riesgo de provocar demencia en pacientes diabéticos (103).

- 2) Ligado a la proteína Beta-amiloide (AB): cambios metabólicos que conducen a la formación de ovillos neurofibrilares y depósito de la proteína en el tejido cerebral (similar a la enfermedad de Alzheimer) (103).
- 3) Alteraciones en las funciones de la insulina: resistencia y señalización anormal de la insulina produciendo alteraciones celulares y a nivel del desequilibrio entre especies oxidantes y antioxidantes (103).

Para relacionar la diabetes de los pacientes con el deterioro cognitivo, hemos estudiado también la correlación de los años de evolución de la diabetes, con los años evolución del deterioro cognitivo. En la relación de años evolución DM con años evolución DC, se observa que hay una correlación significativa bilateral, teniendo una media de años de evolución de diagnóstico en pacientes con DC y con DM de 4,2 años. Con este resultado se puede explicar la relación entre el deterioro cognitivo y la diabetes mellitus, existiendo una relación en el inicio del diagnóstico de ambas patologías y los años de evolución en el tiempo de ambas. Se puede decir que la edad de inicio del diagnóstico de ambas patologías es similar, al igual que los años de evolución de ambos. Son dos patologías que suelen aparecer en edades avanzadas, un poco antes la diabetes mellitus tipo II, que al ser crónicas en el tiempo, definen su relación temporal (2, 97).

Se considera que el impacto de la diabetes mellitus sobre la demencia es mayor cuando la diabetes se diagnostica en edades más tempranas, y se atenúa dicho impacto progresivamente en los grupos de mayor edad, aunque sigue siendo un factor de riesgo incluso en las personas de 85 años (2, 97).

Llegamos ahora a un punto importante en este estudio, la relación del tipo de deterioro cognitivo con la diabetes mellitus, sobre todo, si hay algún tipo de deterioro cognitivo que

se relacione más con la diabetes mellitus tipo II. En este estudio se observa un resultado significativo, en el sentido de que se observa que el deterioro cognitivo tipo Senil y el tipo Vascular y se asocian con más frecuencia con la diabetes mellitus tipo II.

Algunas de las hipótesis analizadas que relacionan el deterioro cognitivo con la diabetes mellitus tipo II (2, 3, 97, 99-104). Estas hipótesis, como se ha comentado anteriormente, hablan de que la diabetes mellitus pueden producir: lesión a nivel vascular cerebral, que puede contribuir a la isquemia cerebral; metabolismo alterado de las proteínas A beta y tau, que lleva a la formación de placas neuríticas y ovillos; aumento de los factores inflamatorios y de las especies de oxígeno reactiva (2, 3, 97, 99-104).

En el estudio de este grupo de pacientes con deterioro cognitivo, se han realizado otras valoraciones, tanto para ver el control metabólico no solo a nivel diabético, sino de otras enfermedades que pueden contribuir al desarrollo de enfermedades cardiovasculares. Así, en este análisis podrían influir otros factores como la hipertensión arterial, dislipemia, sexo, índice de masa corporal y tipo de deterioro cognitivo, por lo que valoramos en conjunto el control metabólico (4-67).

Al observar el índice de masa corporal de los pacientes estudiados, vemos que la mayoría tienen sobrepeso, exactamente un 62,7 %. Este dato es similar en los diferentes tipos de deterioro cognitivo, en el que predomina el sobrepeso en medida de índice de masa corporal, por lo que no hay diferencias entre tipos de deterioro cognitivos. Este dato, probablemente esté influido por el grado de deterioro cognitivo del paciente, ya que a un mayor deterioro cognitivo y/o demencia, influye en el índice de masa corporal disminuyéndolo, ya que se descompensa a nivel ponderal del paciente.



Se observó en el estudio que la mayoría de las mujeres tenían obesidad y sobrepeso, concretamente 22 mujeres con obesidad y 63 con sobrepeso, por el contrario 7 hombres con obesidad y 21 con sobrepeso, datos éstos con significación estadística.

Con esto se puede explicar que al inicio del deterioro cognitivo los pacientes tengan una obesidad vs sobrepeso por lo que habría que incidir en la dieta de los pacientes y con el paso del tiempo vayan bajando de peso, y el nivel nutricional esté comprometido, ya que baja la alimentación equilibrada y el aporte de líquido. De todo esto se concluye la importancia de una buena dieta equilibrada en todas las etapas de la vida, y se constata, una relación importante de la mala alimentación con el inicio de patologías crónicas por sus dificultades en la alimentación, entre ellas la diabetes mellitus, hipertensión arterial, dislipemia, y por ende, el deterioro cognitivo.

Al valorar la relación de la hipertensión arterial (HTA) en los pacientes estudiados se observa que hay una alta frecuencia de pacientes con hipertensión arterial, el 75,4%. Pudiéndose explicarse este dato con la gran relación de la hipertensión arterial con las enfermedades cerebrovasculares. Es conocido, que la hipertensión es un factor de riesgo que produce lesiones a nivel vascular, así como pueden provocar lesiones isquémicas a nivel cerebral (25, 99). Al estudiar la relación de la hipertensión arterial con los años de evolución del deterioro cognitivo aparecen datos no significativos estadísticamente, ya que la mayoría de los pacientes con deterioro cognitivo tienen hipertensión arterial desde el inicio del diagnóstico. Por otro lado, si estudiamos los diferentes tipos de deterioro cognitivo, también se obtienen datos observables no significativos, es decir, en todos los tipos de deterioro cognitivo como se muestran en los resultados de estudio, hay un alto porcentaje de pacientes con hipertensión arterial. Se podría concluir que la hipertensión

arterial está presente en la mayoría de los pacientes con deterioro cognitivo y/o demencia y puede haber mecanismos fisiopatológicos que relacionen la hipertensión arterial con la demencia y todos sus tipos.

En cuando a los pacientes con dislipemia (DLP) nos encontramos con que un 46% de los pacientes estudiados tienen una enfermedad de Alzheimer, un 34,1% tienen deterioro cognitivo multifactorial, un 57,1% tienen deterioro de tipo Senil y un 47,8% deterioro de tipo Vascular. Estas relaciones pueden ser debida a la gran relación del colesterol con la arterioesclerosis, que suponen un gran problema sanitario, de aquí, que se relacionen más la dislipemia con el deterioro cognitivo Senil y Vascular, ya que con la edad suelen aumentar la arterioesclerosis y alteración de vasos sanguíneos. Aunque aproximadamente de los pacientes con deterioro cognitivo, a nivel global, no tienen dislipemia, un 56,2%, probablemente por la mayor relación de la dislipemia con ciertos tipos de deterioro cognitivos. Este punto, podría ser objetivo de estudio en próximos estudios.

