

# DIABETES MELLITUS Y SU ASOCIACIÓN CON DETERIORO COGNITIVO Y DEMENCIA

## DIABETES MELLITUS AND ITS ASSOCIATION WITH MILD COGNITIVE IMPAIRMENT AND ALZHEIMER'S DISEASE

DR. GONZALO MUÑOZ A. (1), DRA CHRISTINA DEGEN (2), DR JOHANNES SCHRÖDER (2, 3), DR. PABLO TORO E. (1)

(1) Unidad de Psiquiatría de Enlace y Medicina Psicosomática, Departamento de Psiquiatría, Escuela de Medicina, Facultad de Medicina, Pontificia Universidad Católica de Chile, Santiago, Chile.

(2) Section of geriatric Psychiatry, University of Heidelberg, Germany.

(3) Institute of gerontology, University of Heidelberg, Germany.

Email: [ptoro@uc.cl](mailto:ptoro@uc.cl)

### RESUMEN

*A pesar de conocerse la relación entre diabetes mellitus y deterioro cognitivo, aún el cerebro no es considerado un órgano blanco de la enfermedad. En el siguiente artículo se realiza una revisión no sistemática y actualizada de la literatura, focalizándose en los estudios que vinculan diabetes con deterioro cognitivo, sus posibles mecanismos fisiopatológicos y los dominios neuropsicológicos involucrados.*

*Se han descrito alteraciones en todos los dominios cognitivos, sin embargo velocidad psicomotora y atención son los más comúnmente vinculados a la diabetes. Concluimos que la diabetes tiene como órgano blanco el cerebro y enfatizamos la importancia del estudio neuropsicológico en pacientes con larga historia de la enfermedad y en aquellos donde pudiera existir un trastorno cognitivo que puede condicionar la adherencia al tratamiento.*

*Palabras clave: Diabetes, deterioro cognitivo leve, enfermedad de Alzheimer, neuropsicología.*

### SUMMARY

*Despite the broad knowledge about cognitive disorders linked to Diabetes Mellitus, the brain is still not considered as a target of the disease. In the present study a non systematic review of*

*the literature in the topic of Diabetes Mellitus and cognitive disorders is presented, focusing in proposed pathophysiological mechanisms and neuropsychological profile.*

*Dysfunctions in all cognitive domains have been linked to Diabetes Mellitus, but psychomotor slowing and impaired attention are more commonly described. We conclude that the brain is a target organ of Diabetes Mellitus and emphasize the importance of a Neuropsychological assessment in patients with long time diabetes history and where a cognitive disorder is suspected, i.e. patients with poor adherence to treatment.*

*Key words: Diabetes, mild cognitive impairment, Alzheimer's disease, neuropsychology.*

### INTRODUCCIÓN

La hipótesis de una relación entre diabetes mellitus (DM) y el deterioro cognitivo lleva tiempo siendo estudiada. Las primeras revisiones datan de la década de los noventa, en las cuales se concluye que existe una relación entre DM y deterioro cognitivo (1, 2). Sin embargo, no establecían si la DM constituía un factor de riesgo para entidades nosológicas definidas tales como el deterioro cognitivo leve (DCL) o la demencia. Desde esa fecha hasta la actualidad ha existido

un importante avance en la generación de información con respecto a este tema, llevándose a cabo grandes estudios longitudinales, sin llegar a considerarse aún el cerebro como un órgano blanco de la DM.

### DM Y DETERIORO COGNITIVO

Cheng et al. recopila los grandes estudios longitudinales en un meta-análisis el año 2012, obteniendo datos que resumen la situación con respecto a este tema en la literatura actual. Su trabajo tiene la virtud de hacer una diferenciación por patologías (DCL), demencia por Enfermedad de Alzheimer (EA) y demencia vascular (DV), pudiendo estudiar las relaciones por separado. Sobre la relación con la EA, la literatura no es consistente en entregar un veredicto con respecto al papel de la DM tipo 2 como factor de riesgo. Sin embargo, al aunar los estudios que fueron seleccionados, la DM emergió como un factor de riesgo para EA, confiriéndole a los diabéticos un riesgo relativo de 1,46 (95% CI: 1,20-1,77) según un modelo de efectos aleatorios y un riesgo relativo de 1,54 (95% CI: 1,40-1,70) en uno de efectos fijos, en relación a los sujetos no diabéticos para desarrollar EA.

