

2018

Deterioro cognitivo en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 y su asociación con niveles de IL-1 $\beta$  y adiponectina.

Norma Angélica  
Rivera Villaseñor



Universidad Autónoma de Querétaro

Facultad de Medicina

Nombre de la tesis:

Deterioro cognitivo en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 y su asociación con niveles de IL-1 $\beta$  y adiponectina.

Tesis:

Que como parte de los requisitos para obtener el grado de Maestra en Ciencias en Neurometabolismo

Presenta:

**Norma Angélica Rivera Villaseñor**

Nombre del aspirante

Dirigida por:

Dra. en C. Adriana Jheny Rodríguez Méndez

Santiago de Querétaro, Qro Octubre del 2018



Universidad Autónoma de Querétaro  
Facultad de Medicina  
Maestría en Ciencias en Neurometabolismo

**DETERIORO COGNITIVO EN PACIENTES CON DIABETES MELLITUS TIPO 2 Y  
SU ASOCIACIÓN CON NIVELES DE IL-1 $\beta$  Y ADIPONECTINA**

**TESIS**

Que como parte de los requisitos para obtener el grado de  
Maestra en Ciencias en Neurometabolismo

**Presenta:**

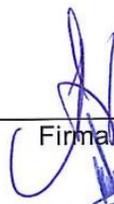
LN. Norma Angélica Rivera Villaseñor

**Dirigida por:**

Dra. Adriana Jheny Rodríguez Méndez

**SINODALES**

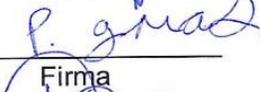
Dra. Adriana Jheny Rodríguez Méndez  
Presidente

  
Firma

Dra. en I. Lilia Susana Gallardo Vidal  
Secretario

  
Firma

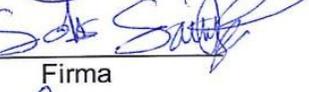
Dr. Pablo García Solís  
Vocal

  
Firma

Dr. Julián Valeriano López Reyes  
Suplente

  
Firma

Dr. Juan Carlos Solís Sáinz  
Suplente

  
Firma

  
\_\_\_\_\_  
Dra. Guadalupe Zaldívar Leto de  
Larrea  
Director de la Facultad

  
\_\_\_\_\_  
Dra. Ma. Guadalupe Flavia Loarca  
Piña  
Director de Investigación y Posgrado

## RESUMEN

México ocupa la quinta posición de los países con mayor número de personas diagnosticadas con DM2 (20 a 79 años) con 12 millones de individuos, siendo Querétaro un estado con una prevalencia del 5.6-7.6% de su población. La DM2 se encuentra asociada con la obesidad y la producción de citocinas proinflamatorias como la IL-1 $\beta$ , IL-6, IL-18 y TNF- $\alpha$  ; el tejido adiposo es productor de las mismas así como de la adiponectina y el papel que ésta juega en la sensibilidad a la insulina. Los niveles elevados de IL-1 $\beta$  y bajos de adiponectina aunados a DM2 incrementan el riesgo de desarrollar deterioro cognitivo. Sin embargo no se ha elucidado la relación existente entre dichos biomarcadores, la DM2 y el deterioro cognitivo. El presente estudio pretende conocer si la inflamación tiene relación con el deterioro cognitivo en pacientes mexicanos con DM2.

La muestra estudiada fue heterogénea y se confirmó que la mayor parte de la población estudiada, presentaba estados de sobrepeso y obesidad, lo cual representa un aumento en el estado inflamatorio de los pacientes. En cuanto a las concentraciones de IL-1 $\beta$  se observó que a mayores concentraciones era menor el desempeño cognitivo y de las concentraciones de adiponectina se observó un mecanismo compensatorio y favorecedor en el deterioro cognitivo.

**(Palabras clave:** diabetes mellitus tipo 2, deterioro cognitivo, IL-1 $\beta$  y adiponectina.)

## SUMMARY

Mexico occupies the fifth position of the countries with the highest number of people diagnosed with DM2 (20 to 79 years) with 12 million individuals, Querétaro being a state with a prevalence of 5.6-7.6% of its population. DM2 is associated with obesity and the production of proinflammatory cytokines such as IL-1 $\beta$ , IL-6, IL-18 and TNF- $\alpha$ ; adipose tissue is the producer of them as well as adiponectin and the role that adiponectin plays in insulin sensitivity. Elevated levels of IL-1 $\beta$  and low adiponectin combined with DM2 increase the risk of developing cognitive impairment. However, the relationship between these biomarkers, DM2 and cognitive impairment has not been elucidated. The present study aims to know if inflammation is related to cognitive deterioration in Mexican patients with DM2.

The sample studied was heterogeneous and it was confirmed that the majority of the population studied had overweight and obesity, which represents an increase in the inflammatory state. The concentrations of IL-1 $\beta$  it was observed that at higher concentrations the cognitive performance was lower and the concentrations of adiponectin were observed a compensatory and favorable mechanism in the cognitive impairment.

**(Key words:** diabetes mellitus type 2, cognitive impairment, IL-1 $\beta$  and adiponectin.)

## AGRADECIMIENTOS

A mi familia por darme siempre su apoyo, paciencia y amor incondicional, en especial a mi madre por siempre impulsarme a crecer y creer en mí.

Quiero expresar mi agradecimiento al **Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología (CONACyT)** por haberme brindado el apoyo para realizar esta tesis y el apoyo durante la realización de la investigación No. CVU 785184.

Agradezco a la **Universidad Autónoma de Querétaro** y en especial a la Maestría en Ciencias en Neurometabolismo por el apoyo en la realización de la investigación.

A mi sínodo, en especial a mi directora de tesis la **Dra. Adriana Jheny Rodríguez Méndez** que siempre compartió sus conocimientos y me brindó sus aportaciones fundamentales para mejorar mi trabajo siempre.