De este análisis observamos que la hipertensión arterial tiene gran relación con los diferentes tipos de deterioro cognitivo, la diabetes mellitus más relación con el Senil y Vascular y la dislipemia con el Senil. Se podría concluir que de los factores de riesgo más relacionados con el deterioro cognitivo son la diabetes mellitus y la hipertensión arterial, teniendo esta última un papel muy importante en total y en los diferentes tipos de deterioro cognitivo. Aunque los tres factores de riesgo hipertensión arterial, diabetes mellitus, dislipemia son factores importantes en el desarrollo de enfermedades vasculares y deberían de estar controlados estrictamente, sobre todo en pacientes con afectación de órganos diana. Podría relacionarse estos factores con la afectación de vasos, y puede ser una teoría, que explique la fisiología del deterioro cognitivo, como se constata en varios estudios (2, 3,

97, 99-103). Todo esto nos lleva a pensar en el síndrome metabólico, donde se tienen en cuenta todos estos factores de riesgo, así como en el índice de masa corporal (IMC), también estudiado. Este resultado podría entrar dentro del síndrome metabólico a nivel de la población general y decir que un mal control del peso y los demás factores de riesgo pueden reducir el riesgo de patología a nivel vascular y por consiguiente en nuestro estudio influir en el deterioro cognitivo.

En ocasiones, los pacientes con edad avanzada tienen un estado emocional bajo, produciéndose un difícil diagnóstico diferencial entre la pseudodemencia o la demencia. Pero, también tenemos pacientes con demencia y/o deterioro cognitivo con trastornos psiquiátricos. En nuestro estudio, como queremos ver también esta relación con la diabetes mellitus, y que el hecho de tener una enfermedad psiquiátrica es un gran impacto a nivel sanitario, se han relacionados los trastornos psiquiátricos de los pacientes estudiados con los diferentes tipos de deterioro cognitivos presentes y con los pacientes diabéticos (68, 70).

Sorprendentemente, se ha observado que hay diferencias significativas al relacionar los diferentes tipos de deterioro cognitivo y tener o no trastorno psiquiátrico. Concretamente, hay un 60,9% de pacientes con deterioro cognitivo vascular y trastorno psiquiátrico, lo que se observa que este tipo de deterioro cognitivo puede estar relacionado con padecer enfermedad psiquiátrica (68, 70).

Contrariamente, no se observa relación de los pacientes diabéticos con padecer trastorno psiquiátrico. La mayoría de los pacientes con diabetes mellitus, en los pacientes estudiados, no padecen enfermedad psiquiátrica (68, 70).

Además, como ya se ha comentado, el deterioro cognitivo y/o demencia tienen un gran impacto a nivel de la sociedad, ya que es una enfermedad crónica, con un deterioro a nivel cognitivo importante, ya que estos pacientes necesitan ayudas en muchos aspectos socio sanitarios (4-67, 97-106).

Por ello, también, se ha estudiado el nivel de dependencia de nuestros pacientes, observándose, que un 46,27% tienen una dependencia leve, un 38,81% una dependencia moderada y un 14,93% una dependencia severa. La mayoría tienen una dependencia leve-moderada. Probablemente este dato se deba a dos motivos, el primero que se relacione el nivel de deterioro cognitivo con la dependencia de los pacientes como es lógico, y segundo, que como es una enfermedad de edad avanzada, muchos de los pacientes hayan fallecido. Esta relación es una relación muy importante, a nivel social e impacto de la sociedad económicamente y personalmente. Se observa una significación estadística muy elevada al relacionar la puntuación del mini-mental Test con el grado de dependencia, por lo que, se puede decir que, dependiendo del deterioro cognitivo del paciente, tendrá un nivel de dependencia u otro. En este grupo de pacientes, está relacionado y como se ha visto anteriormente, la mayoría de nuestros pacientes tienen deterioro cognitivo leve o mejor dicho, demencia leve y como se ve, distribuido en cuanto al nivel de dependencia, la mayoría tienen un nivel de dependencia leve. Si relacionamos el deterioro cognitivo con la escala GDS (escala de deterioro global) el resultado es el mismo.

Y por último, si vemos la distribución del nivel de dependencia en los diferentes niveles de deterioros cognitivos, se ve, que con un deterioro cognitivo leve, la mayoría de los pacientes tienen un nivel de dependencia leve, con un deterioro cognitivo moderado, la mayoría de los paciente tienen un nivel de dependencia moderada, así como, un deterioro cognitivo grave, la mayoría de los pacientes tienen un nivel de dependencia severa. Este

podría ser otro punto de investigación en estudios futuros, en los cuales, se podrían sacar conclusiones con un gran impacto social, económico, sanitario y personal.

Mencionar que la mayoría de los pacientes estudiados, no tienen relación con antecedentes de tabaquismo y el nivel de estudios es bajo en la mayoría por no decir la totalidad de ellos. Estos dos factores han sido objeto de estudio en otras poblaciones con deterioro cognitivo, para ver su relación, así se ha visto que una baja escolaridad y otras comorbilidades altamente prevalente en la población contribuyen a la asociación diabetes-demencia (68, 70, 80).

Por último, vamos a analizar un punto muy importante. Es el tratamiento de la demencia. Es un punto difícil de valorar ya que no hay un tratamiento que cure la enfermedad, pero si hay estudios de fármacos que hacen que se retrase el deterioro cognitivo y/o mejore calidad de vida de los pacientes. Por este motivo, se ha relacionado los pacientes tratados con la puntuación de mini-mental test en el tiempo.

El resultado en los pacientes de este estudio ha sido un punto interesante, se observa que los pacientes con tratamiento farmacológico tienen un descenso mayor en la diferencia de puntuación mini-mental test inicial y el final, con respecto a los pacientes que no tienen tratamiento farmacológico. Esto puede ser debido a que el tratamiento farmacológico se suele pautar en pacientes con peor nivel cognitivo, porque si no fuese de este modo, crearía dudas al tratamiento farmacológico de estos pacientes, ya que en este estudio no retrasa el empeoramiento del nivel cognitivo de los pacientes y de esta forma tener mayor calidad de vida y no tanto impacto a nivel socio sanitario y menor gastos a nivel de recursos. Por lo tanto, este punto crearía duda en la utilización de dichos fármacos que a su vez tienen una repercusión económica importante en la sociedad (2, 105).

Por otro lado, actualmente no hay datos suficientes acerca de cuál es el mejor fármaco a

utilizar en el control de la diabetes u otros factores de riesgo cardiovascular, de cara a conseguir una prevención o mejoría en la clínica del deterioro cognitivo. Si parece lógico utilizar fármacos seguros que no provoquen hipoglucemias, estrés oxidativo, aumento hipertensión o hipotensión... (2, 105).