Al estudiar la relación con DV existe más consenso con respecto a considerar a la DM como un factor riesgo. Los datos de los estudios combinados reportan que, en relación a los no diabéticos, los sujetos diabéticos tienen un riesgo relativo de 2,49 (95% CI: 2,09-2,97) y de 2,48 (95% CI: 2,08-2,96) según un modelo de efectos aleatorios y uno de efectos fijos, respectivamente.

Al analizar la relación con DCL se seleccionaron dos estudios (2, 3). Éstos establecían que el riesgo relativo que otorgaba la DM era de 1,22 (95% CI: 1,00-1,45) y de 1,21 (95% CI: 1,02-1,45) según modelos de efectos aleatorios y de efectos fijos, respectivamente. Sin embargo, es relevante destacar que al sumar los sujetos de ambos estudios sólo se alcanza un n de 393 diabéticos para 2091 controles (3).

Por otro lado, se ha intentado determinar el perfil neurocognitivo propio del deterioro asociado a DM a través de múltiples estudios primarios. El 2014 Monette et al publica un meta análisis de los estudios realizados posterior al año 2000, configurando dicho perfil. Se recopilaron datos referentes a 10 dominios cognitivos evidenciándose alteraciones en todos ellos en relación a los controles. Los más afectados eran: la velocidad de procesamiento de la información, viéndose más comprometida en tareas motoras que verbales, y la velocidad motora (4). Con esta información se confirma lo planteado por nuestro trabajo (5), que las alteraciones neuropsicológicas de la diabetes son más marcadas en dominios como la atención y velocidad

psicomotora, encontrándose en general alteraciones en todos los dominios.

### Patogenia de la relación entre DM y el deterioro cognitivo:

Si bien la relación epidemiológica entre DM y el deterioro cognitivo está establecida, no se ha podido determinar con claridad la causalidad de ésta y los mecanismos subyacentes. A grandes rasgos, se discute en torno a dos mecanismos patogénicos: 1) El origen vascular y 2) El origen no-vascular, ligado al metabolismo del  $\beta$ -amiloide (A $\beta$ ) y proteína tau.

Dentro de la primera se hace alusión a la conocida condición de la DM como factor de riesgo vascular, aumentando la incidencia de infartos y microinfartos. Esto, por supuesto, subyace como causa en la demencia vascular, pero además disminuye el umbral de acumulación necesario de (A $\beta$ ) para producir deterioro cognitivo. Además, por esta vía aumenta también la enfermedad de sustancia blanca o leucoaraiosis.

La patogenia de origen no-vascular puede ser explicada a partir de la hiperinsulinemia (6), dado que en el encéfalo existen receptores de insulina, en particular en el hipocampo y corteza entorrinal (7), regiones que conocidamente se afectan precozmente en la EA (8). La insulina atraviesa la barrera hematoencefálica y su infusión periférica se ha asociado a aumento de marcadores de riesgo para EA. Se han determinado múltiples mecanismos que relacionan a la insulina con la cascada fisiopatológica del depósito de A $\beta$ :

**A)** Mecanismos descritos relacionados con la enzima degradadora de insulina (IDE), que estaría relacionada con la eliminación de A $\beta$ , por lo que un aumento de insulina disminuiría su *clearence*.

**B)** Se ha propuesto que el aumento periférico de insulina produciría una regulación hacia abajo del paso de insulina por la barrera hematoencefálica. Al haber un menor nivel de insulina en el cerebro, disminuiría conjuntamente los niveles de IDE lo que determinaría una reducción en el aclaramiento de A $\beta$ .