## TABLA DE CONTENIDOS

<b>1. INTRODUCCIÓN</b>	<b>11</b>
<b>2. MARCO TEÓRICO</b>	<b>12</b>
2.1 DETERIORO COGNITIVO	12
2.1.1 Diagnóstico del deterioro cognitivo	13
2.1.2 Clasificación del deterioro cognitivo	15
2.1.3 Epidemiología del deterioro cognitivo	15
2.1.4 Factores de riesgo	16
2.2 DIABETES MELLITUS	17
2.2.1 Definición y clasificación	17
2.2.2 Fisiopatología	18
2.2.3 Epidemiología de la DM2 en México	21
2.3 DIABETES MELLITUS Y DETERIORO COGNITIVO	22
2.3.1 Fisiopatología	22
2.4 BIOMARCADORES Y DETERIORO COGNITIVO	25
2.4.1 Interleucina 1-beta (IL-1 $\beta$ )	26
2.4.2 Adiponectina	28
<b>3. JUSTIFICACIÓN</b>	<b>33</b>
<b>4. HIPÓTESIS</b>	<b>33</b>
<b>5. OBJETIVOS</b>	<b>34</b>
5.1 OBJETIVO GENERAL:	34
5.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS:	34
<b>6. MATERIALES Y MÉTODOS.</b>	<b>34</b>
6.1 MATERIALES	34
6.2 MÉTODOS	35
6.2.1 Tamaño de la muestra	35
6.2.2 Criterios de inclusion y exclusion	36

6.2.3	Diseño del estudio	37
6.2.4	Recolección de datos	37
6.2.5	Análisis estadístico	44
<b>7.</b>	<b>RESULTADOS Y DISCUSIÓN</b>	<b>45</b>
<b>8.</b>	<b>CONCLUSIONES</b>	<b>79</b>
<b>9.</b>	<b>BIBLIOGRAFÍA</b>	<b>81</b>
<b>10.</b>	<b>ANEXOS</b>	<b>93</b>
	<b>ANEXO 1</b>	<b>93</b>
	<b>ANEXO 2</b>	<b>94</b>
	<b>ANEXO 3</b>	<b>95</b>
	<b>ANEXO 4</b>	<b>98</b>
	<b>ANEXO 5</b>	<b>100</b>
	<b>ANEXO 6</b>	<b>101</b>
	<b>ANEXO 7</b>	<b>102</b>
	<b>ANEXO 8</b>	<b>103</b>
	<b>ANEXO 9</b>	<b>104</b>
	<b>ANEXO 10</b>	<b>105</b>
	<b>ANEXO 11</b>	<b>106</b>
	<b>ANEXO 12</b>	<b>107</b>
	<b>ANEXO 13</b>	<b>108</b>

## ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1. Criterios de diagnóstico de Petersen.....	13
Tabla 2. Pruebas y puntajes para el diagnóstico de DCL.....	14
Tabla 3 Estudios sobre DCL e IL-1 $\beta$ . ....	27
Tabla 4. Estudios sobre DCL y adiponectina.....	32
Tabla 5. Puntaje de MMSE en función de la edad y escolaridad. ....	39
Tabla 6. Características sociodemográficas de los pacientes con diabetes mellitus tipo 2. ....	45
Tabla 7 Complicaciones y comorbilidades en los pacientes con diabetes mellitus tipo 2. ....	47
Tabla 8. Cuestionario Calidad de Vida Diabetes 39. ....	53
Tabla 9. Coeficientes de regression de las variables determinantes con los dominios de Diabetes39.....	54
Tabla 10. Características antropométricas y composición corporal de los pacientes con diabetes mellitus tipo 2. ....	56
Tabla 11. Características antropométricas y composición corporal de acuerdo al tratamiento farmacológico. ....	59
Tabla 12. Clasificación de los fármacos antidiabéticos por sus efectos sobre el peso corporal.....	59
Tabla 13. Características bioquímicas de las participantes con diabetes mellitus tipo 2. ....	60
Tabla 14. Biometría hemática.....	62
Tabla 15. Biomarcadores y desempeño cognitivo de acuerdo a MoCA. ....	76
Tabla 16. Biomarcadores y desempeño cognitivo de acuerdo a MMSE. ....	76

## ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1. Etiología del fallo de las células beta. ....	19
Figura 2. Glucotoxicidad.....	20
Figura 3. Lipotoxicidad. ....	21
Figura 4. Resistencia a la insulina en el deterioro cognitivo.....	24
Figura 5. Vía de señalización de la adiponectina en relación a la insulina .....	29
Figura 6. Efectos de la Resistencia a la insulina y la adiponectina. ....	30
Figura 7. Evaluación de depresión y ansiedad (Inventarios de Beck).....	48
Figura 8. Evaluación neuropsiquiátrica con la prueba MINI PLUS.....	51
Figura 9. Evaluación de Calidad de Vida (Diabetes 39).....	52
Figura 10. Correlaciones Diabetes39 e Inventarios de Beck .....	55
Figura 11. Valores de índice cintura-cadera por sexo. ....	57
Figura 12. Valores de índice cintura-estatura por sexo. ....	58
Figura 13. Efecto del tratamiento farmacológico en los parámetros bioquímicos..	61
Figura 14. Evaluación del desempeño cognitivo en pacientes con diabetes mellitus tipo 2. ....	63
Figura 15. Evaluación del desempeño cognitivo. ....	64
Figura 16. Evaluación del desempeño cognitivo por dominios con la prueba MoCA .....	65
Figura 17. Evaluación del desempeño cognitivo por dominios con la prueba MMSE. ....	66
Figura 18. Evaluación del desempeño cognitivo por dominios.....	66