## **7. RESUMEN**

OBJETIVO GENERAL	DISCUSIÓN
<p>Analiza las relaciones entre deterioro cognitivo y diabetes mellitus, partiendo de la hipótesis general de que en los pacientes con deterioro cognitivo que tienen asociado un diagnóstico de diabetes mellitus podrían ser detectados rasgos clínicos específicos que permitirían su diferenciación frente a aquellos que presentan deterioro cognitivo sin diagnóstico asociado de diabetes mellitus.</p>	<p>Se ha observado que un buen control metabólico, en cuanto a control de HbA1c, se asocia a un mejor estado clínico, en relación con el deterioro cognitivo de un paciente.</p>

OBJETIVO PRIMERO	Valorar la asociación del deterioro cognitivo y sus tipos, con la edad y el sexo de los pacientes.	DISCUSION
HIPÓTESIS UNO	En edades más avanzadas se darían más frecuentemente unos tipos de deterioro cognitivo que otros.	No se ha encontrado relación entre la edad y los años de evolución del DC, pero si se ha observado que en nuestra población, el deterioro cognitivo aparece en edades avanzadas, por lo que la edad es un factor de riesgo para padecer esta enfermedad
HIPÓTESIS DOS	Habría más frecuencia de mujeres con deterioro cognitivo que hombres	Existe mayor proporción de mujeres en los diferentes tipos de DC estudiados y a nivel general en el estudio



OBJETIVO SEGUNDO	Valorar la influencia del control metabólico de los pacientes diabéticos atendidos en la población estudiada a nivel cognitivo	DISCUSIÓN
HIPÓTESIS TRES	Los pacientes con mal control metabólico presentarían una peor evolución en relación con el deterioro cognitivo que aquellos con buen control metabólico.	En nuestra población estudiada existe un buen control metabólico y también existe un buen estado clínico en relación con el deterioro cognitivo del paciente. En la literatura existen estudios que demuestran que un mal control metabólico empeoraría el nivel cognitivo del paciente (4-67, 102-104)
OBJETIVO TERCERO	Valorar la asociación de los diferentes tipos de deterioro cognitivo con la diabetes mellitus en una Zona de Salud de Badajoz	DISCUSIÓN
HIPÓTESIS CUATRO	Determinados tipos de deterioro cognitivo se asociarían con mayor frecuencia a la DM.	En nuestro estudio es más frecuente el DC tipo senil y vascular en pacientes con DM. Hay en otro estudio donde es más frecuente la enfermedad de Alzheimer (2, 3, 24, 25, 99-103).

OBJETIVO CUARTO	Valorar la asociación del deterioro cognitivo y sus tipos, con otros factores de riesgo cardiovascular	DISCUSIÓN
HIPÓTESIS QUINTA	Determinados tipos de deterioro cognitivo se asociaría con mayor frecuencia a determinados factores de riesgo.	Se ha observado una gran cantidad de pacientes con hipertensión arterial. Así mismo, la hipertensión arterial está presente en prácticamente todos los tipos de DC, probablemente por su componente vascular. En cuanto a la dislipemia, la hemos observado más frecuentemente relacionada con el DC tipo Senil. En definitiva, todos los factores de riesgo cardiovascular están presentes en el DC.
OBJETIVO QUINTO	Valorar la asociación de los pacientes con deterioro cognitivo, los pacientes con trastornos psiquiátricos y diabéticos.	DISCUSIÓN
HIPÓTESIS SEXTA	Los pacientes con deterioro cognitivo presentarían una especial prevalencia de trastornos psiquiátricos.	El tipo de DC se asocia de forma significativa a la aparición de trastornos psiquiátricos. Concretamente en los pacientes con DC tipo vascular hay un 61% que padecen algún trastorno psiquiátrico. No hay diferencias significativas entre pacientes DC del estudio y padecer trastorno psiquiátrico.

OBJETIVO SEXTO	Valorar el grado de dependencia que existe, dependiendo del nivel cognitivo del paciente.	DISCUSIÓN
HIPÓTESIS SÉPTIMA	Existiría una relación directa entre el grado de dependencia en paciente y su grado de deterioro cognitivo.	Se ha observado que hay diferencias significativas entre el nivel cognitivo del paciente y el nivel de dependencia. La mayoría de los pacientes tienen un nivel de dependencia leve-moderado y a mayor empeoramiento clínico a nivel cognitivo hay mayor nivel de dependencia.
OBJETIVO SÉPTIMO	Valorar el efecto del tratamiento farmacológico en los pacientes con DC estudiados	DISCUSIÓN
HIPÓTESIS OCTAVO	Existiría una relación entre el tratamiento farmacológico de los pacientes con DC y su grado de deterioro cognitivo.	Se han observado diferencias significativas entre los pacientes con tratamiento farmacológico y los pacientes sin tratamiento, pero no se ha observado mejoría clínica en cuanto a nivel cognitivo en los pacientes con tratamiento farmacológico con respecto a los pacientes sin tratamiento farmacológico. Probablemente esto es debido a que el tratamiento se pauta a pacientes en peor estado cognitivo

## **8. CONCLUSIONES**

- 8.1.La demencia más frecuente en nuestro estudio es la enfermedad de Alzheimer.
- 8.2.La población estudiada tiene un buen control metabólico, y este buen control podría determinar que tenga un menor grado de deterioro cognitivo a lo largo del tiempo.
- 8.3.La población estudiada tiene un índice de masa corporal superior a los límites normales, concretamente la mayoría tiene sobrepeso
- 8.4.Hay mayor prevalencia en el sexo femenino en los diferentes tipos de demencia estudiados
- 8.5.El deterioro cognitivo, y/o demencia, se diagnostica, en edades avanzadas, y es más frecuente su diagnóstico conforme aumenta la edad del paciente.
- 8.6.Se ha encontrado en el estudio una relación importante de la hipertensión arterial y la diabetes y en menor proporción de la dislipemia, con los

diferentes tipos de deterioro cognitivo.

8.7. Hay una relación entre el grado de deterioro cognitivo y el índice de masa corporal, el grado de dependencia y el nivel de estudios de los pacientes

8.8. Hay relación entre algunos tipos de deterioro cognitivo, sobre todo el deterioro cognitivo vascular, y el hecho de padecer, o no, trastorno psiquiátrico

8.9. Los pacientes con deterioro cognitivo y tratamiento farmacológico presentan mayor gravedad en nuestro estudio, que los que no tienen tratamiento farmacológico. Este punto es importante en muchos aspectos, ya que puede ser punto investigación en otros estudios y a nivel económico tendría una gran repercusión.

8.10. Dado que el deterioro cognitivo y las demencias tienen un gran impacto a nivel social, y dado que en nuestro estudio se observa que el control metabólico en pacientes con diabetes mellitus tipo II se asocia a un menor deterioro, un adecuado tratamiento de la diabetes podría tener implicaciones importantes a nivel clínico y económico.

8.11. Hay un retraso en el diagnóstico del deterioro cognitivo en la población estudiada, ya que cuando se diagnostica, muchos de los pacientes ya padecen demencia.