**C)** La insulina podría aumentar la fosforilación de proteína Tau.

**D)** La relación con los productos de glicosilación avanzada, los cuales se encuentran aumentados en los sujetos diabéticos. Su aumento se traduce en una regulación hacia arriba de su receptor (RAGE), el cual también se ve aumentado en EA.

**E)** Por último, se ha propuesto un mecanismo en base a proteínas relacionadas con lipoproteínas (LRP), una familia de receptores de lipoproteínas. El LRP-1 es responsable

de mediar el transporte de A $\beta$  fuera del cerebro y de su aclaramiento del plasma. Este receptor se encuentra disminuido en sujetos con DM tipo 2, por lo que se podría traducir en un aumento del A $\beta$  cerebral debido a un déficit en su eliminación (6).

Además, existiría también un componente genético de riesgo. *The Honolulu-Asia Aging Study* concluye que existe una relación mucho más estrecha entre DM y EA si es que el sujeto presenta el alelo APOE  $\epsilon$ 4. Se plantea que portadores de este alelo tendrían menor capacidad de reparación neuronal y actividad antioxidante. Además, favorecería la estabilidad de las placas de A $\beta$  y podría potenciar otros mecanismos patogénicos como el de los productos de glicosilación avanzada (9).

Finalmente, se ha descrito también un mecanismo de daño cerebral oxidativo por parte de la DM. La hiperglicemia aumenta la producción de radicales libres y reduce el poder antioxidante, produciendo daño a los tejidos. El cerebro resulta especialmente sensible a este estrés oxidativo, dado su alta tasa metabólica. Esta condición se ve empeorada debido a que determina una disfunción mitocondrial con una mayor producción de radicales libres. Como consecuencia se produce inflamación, defectos en la autofagia y últimamente apoptosis o necrosis neuronal (10).

En la cohorte alemana ILSE se mostró que la relación de diabetes y deterioro cognitivo estaba presente y que probablemente la diabetes ejercía un efecto global dañando la reserva cognitiva, pero de manera inespecífica, dado que las alteraciones neuropsicológicas no se presentaban en dominios cognitivos típicos de la EA, como memoria episódica, sino más bien en funciones ejecutivas y otras pruebas dependientes de la velocidad psicomotora (5). En este estudio proponemos que en el perfil neuropsicológico de las alteraciones es posible inferir qué mecanismo neuropatológico podría estar interviniendo para generar el síntoma cognitivo.

## **DETERIORO COGNITIVO EN DM Y SUS CORRELATOS CEREBRALES**

Los correlatos cerebrales del deterioro cognitivo en DM han podido ser determinados mediante estudios de imágenes estructurales, funcionales y por análisis de metabolitos en espectroscopía. A nivel global las imágenes han mostrado una disminución del volumen cerebral que viene dada por atrofia cortical y subcortical y un consecuente aumento del tamaño de los ventrículos cerebrales. En los análisis regionales del cerebro se encontró que el territorio más comprometido era el lóbulo temporal medial, y en particular el hipocampo.

Además, se describe compromiso de la corteza prefrontal, particularmente el cíngulo anterior y la región orbitofrontal. Si bien el compromiso de la sustancia blanca (leucoaraiosis) no había sido mostrado consistentemente en los estudios antiguos, en los más recientes se lo ha podido relacionar directamente con la magnitud del deterioro cognitivo y se ha podido medir cuantitativamente el volumen de estas lesiones (11).

En los estudios de neuroimágenes funcionales, se describe un patrón de alteración similar al observado en la EA. Willette et al. muestra en su estudio que la resistencia a la insulina se asocia a un menor metabolismo de glucosa global a nivel cerebral. Mientras que al hacer un análisis regional encontró que esta disminución era particularmente significativa en el lóbulo temporal medial, el hipocampo, el cíngulo rostral y posterior y las regiones mediales de las cortezas parietal superior y occipital. Además, se reportó hipometabolismo bilateral en el cerebelo. Complementariamente, se hizo una regresión de la media de la magnitud de metabolismo de glucosa en el lóbulo temporal medial respecto de cuatro dominios cognitivos. Se encontró una asociación con memoria inmediata, aprendizaje y memoria verbal, y velocidad del procesamiento de la información y flexibilidad cognitiva, aunque con esta última resultó ser débil (12).

