

# **Influencia de la diabetes mellitus en el desarrollo de alteraciones cognitivas**

Silvia Díaz Díaz\*, Inés Casado Verdejo\*\*, Leticia Sánchez Valdeón\*\*, y  
Carla Álvarez Rubio\*\*\*

\*CPR Residencia Aurora Álvarez-Montevil Gijón; \*\*Universidad de León; \*\*\*Atención Primaria

## **Introducción**

La Diabetes Mellitus (DM) es la enfermedad metabólica crónica más común a nivel mundial, que se presenta por altos niveles de glucosa en sangre (Organización Mundial de la Salud, 2020a). Si la DM no sigue un control estricto, a medida que pase el tiempo esta puede derivar en graves problemas de salud, siendo las complicaciones más importantes aquellas que afectan a nuestro sistema cardiovascular, seguidas de nefropatías diabéticas y enfermedades oculares (Federación Española de Diabetes, 2020). Además como complicaciones agudas destaca la hiperglucemia, hipoglucemia, coma hiperosmolar y cetoacidosis diabética (Asociación Diabetes Madrid - Complicaciones, 2020).

Según la Organización Mundial de la Salud (OMS), el número de personas afectadas por DM en el año 1980, era de 108 millones. Se estima que, en la actualidad, la cifra sea de 422 millones, representando al 8,5% de la población adulta total (Organización Mundial de la Salud, 2020b).

La DM es una de las enfermedades crónicas con unas de las tasas más altas de morbilidad y mortalidad actuando de forma directa o indirecta a nuestra salud. Además, DM es una de las principales causas de muertes prematuras debido a las complicaciones que terminan por aparecer y a un mal control de la enfermedad. Datos recogidos en el año 2012, muestran que el número de muertes totales causadas por DM fue de 3,3 millones, de las cuales, 1,5 millones fueron como causa directa de la enfermedad, mientras que 2,7 millones de ellas fueron como consecuencias de las complicaciones derivadas de la Diabetes (Organización Mundial de la Salud, 2020b).

En España, se sospecha que, en la actualidad, un 13,3% de la población adulta sufre de DM TIPO 2. Dentro de ese porcentaje, un 3,9% no se encuentra diagnosticada por lo que desconoce su enfermedad. Esto correspondería a un tercio de esa población (Darias y Campo, 2015).

El deterioro cognitivo leve (DCL) se define como el estado que se encuentra entre el envejecimiento normal que puede preceder a la forma más grave que es la demencia. El DCL cursa con una disminución en las funciones mentales y en la memoria, que, normalmente, no interfieren en la vida diaria de forma significativa. Aunque el DCL aumenta significativamente el riesgo de desarrollar la Enfermedad del Alzheimer (EA) o cualquier otra demencia, algunas personas, mantienen sus funciones cognitivas y nunca llegan a empeorar (Vallejo y Rodríguez, 2010).

La demencia se define como un síndrome que se caracteriza por la pérdida progresiva e irreversible de las funciones cognitivas e intelectuales de la persona, y que, afecta, de forma significativa en su autonomía y en la realización de las actividades básicas de la vida diaria (ABVD), afectando a su ámbito físico, psicológico y social (Dementia Care Central, 2020). Se puede clasificar la demencia en: demencia vascular (DV), demencia cuerpos de Lewy, demencia fronto-temporal (DFT) y enfermedad del Alzheimer (EA) (Fernanda y Velásquez, 2017).

La OMS establece que 47 millones de personas en el mundo conviven con algún tipo de demencia a día de hoy, y que, para el año 2050, las cifras de las personas que serán diagnosticadas con alguna enfermedad cognitiva serán 3 veces más (Alvira-Balada et al., 2019; Alzheimer's Association, 2020; Organización Mundial de la Salud, 2020a). En España, el porcentaje de personas mayores de 65 años en el año 2019 superaba el 19,40% de la población (INE. Instituto Nacional de Estadística, 2020). Este aumento de la longevidad en todos los países del mundo, ha traído consigo un aumento en el número de enfermedades asociadas a la edad avanzada, como es la demencia.