Figura 19. Evaluación de biomarcadores por sexo. ....	68
Figura 20. Correlación de la composición corporal con la evaluación de MoCA...	70
Figura 21. Correlación de los valores bioquímicos y desempeño cognitivo de acuerdo a MoCA. ....	71
Figura 22. Correlación de los valores bioquímicos y desempeño cognitivo de acuerdo a MMSE.....	72
Figura 23. Evaluación de biomarcadores por sexo. ....	73
Figura 24. Correlación de los biomarcadores y desempeño cognitivo de MoCA. .	78
Figura 25. Correlación de los biomarcadores y desempeño cognitivo de MMSE..	79

## 1. INTRODUCCIÓN

De acuerdo a la International Diabetes Federation (IDF, 2017) la DM2 es un problema mundial que está dentro de las 10 principales causas de muerte, siendo una enfermedad que drena los fondos sanitarios de cada país, reduciendo la esperanza de vida de las personas afectándolas además en su edad más productiva, eso sin considerar que entre un 30-80% de personas con diabetes no están diagnosticadas.

México ocupa la quinta posición de los países con mayor número de personas diagnosticadas con DM2 (20 a 79 años) con 12 millones de individuos, siendo Querétaro un estado con una prevalencia del 5.6-7.6% de su población (ENSANUT, 2012; IDF, 2017).

Por lo que se refiere a las complicaciones presentadas de acuerdo a la ENSANUT (2012), las más reportada fue visión disminuida (47.6%), seguida de presencia de úlceras (7.2%) y coma diabético (2.9%). Sin embargo una asociación causal entre DM2 y deterioro cognitivo se ha sugerido en base a estudios clínicos, epidemiológicos y experimentales (Riederer, 2017). Aunque los mecanismos que unen a ambas patologías no están totalmente esclarecidos la resistencia a la insulina se ha visto que predice un hipermetabolismo en el lóbulo temporal medial en el deterioro cognitivo leve (DCL) y que alteraciones en la glucosa ocasiona afectaciones en la memoria (Willete, 2015).

La DM2 se encuentra asociada con la obesidad y la producción de citocinas proinflamatorias como la IL-1 $\beta$ , IL-6, IL-18 y TNF- $\alpha$  (Gorska-Ciebiada M. S.-W., 2016), por lo que al ser el tejido adiposo productor de las mismas así como de la adiponectina y el papel que ésta juega en la sensibilidad a la insulina, se ha documentado que contribuyen al desarrollo del DCL, el cual por si sólo es una prioridad de salud pública por la OMS (2016).

Se ha señalado que los niveles elevados de IL-1 $\beta$  y bajos de adiponectina aunados a DM2 incrementan el riesgo de desarrollar deterioro cognitivo. Sin embargo no se ha elucidado la relación existente entre dichos biomarcadores, la

DM2 y el deterioro cognitivo. El presente estudio pretende conocer si la inflamación tiene relación con el deterioro cognitivo en pacientes mexicanos con DM2.

La epidemiología nos hace reconsiderar el gran problema al que comenzamos a enfrentarnos, ya que por el gran número de casos diagnosticados de DM2, y ser ésta un factor de riesgo en la fisiopatología de DCL, sería de gran importancia establecer el rol que juega la inflamación en ambas enfermedades y por tanto actuar de manera oportuna en la identificación de etapas previas al trastorno neurocognitivo mayor para prevenir la pérdida futura de la autonomía y calidad de vida de los pacientes (Aguilar-Navarro, 2017).

## **2. MARCO TEÓRICO**

### **2.1 DETERIORO COGNITIVO**

Desde la concepción del término DCL en 1999 por Petersen, es reconocido como un estado transicional entre un envejecimiento cerebral normal y demencia, caracterizado por la pérdida de las funciones mentales en uno más dominios conductuales y neuropsicológicos, entre ellos la memoria, orientación, cálculo, comprensión, juicio, lenguaje, reconocimiento visual, conducta y personalidad (Aguilar-Navarro, 2017).

En cambio desde el enfoque geriátrico, se refiere a la alteración de cualquier dimensión de las funciones mentales superiores, corroborándose por pruebas clinimétricas (CENETEC, 2012). La Encuesta Nacional de Salud y Nutrición (ENSANUT, 2012) define el DCL como un padecimiento *crónico y progresivo*, debido a las alteraciones en la estructura y funcionamiento cerebral, las principales manifestaciones se expresan en: 1) la memoria y otras funciones cognitivas, 2) la conducta, el afecto y el pensamiento, y 3) la funcionalidad, ocasionando discapacidad y dependencia.

### 2.1.1 Diagnóstico del deterioro cognitivo

Desde 1988 el DCL es un término que empezó a aparecer en la literatura por Reisberg, et al., con la Escala Global de Deterioro (GDS); sin embargo la afectación cognitiva no se evaluaba de una forma tan sensible, por lo que en 1999, Petersen, et al., establecieron unos criterios que hasta la fecha siguen vigentes (**Tabla 1**).

**Tabla 1.** Criterios de diagnóstico de Petersen.

#### **Criterios**

- Afectación de la memoria, corroborado por un informante
- Afectación de la memoria, documentado con los valores de referencia
- Desempeño normal en dominios cognitivos no relacionados a memoria
- Actividades de la vida diaria preservadas
- Sin diagnóstico de demencia

Estos mismos criterios los ha tomado el Manual diagnóstico y estadístico de los trastornos mentales (DSM-V, 2013) de la American Psychiatric Association, define el DCL como Trastorno Neurocognitivo leve, donde se deben cumplir las siguientes características:

- A. Evidencias de un declive cognitivo moderado comparado con el nivel previo de rendimiento en uno o más dominios cognitivos (atención compleja, función ejecutiva, aprendizaje y memoria, lenguaje, habilidad perceptual motora o cognición social) basada en:
  1. Preocupación en el propio individuo, en un informante que le conoce o en el clínico y
  2. Un deterioro modesto del rendimiento cognitivo, preferentemente documentado por un test neuropsicológico estandarizado o, en su defecto, por otra evaluación clínica cuantitativa.
- B. Los déficits cognitivos no interfieren en la capacidad de independencia en las actividades cotidianas.