Los estudios de espectroscopía por resonancia magnética corresponden principalmente a estudios realizados en animales. El cambio más consistente encontrado corresponde a una disminución en la relación N-acetilaspártato/creatina. Los estudios que se han hecho en humanos también reportan esta disminución. Por otro lado, se piensa que el glutamato tendría un papel relevante desde el punto de vista molecular, sin embargo, los resultados obtenidos han sido dispares (11).

### **Deterioro cognitivo en la DM tipo 1:**

La mayoría de los trabajos que relacionan DM y deterioro cognitivo son realizados con pacientes con DM tipo 2, por lo que no son necesariamente extrapolables a los individuos con DM tipo 1. Es sabido que la fisiopatología de ambas enfermedades es distinta y con edades de presentación disímiles (lo que se traduce un sustrato anatómico de base distinto), por lo que es razonable considerar que pudieran existir diferencias en cuanto al deterioro cognitivo asociado a cada una. Tonoli et al realiza un meta-análisis sobre la literatura existente que estudia la relación entre DM tipo 1 y deterioro cognitivo donde propone dos posibles mecanismos fisiopatológicos: las alteraciones glicémicas, ya sea hiperglicemia o hipoglicemia asociada al tratamiento, y el déficit de péptido C y/o insulina. Con respecto al primero, la literatura es consistente en mostrar un mayor deterioro

cognitivo cuando hay un peor control glicémico, es decir hiperglicemia. Los datos de ese estudio no arrojaron una asociación con hipoglicemia, excepto en adultos con hipoglicemias graves, donde se observaba una disminución significativa en funciones ejecutivas y memoria, lo que se condice con la idea que sería el hipocampo la región cerebral más sensible a esta condición. Se piensa que en niños, más allá de las alteraciones mismas, lo que se relacionaría con el deterioro es la oscilación entre hipoglicemia e hiperglicemia. En relación al segundo, no se encontraron estudios realizados en humanos, por lo que la hipótesis se sustenta únicamente en resultados obtenidos en estudios con animales (13). Dentro de los factores determinantes del grado de deterioro cognitivo se nombra a la duración de la DM y la presencia de complicaciones. Lo que es concordante con la línea de pensamiento que propone a las alteraciones glicémicas como mecanismo patológico, ya que ambas condiciones significan un período de tiempo mayor en el cual se ve expuesto a estas alteraciones.

El perfil neurocognitivo fue determinado tanto para niños como para adultos. Los primeros exhibieron un CI menor y un desempeño inferior en pruebas de velocidad motora, mientras que los segundos resultaron tener un menor CI y peor función ejecutiva, memoria espacial y velocidad psicomotora. Los adultos tuvieron un peor desempeño que los niños, lo que se condice con el hecho de que la duración de la enfermedad sería una variable determinante (14).

## DISCUSIÓN Y CONCLUSIONES

La DM constituye una enfermedad sistémica que se relaciona con daño en distintos órganos blanco. Sin embargo, la literatura no ha logrado ser categórica en clasificar al cerebro como uno de ellos. La presente revisión muestra que existe

suficiente evidencia para poder señalar al cerebro dentro de los órganos blanco de la DM. La evidencia, además, es consistente en proponer mecanismos que explican la patogenia de alteraciones cerebrales en la DM, algunos de ellos emparentados con la fisiopatología de la EA. No obstante, existen diferencias en el perfil neuropsicológico del deterioro cognitivo asociado a DM comparado con el de la EA. El marcado enlentecimiento psicomotor y alteraciones en la atención presentes en la DM parecen traducir que es más relevante el daño cerebral global que el focal, a diferencia de la EA donde las alteraciones de la memoria episódica son más relevantes.