Este aumento significativo del impacto de ambas enfermedades se debe principalmente a tres razones: el aumento de la población total, el incremento de la esperanza de vida, y a los avances sanitarios y tecnológicos en el diagnóstico de enfermedades en las últimas décadas (Fundación Pasqual Maragall, 2020).

Estudios recientes hablan de factores patogénicos comunes en ambas enfermedades, dando lugar a un considerable impacto negativo en las ABVD del individuo en todos sus ámbitos. Debido a esta probable relación entre ambas enfermedades, surge la necesidad de estudiar las posibles causas, para de este modo:

1. Evitar el desarrollo de una posible demencia en el futuro.
2. Evitar las posibles futuras complicaciones que puedan aparecer.
3. Disminuir el impacto físico, psíquico y social que pueda generar.

Por esta razón, se establecen los siguientes objetivos en la revisión bibliográfica:

Objetivo general:

- Analizar la posible influencia de la Diabetes Mellitus en el desarrollo de alteraciones cognitivas.

Objetivos específicos:

- Determinar los factores de riesgo que podrían estar asociados en la concomitancia de la DM y la demencia.

- Determinar diferentes medidas preventivas y terapéuticas para evitar el riesgo de demencia en personas con DM.

### Metodología

Para la estructuración y elaboración del proyecto, se llevó a cabo una revisión sistemática de la literatura apoyándose en la evidencia científica más actualizada sobre la relación entre DM y demencia, y, siguiendo las directrices establecidas por de la declaración PRISMA (Moher et al., 2009). A través del Sistema Sackett-PICO (Sackett et al., 1997) establecemos nuestros descriptores de la salud (DeCS) y sus respectivos Medical Subject Headings (MeSH) (Tabla 1) orientados a nuestro trabajo y centrados en el objetivo principal.

Tabla 1. Estrategia de determinación de términos de búsqueda

Paciente/problema (P)	Intervención/ Indicador (I)	Comparación (C)	Objetivos/Resultados (O)
<i>Persona diagnosticada con Diabetes Mellitus como factor de riesgo</i>	<i>Deterioro cognitivo</i>	<i>Ausencia de Diabetes Mellitus</i>	<i>¿Diabetes y demencia directamente relacionados?</i>

#### Bases de datos utilizadas

Para la realización de dicha revisión sistemática y recopilación de datos actualizados, se han utilizado las siguientes fuentes de información: PubMed y Scielo.

Otras fuentes utilizadas para obtener información específica y para establecer el estado de la cuestión fueron las siguientes:

- FID (Federación Internacional de Diabetes).
- OMS (Organización Mundial de la Salud).
- Libros y revistas publicados en Internet con acceso gratuito.