- C. Los déficits cognitivos no ocurren exclusivamente en el contexto de un síndrome confusional.
- D. Los déficits cognitivos no se explican mejor por otro trastorno mental (p. ej. Trastorno depresivo mayor, esquizofrenia).

El criterio clave que diferencia el DCL del trastorno neurocognitivo mayor es la preservación de la independencia en las habilidades funcionales de la vida diaria y que no exista una dificultad en las funciones sociales u ocupacionales (Aguilar-Navarro, et al., 2017).

El deterioro cognitivo se ha diagnosticado mediante pruebas clinimétricas en pacientes con DM2 como se muestra en la Tabla 1.

**Tabla 2.** Pruebas y puntajes para el diagnóstico de DCL.

Prueba	Criterios de evaluación	Puntaje	Interpretación
<b>Evaluación Cognitiva de Montreal (MoCA)</b>	Orientación, abstracción, atención y cálculo, memoria inmediata, lenguaje, función viso-espacial y función ejecutiva*.	26-30	Se considera normal
		≤25	Deterioro cognitivo leve
		≤19	Demencia
<b>Mini Examen del Estado Mental (MMSE)</b>	Orientación en tiempo, orientación espacial, registro de tres palabras, atención y cálculo, memoria inmediata de las tres palabras, lenguaje y construcción visual*.	26-30	Normal
		25 a 12	Deterioro cognitivo
		12 a 9	Demencia
		≤5	Totalmente desorientado

\* (Nasreddine, et al., 2005).

El MMSE se ha utilizado como escala global, es una herramienta de cribado para el deterioro cognitivo, pero en la práctica clínica no es sensible para detectar un DCL en pacientes con DM2 (Alagiakrishnan, 2013). Por ello es que Nasreddine, et al., (2005) desarrollaron para el tamizaje de DCL: el test MoCA, por sus siglas en inglés (*Montreal Cognitive Assesment*). En un estudio para medir sensibilidad y especificidad, se sometieron a prueba el MMSE y el MoCA, y se aplicaron a

pacientes de edad media y de la tercera edad con DM2, mostrando que el test MoCA tiene una mayor sensibilidad en detectar DCL. También se estableció que en comparación a los criterios del Consorcio Europeo, la sensibilidad y especificidad del MoCA fue de un 67% y un 93%, contrario para el MMSE que fue de un 13% y un 93%, respectivamente (Alagiakrishnan, 2013).

### 2.1.2 Clasificación del deterioro cognitivo

Sin embargo a través de los años han existido algunas modificaciones en los criterios de Petersen (1999), para lograr refinar el diagnóstico del DCL en amnésico y no amnésico.

Recientemente otros autores han clasificado al DCL como el estadio entre la cognición normal y la demencia, donde las habilidades funcionales están preservadas (Gorska-Ciebiada, et al., 2016; Rizzi, 2016). Un seguimiento a largo plazo en pacientes con deterioro cognitivo leve (DCL) ha permitido reconocer tres subtipos:

1. DCL amnésico (DCL-a), caracterizado por un déficit aislado de la memoria, que evoluciona generalmente a enfermedad de Alzheimer.
2. DCL multidominio (DCL-mult), que implica un déficit leve de más de un dominio cognitivo, pero sin cumplir los criterios para el diagnóstico de demencia.
3. DCL monodominio no amnésico (DCL-mnoa), que representa la afección de un sólo dominio, distinto de la memoria, que avanza a las demencias no Alzheimer, como las fronto temporales, por cuerpos de Lewy o vascular (Migliacci, 2009).

### 2.1.3 Epidemiología del deterioro cognitivo

En diversos estudios los sujetos con DCL han mostrado un mayor riesgo de desarrollar trastorno neurocognitivo mayor, donde el porcentaje de evolución oscila entre el 10 y 20% (Salinas-Contreras, 2013; Arjona-Villicaña, 2014). La DM2

es factor de riesgo que ha tomado mayor importancia para desarrollar una afectación del desempeño cognitivo. En México también se han reportado, como factores de riesgo para deterioro cognitivo con dependencia funcional, la diabetes, la enfermedad cerebral y la depresión (Arjona-Villicaña, 2014). Sin embargo debido a la heterogeneidad de las poblaciones, la metodología, evaluación es que los resultados se siguen mostrando controvertidos, con respecto a la asociación de la DM2. En un estudio llevado a cabo por Salinas-Contreras, (2013) en el Grupo de Investigación en Demencias 10/66 (GID 10/66) se evaluaron a sujetos de 65 años y más de los cuales 297 estaban diagnosticados con DM2, donde la tasa de incidencia para DCL fue de 18 casos nuevos de DCL por cada 1000 personas de seguimiento. Sin embargo la asociación entre la diabetes y las enfermedades neurocognitivas no está totalmente clara, pues las posibles asociaciones incluyen diversos mecanismos cerebrovasculares y procesos inflamatorios.

#### 2.1.4 Factores de riesgo

Los factores asociados al DCL son:

- a) El envejecimiento: por los cambios propios que ocurren con la edad (CENETEC, 2012)., entre ellos:
- Pérdida neuronal progresiva de la sustancia blanca y atrofia cerebral.
  - Disminución de la conectividad en el hipocampo y la región temporoparietal, condicionando defectos del procesamiento de información nueva.
  - Disminución de neurotransmisores, en especial la acetilcolina, que con el sistema límbico participa en el aprendizaje.
  - Cambios vasculares asociados que forman ateromas pequeños, engrosamiento y remplazo del tejido muscular por tejido fibroso, que comprometen el diámetro de los vasos intracraneales.
  - La presencia de placas neuríticas, lesiones neurofibrilares y placas seniles a nivel cortical y subcortical que se acumulan en el

envejecimiento, su presencia excesiva se asocia a deterioro cognitivo.