**9. BIBLIOGRAFÍA**

1. Castellanos Pinedo F, Cid Gala M, Crespo Cadenas B, Duque Sanjuan P. Manual de Información y orientación sobre los recursos disponibles en Extremadura para el paciente con demencia. Plan integral de atención sociosanitaria al deterioro cognitivo en Extremadura. SEPAD y SES. Indugrafic, Artes Gráficas, S. L. 2009.
2. Formiga F, Reñe R, Pérez-Maraver M. Demencia y diabetes: ¿Relación casual o causal? . Med Clin (Barc). 2015; 144: 176-180.
3. Regalado Doña PJ, Azpiazu Artigas P, Sánchez Guerra ML, Almenar Monfort C. Factores de riesgo vascular y enfermedad de Alzheimer. Rev Esp Geriatr Gerontol. 2009; 44:98-105.
4. Santiago JV, Levandoski LA. Hipoglucemia en pacientes con diabetes tipo 1. Tratamiento de la diabetes mellitus tipo 2 y sus complicaciones. 3ª ed. American Diabetes Association, 1998, pp. 193-201
5. Sperling MA, Deeb LC, Wright NM. Cetoacidosis diabética en la infancia. Tratamiento de la diabetes mellitus tipo 2 y sus complicaciones. 3ª ed. American Diabetes Association, 1998, pp. 43-50
6. Genuth S. Cetoacidosis diabética y coma hiperglucémico hiperosmolar no cetósico en el adulto. Tratamiento de la diabetes mellitus tipo 2 y sus complicaciones. 3ª ed. American Diabetes Association, 1998, pp. 67-77
7. UK Prospective Diabetes Study Group. Tight blood pressure control and risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes (UKPDS 38). BMJ, 1998; 317: 703-13
8. Donnelly R, Emslie-Smith AM, Gardner ID, Morris AD. Vascular complications of diabetes. BMJ, 2000; 320: 1062-6



9. UK Prospective Diabetes Study Group. Association of glycaemia with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes (UKPDS 35). *BMJ*, 2000; 321: 405-12
10. American Diabetes Association: Clinical practice recommendations. Diabetic retinopathy. *Diabetes Care*, 2000; 23: 73-5
11. American Diabetes Association. Clinical Practice Recommendations. Diabetic Nephropathy. *Diabetes Care*, 2000; 23: S69-S69
12. Collins AJ, Foley RN, Chavers B, Gilbertson D, Herzog C, Johansen K, Kasiske B, Kutner N, Liu J, St Peter W, Guo H, Gustafson S, Heubner B, Lamb K, Li S, Li S, Peng Y, Qiu Y, Roberts T, Skeans M, Snyder J, Solid C, Thompson B, Wang C, Weinhandl E, Zaun D, Arko C, Chen SC, Daniels F, Ebben J, Frazier E, Hanzlik C, Johnson R, Sheets D, Wang X, Forrest B, Constantini E, Everson S, Eggers P, Agodoa L. United States Renal Data System 2011 Annual Data Report: Atlas of chronic kidney disease & end-stage renal disease in the United States. *Am J Kidney Dis*. 2012; 59 (Suppl 1): A7, e1-420. doi: 10.1053/j.ajkd.2011.11.015.
13. The Sixth Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. *Arch Intern Med (PubMed)*. 1997 24; 157:2413-46
14. World Health Organization. International Society of Hypertension. Guidelines for the Management of Hypertension. Guidelines Subcommittee. *J Hypertens*, 1999; 17: 151-83
15. Sociedades Españolas de Diabetes, Endocrinología, Medicina Familiar y Comunitaria y Nefrología. Documento de consenso sobre pautas de detección y tratamiento de la nefropatía diabética en España. *Aten Primaria*, 1998; 21: 471-6
16. Hillman GN. Neuropatía diabética periférica. *Medicine*, 2000; 8: 1009-16

17. Staiman VR, Kaplan SA. Disfunción Vesical. Tratamiento de la diabetes mellitus tipo 2 y sus complicaciones. 3ª ed. American Diabetes Association, 1998, pp. 318-22
18. Mediavilla Bravo JJ. Incontinencia urinaria. Casos Clínicos de referencia en atención primaria. Urología 2000 APS, pp. 33-41
19. Kaiser FE. Disfunción eréctil. Tratamiento de la diabetes mellitus tipo 2 y sus complicaciones. 3ª ed. American Diabetes Association, 1998, pp. 323-6
20. Pfeifer MA, Schumer M. Síndrome de degeneración cardíaca. Tratamiento de la diabetes mellitus tipo 2 y sus complicaciones. 3ª ed. American Diabetes Association, 1998, pp. 340-3
21. Sociedad Española de Arteriosclerosis y Sociedad Española de Diabetes. Dislipemia diabética: Documento de consenso de la Sociedad Española de Arteriosclerosis y la Sociedad Española de Diabetes. Clin Invest Arteriosclerosis, 1998; 10: 55-64
22. Marinello J, Blanes JJ, Escudero JR, et al. Sociedad Española de Angiología y Cirugía Vascular. Consenso de la SEACV sobre pie diabético. Angiología 1997; 5: 193-230.
23. American Diabetes Association. Clinical Practice Recommendations 2000 Preventive foot care in people with diabetes. Diabetes Care, 2000; 23: 55-7
24. Cukierman T, Gerstein H.C, Williamson J. Cognitive decline and dementia in diabetes-systematic overview of prospective observational Studie. Diabetología, 2005; 48: 2460-9
25. Hughes T, Ganguli M. Factores de riesgo de Demencia en la vejez modificable en las etapas de la vida. Rev Neurol 2010; 51: 259-62

26. Staessen JA, Richart T, Birkenhäger WH. Less atherosclerosis and lower blood pressure for a meaningful life perspective with more brain. *Hypertension*, Medline, 2007; 49: 389-400 <http://dx.doi.org/10.1161/01.HYP.0000258151.00728.d8>  
Medline
27. López Pérez-Díaz ÁG, Jiménez-Jáimez J. Hipertensión arterial como factor de riesgo para el deterioro cognitivo en la vejez: Estudio de revisión. *Psicogeriatría* 2011; 3: 19-28
28. Duron E, Hanon O. Hypertension, cognitive decline and dementia. *Arch Cardiovasc Dis* 2008; 101: 181-9
29. Correa de Toledo T, Wafngarten M, Busatto G. Factores de riesgo cardiovascular, declínio cognitivo y alteraciones detectadas a través de técnicas de neuroimagen. *Rev Psiquiatr Clin* 2005; 32: 160-9
30. Elias MF, Elias PK, Sullivan LM, Wolf PA, D'Agostino RB. Lower cognitive function in the presence of obesity and hypertension: the Framingham Heart Study. *Int J Obes Relat Metab Disord* 2003; 27: 260-8
31. Petersen RC, Doody R, Kurz A, Mohs RC, Morris JC, Rabins . PV, et al. Current concepts in mild cognitive impairment. *Arch Neurol* 2001; 58: 1985-92
32. Birns J, Kalra L. Cognitive function and hypertension. *J Hum. Hypertens* 2009; 23: 86-96.
33. Knecht S, Wersching H, Hubertus L, Bruchmann M, Duning T, Dziewas R, et al. High-normal blood pressure is associated with poor cognitive performance. *Hypertension* 2008; 51: 663-8
34. Waldstein SR, Rice C, Thayer JF, Najjar SS, Scuteri A, Zonderman AB. Pulse pressure and pulse wave velocity are related to cognitive decline in Baltimore Longitudinal Study of Aging. *Hypertension* 2008; 51: 99-104