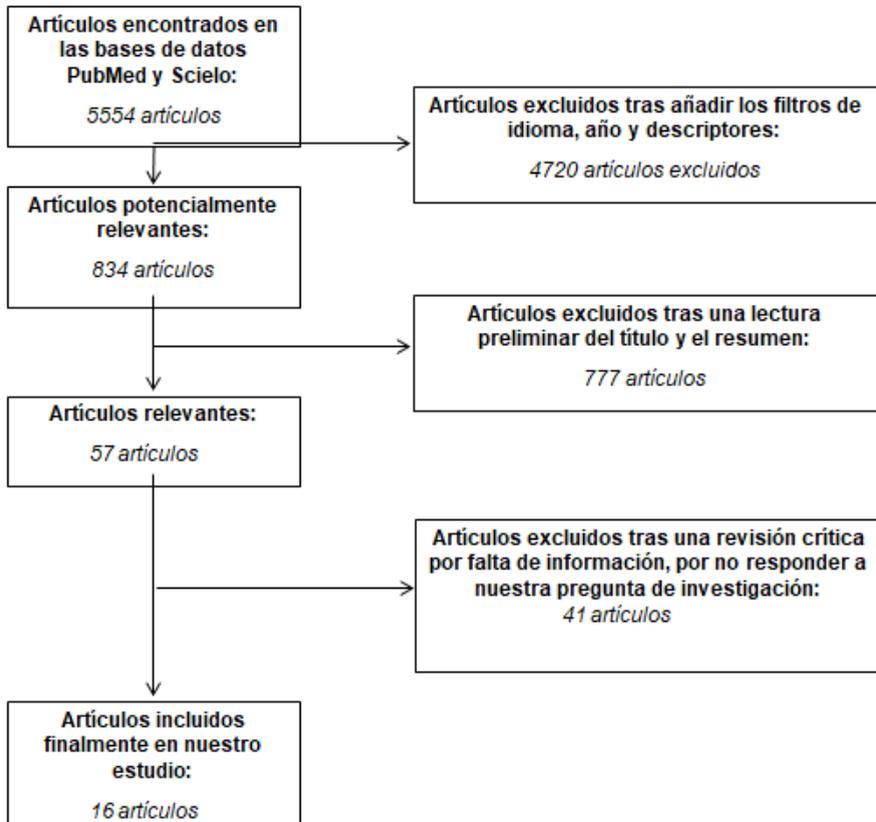
#### Criterios de inclusión y exclusión

Criterios de inclusión:

- Se aceptarán aquellos artículos, cuya fecha de publicación, se encuentre comprendida entre los años 2015-2020, para así asegurarnos obtener información lo más actualizada posible.

- Artículos escritos en español y/o inglés.
- Artículos, cuyo texto completo esté disponible de forma gratuita en las bases de datos utilizadas.
- Para garantizar y asegurar la calidad de la información encontrada en nuestra búsqueda, se seleccionarán los artículos, los cuales a través del programa CASPe (Red Caspe, 2016) obtuvieran una puntuación igual o superior a 7.

Figura 1. Diagrama de flujo



**Criterios de exclusión:**

- Con el fin de evitar cualquier tipo de información desactualizada, todos los artículos cuya fecha de publicación fueran anteriores al año 2015, serán excluidos de dicha revisión.
- Artículos que se encuentren publicados en un idioma diferente al español o inglés.
- Puntuaciones inferiores a 7 en el análisis de calidad.
- Se excluyen del trabajo los artículos que se refieran a diabetes tipo gestacional.

De las diferentes bases de datos utilizadas para recogida de información (PubMed y Scielo), y con los descriptores seleccionados << diabetes mellitus, cognitive impairment, cognitive decline, Alzheimer's disease>> encontramos un total de 5554 artículos. Tras someter dichos artículos a los criterios de inclusión establecidos para nuestra revisión bibliográfica, nos quedamos con 834. Después de una lectura preliminar del título y resumen seleccionamos 57 artículos. Tras una lectura crítica y

detallada de dichos artículos nos quedamos con 16 artículos que responden a nuestra pregunta de investigación.

### Resultados

Nuestra revisión sistemática consta de 16 artículos seleccionados, la mayoría de los artículos encontrados, los estudios fueron realizados en países asiáticos y el rango de edad más estudiado fue a partir de los 55 años de edad.

Todos los estudios incluidos en la revisión bibliográfica muestran indicios de una clara influencia de la diabetes mellitus, tanto de forma directa como indirecta en el desarrollo de disfunciones cognitivas teniendo en cuenta diferentes mecanismos y distintos aspectos recogidos en la Tabla 2.