- Los radicales libres causan daño oxidativo que ocasiona envejecimiento y muerte celular.
  - La acumulación del  $\beta$ -amiloide y lipofuscina forman parte del envejecimiento, asociado a un aumento de daño oxidativo, por tanto pérdida de memoria (CENETEC, 2012).
- b) Hipoglucemia: en los episodios agudos de ésta, se relaciona a un deterioro inmediato en la memoria verbal, visual, de trabajo y memoria retardada, así como en habilidades viso-motoras y viso-espacial;
- c) Enfermedad vascular: la microglia se activa por la lesión vascular e inicia el proceso de transformación funcional y morfológica (Lue., 2012); y
- d) En particular la DM2 (Kold, 2008) que debido a los mecanismos de glucolipototoxicidad y la resistencia a la insulina presentes en la DM2, contribuyen al desarrollo del deterioro cognitivo.

## 2.2 DIABETES MELLITUS

### 2.2.1 Definición y clasificación

La Organización Mundial de la Salud (OMS, 2016) define a la diabetes mellitus como una enfermedad crónica presente cuando el páncreas no produce la insulina suficiente o cuando ésta no se usa eficazmente. La insulina es la hormona encargada de la regulación de la glucemia en sangre.

La diabetes se puede clasificar de la siguiente forma:

- a) Diabetes tipo 1: también conocida como insulino dependiente, se caracteriza por la producción deficiente de insulina, por lo que es necesario administrarla diariamente.
- b) Diabetes gestacional: aparece durante el embarazo con una hiperglucemia, con valores aunque mayores, no son tan altos como en el diagnóstico de

DM2. Estas mujeres corren un alto riesgo de tener complicaciones en el embarazo y parto, además de padecer DM2 en el futuro.

- c) Diabetes tipo 2 (DM2): conocida como no insulino dependiente, se debe a la utilización ineficaz de la insulina. Dentro de los factores que contribuyen a su aparición están: un peso corporal excesivo e inactividad física (OMS, 2016).

Las complicaciones de la DM2 se presentan debido a que el padecimiento es crónico y va evolucionando, en donde encontramos de forma frecuente:

- Cardiopatía y accidente cerebro-vascular (ACV).
- Neuropatía de los pies y reducción del flujo sanguíneo que aumenta el riesgo de úlceras en pies e infección hasta la amputación.
- Retinopatía diabética, causa de ceguera.
- La DM2 es de las principales causas de insuficiencia renal (IR) (OMS, 2016).

### 2.2.2 Fisiopatología

La DM2 es una enfermedad multifactorial y de influencia epigenética donde existen 3 alteraciones constantes:

1. Resistencia a la acción de la insulina en los tejidos periféricos, principalmente en músculo, tejido adiposo e hígado.
2. Secreción alterada de insulina en respuesta al estímulo de la glucosa.
3. Liberación aumentada de glucosa por el hígado.

Desde la fisiopatología, se define como la incapacidad de las células  $\beta$  del páncreas para adaptarse a la reducción de la sensibilidad a la insulina, aunado a una predisposición genética, es un factor crítico en determinar la frecuencia de su aparición (Álvarez, 2008).

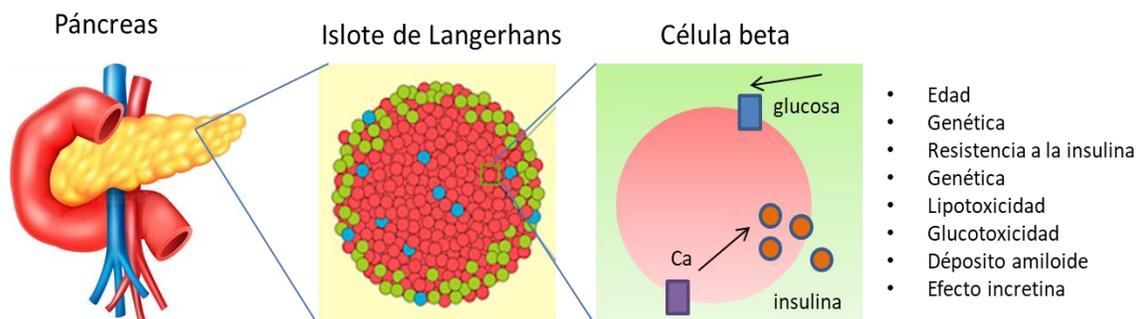
La resistencia a la insulina (RI) es cuando una concentración dada de insulina, no logra la reducción necesaria de los niveles de glucemia. El índice HOMA-IR (*Homeostatic model assesment, por sus siglas en inglés*) es utilizado para calcular la RI (Garmendia, 2009):

$$\text{HOMA-IR} = [\text{Insulina } \mu\text{UI/mL} * \text{Glucemia mg/dL}] / 405$$

De acuerdo al grupo de Ascaso, (2001) establecieron como puntos de corte 3.8 en población española, sin embargo en población mexicana se ha estimado como punto de corte recomendado  $\leq 2.7$  y considerándose en riesgo aquellos valores por arriba de dicho punto (García-Jiménez, 2014).

La destrucción y por consiguiente disminución en el número de las células  $\beta$  pancreáticas (**Fig.1**) es uno de los factores que contribuyen al desarrollo de la DM2, ya que estas células son las encargadas de la producción de la insulina así como de su calidad, generando además una cascada de inflamación crónica (Mahler y Adler, 2000).