35. Knopman D, Boland LL, Mosley T, Howard G, Liao D, Szklo M, et al. Cardiovascular risk factors and cognitive decline in middle-aged adults. *Neurology* 2001; 56: 42-8
36. Luchsinger JA, Reitz C, Honig LS, Tang MX, Shea S, Mayeux R. Aggregation of vascular risk factors and risk of incident Alzheimer disease. *Neurology* 2005; 65: 545-51
37. Hanon O, Berrou JP, Negre-Pages L, Goch JH, Nádházi Z, Petrella R, et al. Effects of hypertension therapy based on eprosartan on systolic arterial blood pressure and cognitive function: primary results of the Observational Study on Cognitive Function and Systolic Blood Pressure Reduction open-label study. *J Hypertens* 2008; 26: 1642-50
38. Bellew KM, Pegeon JG, Stang PE, Fleischman W, Gardner RM, Baker WW. Hypertension and the rate of cognitive decline in patients with dementia of the Alzheimer type. *Alzheimer Dis Assoc Disord* 2004; 18: 208-13
39. Maule S, Caserta M, Bertello C, Verhovez A, Nasso D, Bisbocci D, et al. Cognitive decline and low blood pressure: the other side of the coin. *Clin Exp Hypertens* 2008; 30: 711-9
40. Elias MF, Sullivan LM, D'Agostino RB, Elias PK, Beiser A, Au R, et al. Framingham stroke risk profile and lowered cognitive performance. *Stroke* 2004; 35: 404-9
41. Elias MF, Goodell AL. Diet and exercise: blood pressure and cognition to protect and serve. *Hypertension* 2010; 55: 1296-8
42. Tsivgoulis G, Alexandrov AV, Wadley VG, Uverzagt FW, Go RC, Moy CS, et al. Association of higher diastolic blood pressure levels with cognitive impairment. *Neurology* 2009; 73: 589-95

43. Jaiswal A, Bhavsar V, Jaykaran, Kantharia ND. Effect of antihypertensive therapy on cognitive functions of patients with hypertension. *Ann Indian Acad Neurol* 2010; 13: 180-3
44. Soler i Ferrer C. Dislipemia y demencia. *Alzheimer. Real Invest Demenc.* 2011;49: 33-9
45. Stefani M, Liguri G. Cholesterol in Alzheimer's disease: unresolved questions. *Curr Alzheimer Res.* 2009; 6: 15-29
46. Shobab LA, Hsiung GY, Feldman HH. Cholesterol in Alzheimer's disease. *Lancet Neurol.* 2005; 4: 842-52
47. Morris MC. The role of nutrition in Alzheimer's disease: epidemiological evidence. *Eur J Neurol.* 2009; 16: 1-7
48. García Closas R. Nutrición y enfermedad de Alzheimer. *Alzheimer. Real Invest Demenc.* 2010; 46: 24-36
49. Schaefer EJ, Bongard V, Beiser AS, Lamon-Fava S, Robins SJ, Au R, et al. Plasma phosphatidilcholine docosahexaenoic acid content and risk of dementia and Alzheimer disease: the Framingham Heart Study. *Arch Neurol.* 2006; 63: 1545-50.
50. Morley JE, Banks WA. Lipids and cognition. *J Alzheimers Dis.* 2010; 20: 737-47.
51. Mielke MM, Lykestos CG. Lipids and the pathogenesis of Alzheimer's disease: is there a link? *Int Rev Psychiatry.* 2006; 18: 173-86.
52. García Closas R. 25 preguntas frecuentes en nutrición y función cognitiva. Barcelona: Publicaciones Permanyer; 2010
53. Kivipelto M, Helkala EL, Laakso MP, Hanninen T, Hallikainen M, Alhainen K, et al. Apolipoprotein E epsilon4 allele, elevated midlife total cholesterol level, and high midlife systolic blood pressure are independent risk factors for late-life Alzheimer disease. *Ann Intern Med.* 2002; 137: 149-55

54. Jarvik GP, Wijsman EM, Kukull WA, Schellenberg GD, Yu C, Larson EB. Interactions of apolipoprotein E genotype, total cholesterol level, age, and sex in prediction of Alzheimer's disease: a case-control study. *Neurology*. 1995; 45: 1092-6.
55. Elias PK, Elias MF, D'Agostino RB, Sullivan LM, Wolf PA. Serum cholesterol and cognitive performance in the Framingham Heart Study. *Psychosom Med*. 2005; 67: 2430
56. Craft S. The role of metabolic disorders in Alzheimer disease and vascular dementia: two roads converged. *Arch Neurol*. 2009; 66: 300-5
57. Anstey KJ, Lipnicki DM, Low FL. Cholesterol as a risk factor for dementia and cognitive decline: a systematic review of prospective studies with meta-analysis. *Am J Geriatr Psychiatry*. 2008; 16: 343-54
58. Reynolds CA, Gatz M, Prince JA, Berg S, Pedersen NL. Serum lipid levels and cognitive change in late life. *J Am Geriatr Soc*. 2010 Mar; 58: 501-9
59. Jick H, Zornberg GL, Jick SS, Seshadri S, Drachman DA. Statins and the risk of dementia. *Lancet*. 2000; 9242: 1627-31
60. Cramer C, Haan MN, Galea S, Langa KM, Kalbfleisch JD. Use of statins and incidence of dementia and cognitive impairment without dementia in a cohort study. *Neurology*. 2008; 29: 344-50
61. Shepherd J, Blauw G, Murphy MB. Pravastatin in elderly individuals at risk of vascular disease (PROSPER): a randomised controlled trial. *Lancet*. 2002; 360: 1623-30
62. Heart Protection Study Collaborative Group. MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol lowering with simvastatin in 20536 high-risk individuals: a randomised placebo-controlled trial. *Lancet*. 2002; 9326: 7-22