Por otro lado, las alteraciones cognitivas han sido demostradas en grupos de pacientes diabéticos tipo I y tipo II, por lo que, en concordancia con los mecanismos fisiopatológicos presentados, se podría concluir que la patogenia está en las consecuencias que genera la DM y no las causas de la misma.

En conclusión, nos parece que un estudio neuropsiquiátrico, incluyendo un test neuropsicológico debe ser considerado en pacientes con historia de diabetes de larga data o historia de mal control, de la misma manera como se estudiaría otro órgano blanco. Por otra parte, es fundamental tener los aspectos en consideración, ya que podrían repercutir en la capacidad del paciente de adherir al tratamiento. En este punto parece necesitarse mayor investigación, de modo de poder dimensionar la magnitud del efecto cognitivo en el control metabólico y poder desarrollar estrategias terapéuticas acordes al paciente en particular. Por último, creemos que el incluir al cerebro en la lista de órganos blanco de la diabetes podría incluso llevar en un futuro al desarrollo de tratamientos específicos para los trastornos cognitivos asociados.

Los autores declaran no tener conflictos de interés, en relación a este artículo.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Strachan MWJ, Deary IJ, Ewing FME, Frier BM. Is type II diabetes associated with an increased risk of cognitive dysfunction? A critical review of published studies. *Diabetes Care* 1997; 20: 438-45.
2. Stewart R, Liolitsa D. Type 2 diabetes mellitus, MCI and dementia. *Diabet Med* 1999; 16: 93-112.
3. 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;42:484-491.
4. Michelle CE, Monette MA, Anne B, et al. A meta-analysis of cognitive functioning in nondemented adults with Type 2 diabetes mellitus. *Can J Diabetes* 2014; 38: 401-408.

5. Toro P., Schönknecht P., Schröder J. Type II diabetes in mild cognitive impairment and Alzheimer's disease: Results from a prospective population-based study in Germany. *J Alzheimers Dis* 2009, Apr;16(4):687-91
6. Luchsinger J. A. Type 2 diabetes and cognitive impairment: linking mechanisms. *Journal of Alzheimer's Disease*. 2012;30(2):S185-S198.
7. Frolich L, Blum-Degen D, Bernstein HG, Engelsberger S, Humrich J, Laufer S, et al. P. Brain insulin and insulin receptors in aging and sporadic Alzheimer's disease. *J Neural Transm*. 1998;105:423-438.
8. Small SA, Perera GM, DeLaPaz R, Mayeux R, Stern Y. Differential regional dysfunction of the hippocampal formation among elderly with memory decline and Alzheimer's disease. *Ann Neurol*. 1999;45:466-472.
9. Peila R, Rodriguez BL, Launer LJ. Type 2 diabetes, APOE gene, and the risk for dementia and related pathologies The Honolulu-Asia Aging Study. *Diabetes*. 2002;51(4):1256-1262.
10. Muriach M, Flores-Bellver M, Romero FJ, Barcia JM. Diabetes and the Brain: Oxidative Stress, Inflammation, and Autophagy. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*. 2014;2014:102158.
11. Lee JH, Choi Y, Jun C, Hong YS, Cho HB, Kim JE, et al. Neurocognitive changes and their neural correlates in patients with type 2 diabetes mellitus. *Endocrinol Metab*. 2014;29(2):112-121.
12. Willette AA, Bendlin BB, Starks EJ, et al. Association of Insulin Resistance With Cerebral Glucose Uptake in Late Middle-Aged Adults at Risk for Alzheimer Disease. *JAMA Neurol*. 2015;72(9):1013-1020.
13. Li ZG, Zhang W, Sima AA. The role of impaired insulin/IGF action in primary diabetic encephalopathy. *Brain Res*. 2005; 1037: 12-24.
14. Tonoli C, Heyman E, Roelands B, Pattyn N, Buyse L, Piacentini MF, et al. Type 1 diabetes-associated cognitive decline: a meta-analysis and update of the current literature. *J Diabetes*. 2014;6:499-513.