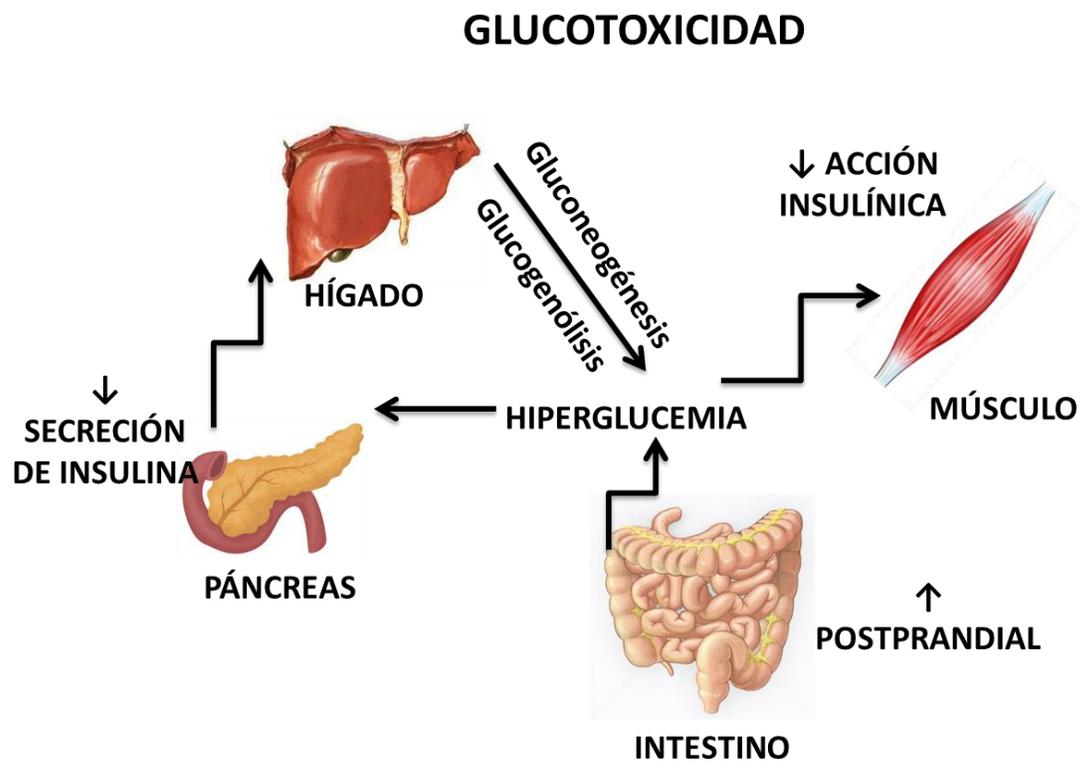
La teoría de la glucotoxicidad (**Fig. 2**) a causa del estado de hiperglucemia mantenido, así como el efecto de los lípidos en la destrucción de las células  $\beta$ , es decir, la lipotoxicidad (**Fig. 3**), son dos teorías presentes a la par en la fisiopatología de la DM2 (Mahler y Adler, 2000).



**Figura 1.** Etiología del fallo de las células beta.

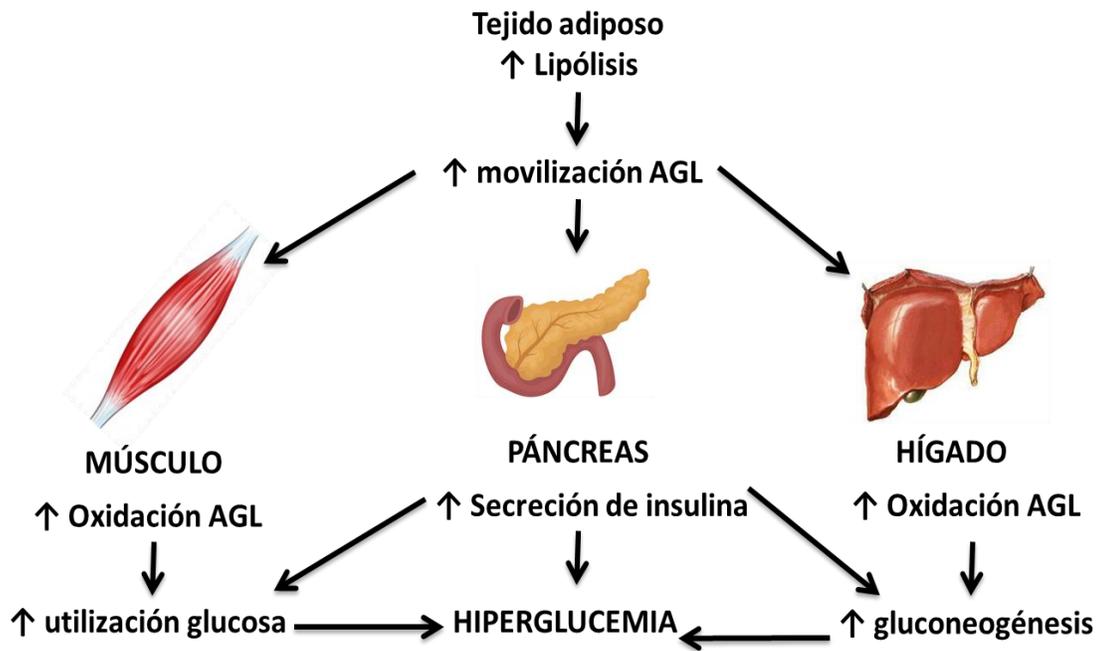
A consecuencia de la instauración de la patología existe un aumento en la producción de los radicales libres de oxígeno y nitrógeno (EROs), de lo cual en

esencia es responsable la hiperglucemia crónica que manifiestan, característica de la DM2, sobre todo, en aquellos pacientes que no tienen un control metabólico óptimo, aunado a la afectación de las defensas antioxidantes naturales. Por consiguiente las EROs afectan a diferentes tejidos y órganos del organismo, que contribuyen a la generación de la retinopatía, la nefropatía y la neuropatía diabéticas y están implicadas además en la aparición de malformaciones en las gestantes diabéticas (Cruz, 2011).