63. Haag M, Hofman A, Koudstaal PJ, Stricker BHC, Breteler MMB. Statins are associated with a reduced risk of Alzheimer disease regardless of lipophilicity. The Rotterdam Study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2009; 80: 13-7
64. Ligthart SA, Van Charante EP, Van Gool WA, Richard E. Vascular health and risk management treatment of cardiovascular risk factors to prevent cognitive decline and dementia: a systematic review. *Vasc Health Risk Manag*. 2010; 6: 775-85
65. McGuinness B, O'Hare J, Craig D, Bullock R, Malouf R, Passmore P. Statins for the treatment of dementia. *Cochrane Database Syst Rev*. 2010; 4: 8
66. Ligthart SA, Van Charante EP, Van Gool WA, Richard E. Treatment of cardiovascular risk factors to prevent cognitive decline and dementia: a systematic review. *Vasc Health Risk Manag*. 2010; 6: 775-85
67. Kalmijn S, Foley D, White L, Burchfiel CM, Curb JD, Petrovitch H, et al. Metabolic cardiovascular syndrome and risk of dementia in Japanese-American elderly men: the Honolulu-Asia Aging Study *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2000; 20: 2255-60
68. Raffaitin C, Gin H, Empana JP, Helmer C, Berr C, Tzourio C, et al. Metabolic syndrome and risk for incident Alzheimer's disease or vascular dementia: the Three-City Study. *Diabetes Care*. 2009; 32: 169-74
69. Labos E, Slachevsky A, Fuentes P, Manes E. Las demencias: historia, clasificación y aproximación clínica, en *Tratado de Neuropsicología Clínica*. Librería Akadia editorial; Buenos Aires, Argentina. Slachevsky & Oyarzo; 2008; 1-5
70. Grupo de trabajo de la Guía de Práctica Clínica sobre la atención integral a las personas con enfermedad de Alzheimer y otras demencias. *Guía de Práctica Clínica sobre la atención integral a las personas con enfermedad de Alzheimer y otras demencias*. Plan de Calidad para el Sistema Nacional de Salud del Ministerio de

- Sanidad, Política Social e Igualdad. Agència d'Informació, Avaluació i Qualitat en Salut de Catalunya; 2010. Guías de Práctica Clínica en el SNS: AIAQS Núm. 2009/07
71. López-Álvarez J, Agüera-Ortiz LF. Nuevos criterios diagnósticos de la demencia y la enfermedad de Alzheimer: una visión desde la psicogeriatría. *Psicogeriatría* 2015; 5: 3-14
72. Dominguez R.O., Pagano M.A., Marschoff E.R., González S.E., Repetto M.G. Y Serra J.A. Enfermedad de Alzheimer y deterioro cognitivo asociado a la diabetes mellitus tipo 2: relaciones e hipótesis. *Elsevier. Neurología*. 2014; 29: 567-72
73. Garre Olmo J. Criterios diagnósticos de demencia: a las puertas del cambio de paradigma. *Alzheimer. Real Invest Demenc*. 2007; 35: 4-11
74. Grupo de trabajo de la Guía de Práctica Clínica sobre Diabetes mellitus tipo 1. Guía de Práctica Clínica sobre Diabetes mellitus tipo 1. Plan de Calidad para el Sistema Nacional de Salud del Ministerio de Sanidad y Política Social. Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias del País Vasco-Osteba; 2012. Guías de Práctica Clínica en el SNS: OSTEBA n.º 2009/10
75. Grupo de trabajo de la Guía de Práctica Clínica sobre Diabetes tipo 2. Guía de Práctica Clínica sobre Diabetes tipo 2. Madrid: Plan Nacional para el SNS del MSC. Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias del País Vasco; 2008. Guías de Práctica Clínica en el SNS: OSTEBA N.º 2006/08
76. De Leiva A, Brugués E, De Leiva-Pérez A. El descubrimiento de la insulina: continúan las controversias después de noventa años. *Endocrinología y nutrición. ELSEVIER*. 2011; 58: 449-456
77. Toquero de la Torre F, Zarco Rodríguez J. Guía de buena práctica clínica en diabetes tipo 2. Madrid: IM&C, SA; 2003



78. American Diabetes Association. Diagnosis and classification of Diabetes Mellitus. *Diabetes Care* 2005, 28: S37-S42
79. American Diabetes Association. "Standards of Medical Care in Diabetes". *Diabetes Care* 2017; 40
80. The Expert Committee on the Diagnosis and Classification of diabetes mellitus. Report of the Expert Committee on The Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. *Diabetes Care*, 1997; 20: 1183-97
81. Mediavilla Bravo JJ. Complicaciones de la diabetes mellitus. Diagnóstico y tratamiento. *ELSEVIER*. Marzo 2001; 27
82. Vega Alonso T, et al. Prevalencia de deterioro cognitivo en España. Estudio Gómez de Caso en redes centinelas sanitarias. *ELSEVIER*. Neurología. 2016. <http://dx.doi.org/10.1016/j.nrl.2016.10.002>
83. Vega Alonso AT, Zurriaga Llorens O, Galmés Truyols A, Lozano Alonso JE, Paisán Maestro L, Gil Costa M, et al., en nombre del grupo de Investigadores del proyecto RECENT. Guía de principios métodos de las redes centinelas sanitarias en España. *Gac Saint*. 2006; 20: 52-60
84. Organización Mundial de la Salud y Alzheimer's Disease International. Demencia: una prioridad de salud pública. Washington, D. C.: OMS; 2013
85. Dirección General de Salud Pública, Calidad e Innovación. Actividad asistencial en centros de Atención Primaria y a domicilio. Sistema Nacional de Salud 2014 [consultado 16 Jun 2016]. Disponible en: [http://www.msssi.gob.es/estadEstudios/estadisticas/estadisticas/estMinisterio/docs/Actividad\\_ordinaria\\_A\\_P\\_2014.pdf](http://www.msssi.gob.es/estadEstudios/estadisticas/estadisticas/estMinisterio/docs/Actividad_ordinaria_A_P_2014.pdf)

86. Contador I, Fernández-Calvo B, Ramos F, Tapias-Merino E, Bermejo-Pareja F. El cribado de la demencia en atención primaria. Revisión crítica. *Rev Neurol.* 2010; 51: 677-8
87. Carnero-Pardo C. ¿Es hora de jubilar al Mini-Mental? *Neurología.* 2013; 29: 473-81, <http://dx.doi.org/10.1016/j.nrl.2013.07.003>
88. Olazarán J, Hoyos-Alonso MC, del Ser T, Garrido Barral A, Conde Sala JL, Bermejo-Pareja F, et al. Aplicación práctica de los test cognitivos breves. *Neurología.* 2016; 31: 183-94
89. Launer LJ, Hofman A. Frequency and impact of neurologic diseases in the elderly of Europe: a collaborative study of population –based cohorts. *Neurology* 2000; 54: S1-S3
90. Fratiglioni L, Launer LJ, Andersen K, et al. Incidence of dementia and major subtypes in Europe: a collaborative study of population based cohorts. *Neurology* 2000; 54: S10-S15
91. Lobo A, Launer MJ, Fratiglioni L, et al. Prevalence of dementia and major subtypes in Europe: A collaborative study of population – based cohorts. *Neurology* 2000; 54: S4-S9
92. Gil Gregorio P, Martín J, Ramírez S. “La enfermedad de Alzheimer, un reto sanitario”. En *Guía de actuación en la enfermedad de Alzheimer.* Ed Natural. Madrid 2003: 33
93. Ruiz-Ramos M et al. La diabetes mellitus en España: mortalidad, prevalencia, incidencia, costes económicos y desigualdades. *Gaceta Sanitaria.* 2006; 20: 15-24
94. Gil Gregorio P., Martín Sanchez J. *Síndromes Geriátricos. Demencias.* Tratado de Geriatria para Residentes. Sociedad Española de Geriatria y Gerontología (SEGG). 2006; 16: 174-8