Tabla 2. Principales evidencias

AUTORES, AÑO	PRINCIPALES EVIDENCIAS
Bangen et al., 2015; Hye-Geum, 2019; Jurado et al., 2018	Los resultados de dichos estudios realizados por los citados autores para examinar la asociación de la DM y el deterioro cognitivo, coinciden en que, existe, un menor funcionamiento cognitivo en las personas diabéticas en diferentes dominios cognitivos en comparación con los grupos controles; tales como, habilidades visuales y espaciales, y en actividades de atención, memoria y lenguaje.
Chatterjee et al., 2015; Kimberly et al., 2019; Yerrapragada et al., 2019; Yu et al., 2020	Estos autores muestran como la edad, el género, determinadas situaciones económicas, el nivel educativo, la existencia de hábitos tóxicos y la asociación perímetro-cintura, guardan una relación significativa en la aparición de disfunciones cognitivas en personas diabéticas.
Albai et al., 2019; Duinkerken y Ryan 2020; Li, Wang y Xiao, 2016	Este grupo de autores, defienden qué, determinadas complicaciones derivadas de la DM, un descontrol de la enfermedad o la coexistencia de la misma con otro tipo de enfermedades, aumentarían las posibilidades de sufrir algún trastorno cognitivo en el futuro.
Pushpani et al., 2016; Zhang et al., 2020	Estudios demuestran que determinados tratamientos para la diabetes como son ciertos antidiabéticos orales, darían lugar, a largo plazo, a un efecto protector sobre las funciones cognitivas. Estos mismos autores, concluyen que, por el contrario, un uso prolongado en el tiempo de otro tipo de tratamientos, podría dar lugar al efecto adverso, provocando efectos negativos en el cerebro.
Duinkerken y Ryan, 2020; Prizin et al., 2019	Resultados obtenidos de estos estudios y metaanálisis indican que ciertos acontecimientos, como los episodios de cetoacidosis diabéticas y un aumento de la amilasa provocada por la diabetes mellitus, van a hacer que se produzca alteraciones en la barrera hematoencefálica (BBB), de esta manera, provocará un cúmulo de sustancias tóxicas en las regiones cerebrales dando lugar a las alteraciones causantes del rendimiento cognitivo.
Albai et al., 2019; Pisabarro et al., 2018; Saedi et al., 2016; Sridhar, Lakshmi y Nagamani, 2015; Yerrapragada et al., 2019	Un gran número de autores, destacan en sus respectivos estudios y revisiones sistemáticas, la importancia de implantar y de mantener en el día a día unos hábitos de vida saludables basados en una actividad física diaria, una alimentación diversa y beneficiosa para nuestra salud. También consideran de gran importancia un autocuidado de la enfermedad.

Bangen et al. (2015), Hye-Geum (2019) y Jurado et al. (2018) demuestran en sus estudios que, en las personas diabéticas, la velocidad en el proceso de la información, determinadas tareas de memoria y atención, el lenguaje y la agilidad visuoespacial se encuentran ligeramente alterados comparándolas con las personas sin DM. En su revisión sistemática de la literatura, Hye-Geum (2019), establece que personas con DM tipo 1 adquieren problemas en la flexibilidad mental y percepción visual, mientras que en los diabéticos de tipo 2, obtienen una menor puntuación en la función psicomotora, reducción del lóbulo fronto-temporal y déficits de memoria.

Chatterjee et al. (2015), Kimberly et al. (2019), Yerrapragada et al. (2019) y Yu et al. (2020), afirman que las mujeres, unos ingresos económicos insuficientes, una escasa titulación académica o un bajo nivel educativo y ser fumador actúan como variables de riesgo en personas diabéticas relacionadas con el desarrollo de alteraciones cognitivas. A medida que aumenta la edad y la diabetes diagnosticada en edades tempranas se consideran directamente proporcionales con la aparición de demencia. Mientras que Chatterjee et al. (2015) y Yerrapragada et al. (2019) hablan de una relación positiva entre perímetro de la cintura con las patologías demenciales, Yu et al. (2020), por el contrario, muestra que un consumo leve de alcohol y unos valores IMC ligeramente elevados resultarían como efecto protector frente al progreso de demencia en personas con DM.

Albai et al. (2019), Duinkerken y Ryan. (2020) y Li, Wang, y Xiao (2016), defienden que determinadas situaciones derivadas de la DM, como un mal control de la enfermedad y del índice glucémico, episodios de hipo y/o hiperglucemias y ciertas enfermedades conjuntas a la DM como pueden ser, hipertensión arterial, obesidad o dislipemia potencian la posibilidad de provocar efectos cerebrales dañinos a largo plazo. Concretamente, Albai et al. (2019), defienden la idea de que, las complicaciones derivadas de la diabetes pueden ser la causa principal y actuar como desencadenante de un DCL o su progresión a demencia.