**Figura 2. Glucotoxicidad.** Un estado crónico de hiperglucemia, provoca en el organismo un aumento de la gluconeogénesis que contribuye al estado permanente de glucosa elevada.

## LIPOTOXICIDAD



**Figura 3. Lipotoxicidad.** El tejido adiposo pone en marcha la lipólisis, mediante la movilización de ácidos grasos libres (AGL), promoviendo su oxidación tanto en músculo como en hígado, aumentando la producción y uso de glucosa, contribuyendo a la hiperglucemia, cayendo en el círculo vicioso ambas teorías (Gluco-lipotoxicidad).

### 2.2.3 Epidemiología de la DM2 en México

De acuerdo a la ENSANUT Medio Camino (2016) la prevalencia de diagnóstico de DM2 tuvo un ligero incremento a 9.4% respecto a la ENSANUT 2012 (9.2%), el mayor aumento de la prevalencia se observó entre los hombres de 60-69 años de edad y las mujeres con 60 o más años. El reporte de diabetes por diagnóstico médico previo es mayor en las mujeres que en los hombres con un 10.3% vs 8.4%. A su vez en la región donde se observó una mayor prevalencia de la enfermedad fue en la zona centro del país con un 10.5%.

Existió un incremento en el uso de insulina (11.1%) y en el uso conjunto de insulina y pastillas (8.8%), respecto al 2012 (6.5% y 6.6%, respectivamente).

También es fundamental señalar la presencia de complicaciones en los pacientes fue en aumento, en relación a visión disminuida (54.5%), daño a la retina (11.2%), úlceras (9.1%) y amputaciones (5.5%), pero a su vez en esta encuesta se incluyó la parte de neuropatía diabética con un 41.2%, mostrando que el control glucémico no se está logrando, a consecuencia de la falta de constancia en realizarse medidas preventivas como revisión de pies, medición de lípidos, aplicación de vacunas, examen general de orina, medición de microalbuminuria y revisión oftálmica para evitar o retrasar las complicaciones de la enfermedad.

## 2.3 DIABETES MELLITUS Y DETERIORO COGNITIVO

### 2.3.1 Fisiopatología

La diabetes mellitus es una enfermedad metabólica compleja que afecta a múltiples órganos. En pacientes con DM tipo 1 y 2 se ha mostrado un desarrollo de una comorbilidad más: el deterioro cognitivo (Kold, 2008).

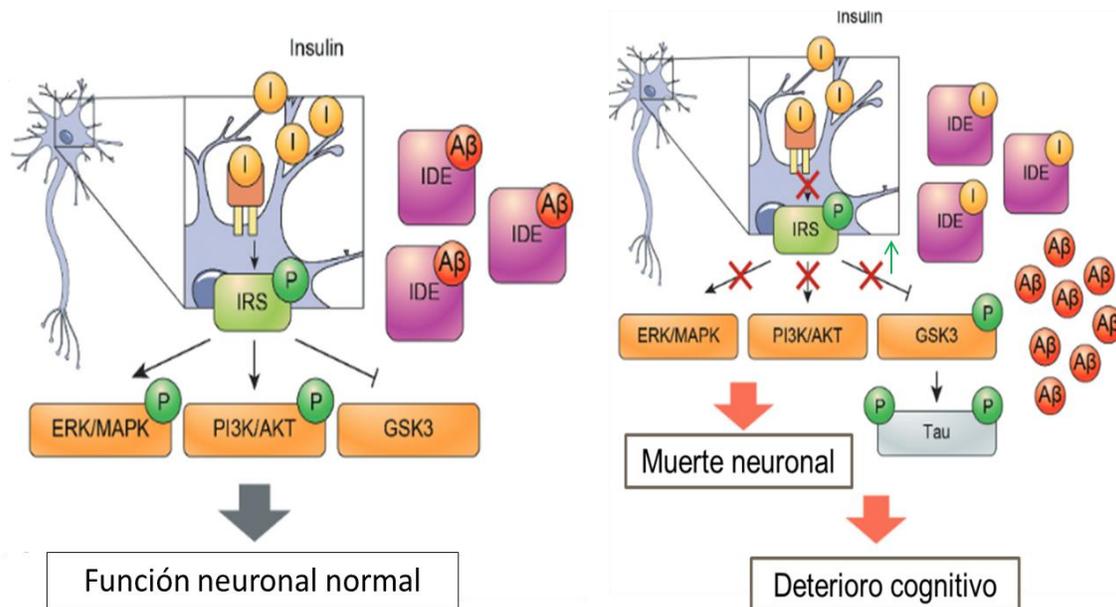
Se ha establecido que la DM2 es un factor de riesgo independiente de enfermedades en ojos, riñón, a nivel neurológico y cardiovascular, pero varios estudios epidemiológicos actualmente la consideran un factor de riesgo para desarrollar deterioro cognitivo (Cukierman, 2005).

La hiperglucemia crónica tiene efectos tóxicos en las neuronas (glucotoxicidad). Algunas de las teorías que explican este efecto relacionan a la DM2 y la obesidad, donde existe resistencia a la insulina (RI) y/o hiperinsulinemia. La RI se define como una inadecuada respuesta a la señalización en los tejidos (músculo esquelético, hígado y tejido adiposo) a la insulina circulante. A su vez la insulina es transportada a través de la barrera hemato-encefálica por transporte activo hasta el sistema nervioso central (SNC), lo cual tiene diversos efectos positivos en la sinapsis y las neuronas, principalmente en las estructuras hipotalámicas encargadas de la memoria; la importancia de la insulina en estas estructuras se demostró por la abundancia de sus receptores dentro del SNC; a

causa de ello es que varios estudios asocian la RI e hiperinsulinemia con el DCL y la demencia (Umegaki, 2011; Rasgon, 2011).