95. Ayuso T, Ederra MJ, Manumens JM, Nuin MA, Villar D, Zubicoa J. "Abordaje de la demencia. Guía de actuación en la coordinación de Atención Primaria-Neurología". Servicio Navarro de Salud-Osansunbidea. 2007: 36-7
96. Ligthart SA, Van Charante EP, Van Gool WA, Richard E. Treatment of cardiovascular risk factors to prevent cognitive decline and dementia: a systematic review. *Vasc Health Risk Manag.* 2010; 6: 775-85
97. Arjona-Villicaña RD, Esperón-Hernández RI, Herrera-Correa GM, Albertos-Alpuche NE. Asociación de diabetes mellitus con deterioro cognitivo en adultos mayores. Estudio basado en la población. *Rev Med Inst Mex Seguro. Soc.* 2014; 52: 416-21
98. Can J Diabetes. Effects of Diabetes Mellitus on Cognitive Decline in Patients with Alzheimer Disease: A Systematic Review. 2017 Feb; 41: 114-9. doi: 10.1016/j.jcjd.2016.07.003. Epub 2016 Sep 7
99. Kloppenborg R.P, Van den Berg E, Kappelle L.J, Biessels G.J Diabetes and other vascular risk factors for dementia: Which factor matters most. A systematic review. *Eur J Pharmacol*, 2008 ; 585: 97–108
100. 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; 42: 484-91
101. Luchsinger J.A. Type 2 diabetes and cognitive impairment: Linking mechanisms. *J Alzheimers Dis*, 2012; 30: S185-98
102. Ventura Usó AI. Influencia de la Diabetes en el Deterioro Cognitivo. *Jornades de Foment de la Investigació. Universitat Jaume-I*, 2004: 1-8

103. Dominguez R.O., Pagano M.A., Marschoff E.R., González S.E., Repetto M.G. Y Serra J.A. Enfermedad de Alzheimer y deterioro cognitivo asociado a la diabetes mellitus tipo 2: relaciones e hipótesis. Elsevier. Neurología. 2014; 29: 567-72
104. Gonzalo Muñoz A, Degen Ch, Schröder J, Toro P. Diabetes Mellitus y su asociación con Deterioro Cognitivo y Demencia. Rev Med Clin Condes 2016; 27: 260-70
105. Aersa Sastre A, Grimeley Evans J. Efecto del tratamiento de la diabetes mellitus tipo II en el desarrollo de la deficiencia cognitiva y la demencia (Traducida de The Cochrane Library, 2008 Issue 3. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd.). Disponible en: [http:// La Biblioteca Cochrane Plus](http://LaBibliotecaCochranePlus), 2008 Número 4. Oxford: Update Software Ltd. (<http://bibliotecacochrane.com>)
106. De la Monte SM, Re E, Longato L, Tong M. Dysfunctional pro-ceramide, ER stress, and insulin/IGF signaling networks with progression of Alzheimer's disease. J Alzheimers Dis. 2012; 30: S217-29
107. Wimo A, Winbland B, Aguero-Torres H, Von Strauss E. The magnitude of dementia ocurrenente in the world .Alzheimer Dis Assoc Disord 2003; 17: 63-7

**10. ABREVIATURAS**

- ACV: Accidente cerebrovascular
- ADA: American Diabetes Association (asociación de diabetes de Estados Unidos)
- ARA: Antagonista de los receptores de angiotensina
- ATG: Alteración de la tolerancia a la glucosa
- CIE: Clasificación internacional de las enfermedades
- DE: Desviación estándar
- DC: Deterioro cognitivo
- DCL: Deterioro cognitivo leve
- DG: Diabetes gestacional
- DLFT: Degeneración lobular frontotemporal
- DLB: Demencia con cuerpos de Lewy
- DM: DM
- DM I o II: DM tipo I o II
- DMID: DM insulino dependiente.
- DMNID: DM no insulino dependiente
- DNA: Ácido desoxirribonucleico
- DPG: diabetes pregestacional
- DSM: Manual diagnóstico y estadístico de los trastornos mentales
- DV: Demencia vascular
- EA: enfermedad de Alzheimer
- EAS: Sociedad Europea de Arteriosclerosis
- ECA: encima convertidora de angiotensina
- ECJ: enfermedad de Creutzfeldt-Jacob
- ECV: Enfermedades cardiovasculares

- ESC: Sociedad Europea de Cardiología
- FDA: Food and Drug Administration
- GAD 65: Anticuerpos frente al ácido glutámico descarboxilasa
- GDS: Escala de deterioro global
- HbA1c: Hemoglobina glucosilada fracción c
- HC: Hidratos de carbono
- HDL-c: Lipoproteínas de alta densidad/High density lipoprotein
- HTA: Hipertensión arterial
- IAAs: Anticuerpos frente a la insulina
- IA-2 y IA-2b: Anticuerpos frente a fosfatasas de tiroxina
- ICAs: Anticuerpos frente a células del islote
- IECA: Inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina
- IMC: Índice de masa corporal
- KG: Kilogramo
- LADA: Diabetes Mellitus autoinmune en adultos
- LDL-c: Lipoproteínas de baja densidad/Low density lipoprotein
- MAU: microalbuminuria
- MMSE: MiniMental
- Test MODY: Maturity Onset diabetes of de Young (Diabetes del Adulto en la Etapa Infanto-juvenil)
- N: tamaño muestral
- NFD: Nefropatía diabética
- ND: Neuropatía diabética
- OMS: Organización mundial de la salud

- PND: Polineuritis distal simétrica diabética
- PPD: Demencia asociada al Parkinson
- RD: Retinopatía diabética
- RedGEDAPS: Red de grupos de Estudio de la Diabetes en Atención primaria
- SED: Sociedad Española de Diabetes
- SEN: Sociedad Española de Neurología
- TA: Tensión arterial
- TTOG: Test de tolerancia oral a la glucosa
- UKPDS: United Kingdom Prospective Diabetes Study (Estudio Prospectivo sobre la Diabetes en el Reino Unido).