Pushpani et al. (2016) y Zhang et al. (2020), a través de sus estudios, corroboran la relación existente entre DM y la aparición posterior de cualquier tipo de demencia. Establecen que determinados tratamientos utilizados para tratar la diabetes pueden tener un efecto protector frente a alteraciones cognitivas, como es el uso habitual de determinados antidiabéticos orales como la metformina o las sulfonilureas en menor medida. Por el contrario, el uso de la insulina a largo plazo puede causar efectos nocivos sobre la cognición, Sin embargo, no encontraron relación significativa con el resto de tratamientos para la diabetes (ejercicio, dieta, u otros antidiabéticos orales).

Para Duinkerken y Ryan (2020) y Pruzin et al. (2019), la desregulación y la resistencia a la insulina, actúan como responsables en el desarrollo de procesos cognitivos anormales, provocando un deterioro en el uso de glucosa en el cerebro y daños en los vasos sanguíneos. Además, establecen que determinados episodios como la cetoacidosis diabética y el aumento de la amilasa provocado por la diabetes mellitus, van a dar lugar a alteraciones en la barrera hematoencefálica (BBB), causando el paso de sustancias tóxicas y el depósito de estas en el SNC, estableciendo un enlace entre DM y demencia.

Albai et al. (2019), Pisabarro et al. (2018), Saedi et al. (2016), Sridhar, Lakshmi, y Nagamani (2015) y Yerrapragada et al. (2019), resaltan la importancia de instaurar y mantener en el tiempo ciertos hábitos de vida que repercutan en nuestra salud de forma positiva como son, una actividad física diaria acorde a las capacidades individuales y una dieta equilibrada basada en la variedad. Además, dichos autores establecen como método preventivo más importante para reducir al máximo la probabilidad de declive cognitivo, fomentar el autocuidado por parte del propio paciente sobre el control de su enfermedad, así como el conocimiento de los distintos tipos de tratamientos y un uso adecuado de los antidiabéticos orales o insulinas existentes. Pushpani et al. (2016), por el contrario, no relacionó aspectos como la dieta o actividades físicas como actividades preventivas.

### **Discusión/Conclusiones**

- La DM actúa como factor influyente en la aparición de alteraciones cognitivas por determinadas causas: la resistencia a la insulina, al estrés oxidativo de las células y a la acumulación de sustancias tóxicas en nuestro cerebro.

- Determinadas complicaciones de la DM como episodios de hiper o hipoglucemias, cetoacidosis diabéticas o un mal control glucémico pueden aumentar considerablemente la probabilidad de desarrollar trastornos de la cognición.

- Factores sociodemográficos (sexo femenino, escaso nivel económico, bajo grado de escolarización) y enfermedades conjuntas a la DM (obesidad, dislipemia o hipertensión arterial) se encuentran directamente relacionados con el posible paso de DM en algún tipo de demencia.

- Métodos preventivos y terapéuticos como el uso de determinados antidiabéticos orales (metformina) y la puesta en marcha de medidas dietéticas y físicas adecuadas, han mostrado un efecto protector a largo plazo.

Se puede concluir que, existen evidencias que relacionan directa o indirectamente la DM con el desarrollo de determinadas alteraciones cognitivas y que, determinados factores preventivos y terapéuticos adquieren gran importancia a la hora de prevenirlo.

Se necesitan más estudios para comprender la fisiopatología y los mecanismos que unen ambas enfermedades, prestar especial atención a personas con DM y evaluar posibles fines terapéuticos para evitar complicaciones y reducir el riesgo de desarrollar alteraciones cognitivas en el futuro.