**11. ANEXO**

**MINI MENTAL STATE EXAMINATION  
(MMSE)**

*Basado en Folstein et al. (1975), Lobo et al. (1979)*

Nombre: \_\_\_\_\_ Varón [ ] Mujer [ ]  
 Fecha: \_\_\_\_\_ F. nacimiento: \_\_\_\_\_ Edad: \_\_\_\_\_  
 Estudios/Profesión: \_\_\_\_\_ N. Hº: \_\_\_\_\_  
 Observaciones: \_\_\_\_\_

¿En qué año estamos? 0-1 ¿En qué estación? 0-1 ¿En qué día (fecha)? 0-1 ¿En qué mes? 0-1 ¿En qué día de la semana? 0-1			<b>ORIENTACIÓN TEMPORAL (Máx.5)</b>	
¿En qué hospital (o lugar) estamos? 0-1 ¿En qué piso (o planta, sala, servicio)? 0-1 ¿En qué pueblo (ciudad)? 0-1 ¿En qué provincia estamos? 0-1 ¿En qué país (o nación, autonomía)? 0-1			<b>ORIENTACIÓN ESPACIAL (Máx.5)</b>	
Nombre tres palabras Peseta-Caballo-Manzana (o Balón-Bandera-Arbol) a razón de 1 por segundo. Luego se pide al paciente que las repita. Esta primera repetición otorga la puntuación. Otorgue 1 punto por cada palabra correcta, pero continúe diciéndolas hasta que el sujeto repita las 3, hasta un máximo de 6 veces. Peseta 0-1 Caballo 0-1 Manzana 0-1 (Balón 0-1 Bandera 0-1 Árbol 0-1)			<b>Nº de repeticiones necesarias</b>  <b>FIJACIÓN-Recuerdo Inmediato (Máx.3)</b>	
Si tiene 30 pesetas y me va dando de tres en tres, ¿Cuántas le van quedando?. Detenga la prueba tras 5 sustracciones. Si el sujeto no puede realizar esta prueba, pídale que deletree la palabra MUNDO al revés. 30 0-1 27 0-1 24 0-1 21 0-1 18 0-1 (O 0-1 D 0-1 N 0-1 U 0-1 M 0-1)			<b>ATENCIÓN- CÁLCULO (Máx.5)</b>	
Preguntar por las tres palabras mencionadas anteriormente. Peseta 0-1 Caballo 0-1 Manzana 0-1 (Balón 0-1 Bandera 0-1 Árbol 0-1)			<b>RECUERDO diferido (Máx.3)</b>	
.DENOMINACIÓN. Mostrarte un lápiz o un bolígrafo y preguntar ¿qué es esto?. Hacer lo mismo con un reloj de pulsera. Lápiz 0-1 Reloj 0-1 .REPETICIÓN. Pedirle que repita la frase: "ni sí, ni no, ni pero" (o "En un trigal había 5 perros") 0-1 .ÓRDENES. Pedirle que siga la orden: "coja un papel con la mano derecha, dóblelo por la mitad, y póngalo en el suelo". Coje con mano d. 0-1 dobla por mitad 0-1 pone en suelo 0-1 .LECTURA. Escriba legiblemente en un papel "Cierre los ojos". Pídale que lo lea y haga lo que dice la frase 0-1 .ESCRITURA. Que escriba una frase (con sujeto y predicado) 0-1 .COPIA. Dibuje 2 pentágonos intersectados y pida al sujeto que los copie tal cual. Para otorgar un punto deben estar presentes los 10 ángulos y la intersección. 0-1			<b>LENGUAJE (Máx.9)</b>	
Puntuaciones de referencia 27 ó más: normal 24 ó menos: sospecha patológica 12-24: deterioro 9-12 : demencia			<b>Puntuación Total (Máx. : 30 puntos)</b>	

a.e.g. (1999)

*Escala MINIMENTAL STATE EXAMINATION*

## Escala GDS (Escala de deterioro global)

Diagnóstico	Fase	Señales y síntomas
Falta de demencia	Fase 1: Ningún declive cognitivo	En esta fase la persona tiene una función normal, no experimenta la pérdida de la memoria, y es sano mentalmente. Gente que no tiene la demencia sería considerada en la Fase 1.
Falta de demencia	Fase 2: Un declive cognitivo muy leve	Esta fase se usa para describir el olvido normal asociado con el envejecimiento; por ejemplo, olvidarse de los nombres y de donde se ubican los objetos familiares. Los síntomas no son evidentes a los seres queridos ni al médico.
Falta de demencia	Fase 3: Declive cognitivo leve	Esta etapa incluye la falta de memoria creciente, dificultad leve que concentra, funcionamiento de trabajo disminuido. La gente puede conseguir perdió más a menudo o tiene dificultad que encuentra las palabras correctas. En esta etapa, las personas amadas comenzarán a notar una declinación cognoscitiva. Duración media: 7 años antes del inicio de la demencia
Etapa temprana	Fase 4: Declive cognitivo moderado	Esta etapa incluye dificultades de concentrarse, una disminución de la habilidad de acordarse de los eventos recientes, y dificultades de manejar las finanzas o de viajar solo a lugares nuevos. La gente tiene problemas llevando a cabo eficientemente/con precisión las tareas complejas. Puede no querer reconocer sus síntomas. También la gente puede recluírse de los amigos y de la familia porque las interacciones sociales se hacen más difíciles. En esta etapa un médico puede notar problemas cognitivos muy claros durante una evaluación y entrevista con el paciente. Duración promedio: 2 años.
Etapa media	Fase 5: Declive cognitivo moderadamente severo	Gente en esta fase tiene deficiencias serias de la memoria y necesita ayuda a completar las actividades diarias (vestirse, bañarse, preparar la comida). La pérdida de la memoria se destaca más que antes y puede incluir aspectos importantes de la vida actual; por ejemplo, puede ser que la persona no recuerda su domicilio o número de teléfono. También puede que no sepa la hora, el día, o donde está. Duración promedio: 1,5 años.
Etapa media	Fase 6: Declive cognitivo severo (la demencia media)	Las personas en esta fase requieren ayuda extensiva a hacer las actividades diarias. Empiezan a olvidar los nombres de los miembros de la familia y tienen muy poco recuerdo de los eventos recientes. Muchas personas solamente pueden recordar algunos detalles de la vida temprana. También tienen dificultades de contar atrás de 10 y de llevar a cabo las tareas. La incontinencia (la pérdida del control de la vejiga o de los intestinos) es un problema en esta fase. Cambios de la personalidad tales como el delirio (creer algo que no es verdad), las compulsiones (repetir una actividad, como limpiar), la ansiedad o la agitación pueden ocurrir. Duración promedio: 2,5 años.
Etapa avanzada	Fase 7: Declive cognitivo muy severo (la demencia avanzada)	Las personas en esta fase esencialmente no tienen la habilidad de hablar ni de comunicarse. Requieren ayuda con la mayoría de las actividades (p.ej., usar el baño, comer). A menudo pierden las habilidades psicomotrices, por ejemplo la habilidad de caminar. Duración promedio: 2,5 años.

De: Reisberg, Barry, et al. "The Global Deterioration Scale for assessment of primary degenerative dementia". *The American Journal of Psychiatry* (1982).