## Referencias

- Albai, O., Frandes, M., Timar, R., Roman, D., y Timar, B. (2019). Risk factors of developing dementia in type 2 diabetes mellitus patients with mild cognitive impairment. *Neuropsychiatric Disease and Treatment*, 15, 167–175. doi: 10.2147/NDT.S189905
- Alzheimer's Association. Demencia y Alzheimer. Recuperado 27 de Julio 2020 en: <https://www.alz.org/>
- Alvira-Balada, M.C., Kostov, B., Miguel-González, S., Farré-Almacellas, M., Risco-Vilarasau, E., Cabrera-Torres, E., y Zabalegui, A. (2019). Reacción del cuidador familiar de paciente con demencia en la atención domiciliar frente a la institucionalizada. *Revista Metas de Enfermería*, 22(7), 5-14.
- Asociación Diabetes Madrid - Complicaciones. (2020). Recuperado 27 de Julio 2020, de <https://diabetesmadrid.org/vivir-con-diabetes-tipo2/complicaciones/>
- Bangen, K.J., Yi Gu, A.L., Gross, B.C., Schneider, J.C., Skinner, A., Benitez, B.C., ... Luchsinger, J.A. (2015). Relation of Type 2 Diabetes With Cognitive Change in a Multiethnic Elderly Cohort HHS Public Access. *Journal of the American Geriatrics Society*, 63(6), 1075-1083. doi: 10.1111/jgs.13441
- Chatterjee, S., Peters, S., Woodward, M., Mejía, S., Batty, G.D., Beckett, N...Huxley R.R. (2016). Type 2 diabetes as a risk factor for dementia in women compared with men: A pooled analysis of 2.3 million people comprising more than 100,000 cases of dementia. *Diabetes Care*, 39(2), 300-307. doi: 10.2337/dc15-1588
- Darias, S., y Campo Osaba, M.A. (2015). *Enfermería Comunitaria II*. Valencia: Difusión Avances de Enfermería.
- Dementia Care Central (2020). Learn about Dementia. Recuperado el 27 de julio de 2020, de <https://www.dementiacarecentral.com/>
- Duinkerken, E.V., y Ryan, C. (2020). Diabetes mellitus in the young and the old: Effects on cognitive functioning across the life span. *Neurobiology Disease Journal*, 134, e104608. doi: 10.1016/j.nbd.2019.104608
- Federación Española de Diabetes (2020). Diabetes e insulina. Recuperado el 27 de Julio de 2020, de [https://fedesp.es/diabetes/insulina/#Funcion\\_de\\_la\\_insulina](https://fedesp.es/diabetes/insulina/#Funcion_de_la_insulina)
- Fernanda, L., & Velásquez, A. (2017). Beyond Cognitive Impairment: Neuropsychiatric Symptoms in Neurodegenerative Dementias. <https://doi.org/10.1016/j.rcp.2017.05.006>
- Fundación Pasqual Maragall (2020). Hablemos del Alzheimer. Recuperado el 27 de julio de 2020, de <https://blog.fpmaragall.org/>
- Hye-Geum, K. (2019). Cognitive dysfunctions in individuals with diabetes mellitus. *Yeungnam University Journal of Medicine*, 36(3), 183-189. doi: <https://doi.org/10.12701/yujm.2019.00255>
- INE. Instituto Nacional de Estadística (2020) Recuperado 27 de Julio 2020, de <https://www.ine.es>
- Jurado, M.B., Santibañez, R., Palacios-Mendoza, M., Moreno-Zambrano, D., Peña-Herrera, C., Duarte, M.C...Tamariz, L. (2018). Deterioro cognitivo en Pacientes Diabéticos de 55 a 65 años de Edad. Reporte Final de Estudio Observacional, Transversal en la Ciudad de Guayaquil. *Revista Ecuatoriana de Neurología*, 27(1), 41-50.
- Kimberly, C.P., Jerrett, M., y Ritz, B. (2019). Type 2 Diabetes Mellitus and Alzheimer's Disease: Overlapping Biologic Mechanisms and Environmental Risk Factors. *Current Environmental Health Reports*, 5(1), 44-58. doi: 10.1007/s40572-018-0176-1
- Li, W., Wang, T., y Xiao, S. (2016). Type 2 diabetes mellitus might be a risk factor for mild cognitive impairment progressing to Alzheimer's disease. *Neuropsychiatric Disease and Treatment*, 12, 2489-2495. doi: 10.2147/NDT.S111298

- Moher, D., Liberati, A., Tetzlaff, J., y Altman D.G. (2009). Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses: The PRISMA Statement. *PLoS Medicine*, 6(7), e1000097. doi: <https://doi.org/10.1371/journal.pmed.1000097>
- Organización Mundial de la Salud (2020a). *Diabetes*. Recuperado 27 Julio 2020 de [https://www.who.int/topics/diabetes\\_mellitus/es/](https://www.who.int/topics/diabetes_mellitus/es/)
- Organización Mundial de la Salud (2020b). *Informe Mundial sobre la Diabetes*. Recuperado el 27 de Julio de 2020 de <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/254649/9789243565255-spa.pdf;jsessionid=9F92D81632BC2012F249E1A8937E75B4?sequence=1>
- Pisabarro, R., Gutiérrez, M., Orellano, P., Charamelo, P., Llado, N., Kamaid, A. ... Mazza, M. (2018). Un programa de ejercicios de 20 semanas mejora marcadores de estatus cognitivo, inflamatorios y metabólicos en pacientes diabéticos tipo 2. *Revista Médica del Uruguay*, 34(3), 155-163. doi: <https://doi.org/10.29193/rmu.34.3.2>
- Pruzin, J.J., Nelsol, T.P., Abner, L.E., y Arvanitakis, M.D. (2018). Relationship of Type 2 Diabetes to Human Brain Pathology. *Neuropathology and Applied Neurobiology*, 44(4), 347-362. doi: 10.1111/nan.12476
- Pushpani, M.H., Cherbuin, N., Eramudugolla, R., y Anatey, K.J. (2016). The effect of Diabetes on Cognitive Function: Evidence from the PATH through Life Study. *BioMed Research International*. <https://doi.org/10.1155/2016/7208429>
- Red CASPe (2016). *Instrumentos para la lectura crítica*. Recuperado el 27 de Julio de 2020 en: <http://www.redcaspe.org/>
- Sackett, D.L., Richardson, V.V., Rosenberg, W., y Haynes, R.B. (1997). *Evidence-based medicine: how to practice & teach EBM*. York: Churchill Livingstone.
- Saedi, E., Gheini, R.M., Faiz, F., y Arami, M. (2016). Diabetes mellitus and cognitive impairments. *World Journal of Diabetes*, 7(17), 412-422. doi: 10.4239/wjd.v7.i17.412
- Sridhar, R., Lakshmi, G., y Nagamani, G. (2015). Emerging links between type 2 diabetes and Alzheimer disease. *World Journal of Diabetes*, 6(5), 744-751. doi: 10.4239/wjd.v6.i5.744
- Yerrapragada, D., Rao R.C., Karunakaran, K., y Seow Ern Lee, H. (2019). Cognitive Dysfunction Among Adults With Type 2 Diabetes Mellitus in Karnataka, India. *Ochsner Journal*, 19(3), 227-34. doi: 10.31486/toj.18.0160
- Yu H., Han, K., Park, S., Cho, H., Lee, Y., Wook Kim, J... Hee Kim, N. (2020). Incidence and risk factor for dementia in type 2 diabetes mellitus: A nationwide population-based study in Korea. *Diabetes Mellitus and Metabolism Journal*, 44(1), 113-124. doi: 10.4093/dmj.2018.0216
- Zhang, Q.Q., Li, W.S., Liu, Z., Zhang, H.L., Ba, Y.G., y Zhang, R.X. (2020). Metformin therapy and cognitive dysfunction in patients with type 2 diabetes: A meta-analysis and systematic review. *Medicine*, 99(10), e19378. doi: 10.1097/MD.00000000000019378