Los pacientes con DM2 tienen el doble de riesgo de ser diagnosticados con EA y de presentar más rápido DCL. Investigación reciente señala que el link entre ambas enfermedades es la insulina. Esta es una hormona anabólica secretada por las células beta del páncreas. La señalización de la insulina ocurre uniéndose a su receptor, activando el sustrato del receptor de la insulina 1, las vías MAPK (por las siglas en inglés Mitogen-Activated Protein Kinases), PI3 quinasa, además de inhibir la Glucógeno sintetasa quinasa (GSK-3), a través de estas señales la insulina mantiene la homeostasis de la glucosa. Sin embargo toda esta actividad se ve afectada en un estado de RI, aunque se creía que al ser la insulina un péptido bastante grande y que no era posible que atravesara la barrera hematoencéfalica, actualmente se sabe que esto es mentira pues existe una cantidad abundante de receptores de insulina en el cerebro, conservando el mismo mecanismo de señalización descrito anteriormente (Kang, 2017).

Por lo que cuando se establece la RI, se afecta la acumulación de la proteína beta amiloide ( $A\beta$ ) y la fosforilación de tau; pues la enzima degradadora de la insulina (EDI) se encarga no sólo de degradar el exceso de insulina sino también de  $A\beta$ , por lo que en un estado de hiperinsulinemia la EDI se encuentra saturada permitiendo la formación de placas amiloides. La GSK-3 es una cinasa que se encuentra involucrada en la hiperfosforilación de la proteína tau al ya no existir la inhibición emitida por la insulina **Fig 4** (Kang, 2017).



**Figura 4. Resistencia a la insulina en el deterioro cognitivo.** Función neuronal normal (izquierda). Mecanismo de resistencia a la insulina a nivel cerebral (derecha). *I* Insulina, *IRS* Sustrato del receptor de la insulina, *IDE* Enzima degradadora de la insulina, *Aβ* Beta-amiloide, *P* Fosfato, *ERK/MAPK* Vía de las cinasas activadas por mitógeno, *PI3K/AKT* Vía fosfatidilinositol cinasa, *GSK3* Glucógeno sintetasa 3. Modificado de (Kang, 2017).

Estudios recientes sugieren que un estado inflamatorio crónico en el organismo juega un papel importante en el desarrollo del DCL (Hermida, 2012). Así mismo, la DM2 se considera una enfermedad crónica autoinflamatoria, que se caracteriza por la glucolipototoxicidad, debido al daño en el metabolismo de los lípidos y la hiperglucemia, muchas veces asociada a una secreción insuficiente de insulina de las células  $\beta$  del páncreas. A su vez el estrés oxidativo causado por esta condición se traduce en un daño al ADN, disfunción mitocondrial, una mayor producción de EROs, hiperoxidación lipídica que ocasionará una producción excesiva de ceramidas con efecto citotóxico a nivel cerebral. Además el estrés oxidativo ocasiona un aumento en la neuroinflamación, déficits de energía, muerte celular, un aumento de la expresión de A $\beta$ PP (precursor de la proteína beta amiloide) así como una futura acumulación de la misma y la hiperfosforilación de la proteína tau; lo cual contribuye al deterioro cognitivo y a posteriormente se desarrolle una demencia (de la Monte, 2012; Kang, 2017).

La razón principal de la reducción de la masa celular en el páncreas se debe a los efectos tóxicos de la glucosa y de los ácidos grasos libres (AGL) en las células  $\beta$ , causando que se activen varios mediadores proinflamatorios. La inflamación crónica aumenta los niveles de interleucina-1beta (IL-1  $\beta$ ), el factor de necrosis tumoral alfa (TNF- $\alpha$ ), IL-1-dependiente de citocinas y quimiocinas, factor nuclear kappa B (NF- $\kappa$ B), leptina, infiltración de células inmunes, depósitos amiloideos y fibrosis en los islotes pancreáticos. Todo ello también causa estrés oxidativo que induce la disfunción de células endoteliales (ECs'), inflamación, RI y apoptosis celular (Akash, 2012).

Ya que la DM2 está íntimamente relacionada a la obesidad; el tejido adiposo produce citocinas proinflamatorias entre ellas IL-1 $\beta$ , IL-6, IL-18 y TNF- $\alpha$ . De acuerdo a varios estudios, se tiene la teoría de que bajo la condición patológica de la DM2 se secreta adiponectina en niveles bajos, la cual tiene la capacidad de atravesar la barrera hemato-encefálica, ocasionando una disminución en la sensibilidad a la insulina y aumento de la inflamación en el SNC. Los niveles bajos de adiponectina se relacionan con el desarrollo de desórdenes neurológicos, ya que ocasiona RI e intolerancia a la glucosa, lo cual se corroboró en modelos animales alimentados con una dieta alta en grasas (Song, 2015; Gorska-Ciebiada, et al., 2016).

El deterioro cognitivo en pacientes con DM2 generalmente afecta las regiones cerebrales (hipocampo, lóbulo temporal) encargadas del aprendizaje y la memoria. De acuerdo a Gorska-Ciebiada, et al., (2016) la IL-1 $\beta$  se encontró significativamente elevada en aquellos pacientes con DCL y DM2, al compararlos con aquellos que sólo tenían DM2 sin DCL. A su vez, los niveles de adiponectina se encontraron bajos en sujetos con DCL, corroborando su efecto neuroprotector.

## 2.4 BIOMARCADORES Y DETERIORO COGNITIVO

Los mecanismos inflamatorios son tanto la causa como consecuencia de la neurodegeneración. Los mediadores de inflamación y condición de estrés

aumentan la acumulación del beta amiloide, induciendo la expresión de citocinas proinflamatorias en las células de la microglia que lo fagocita, pero si dicho mecanismo de eliminación se encuentra alterado, desafortunadamente se progresa a la demencia. En la búsqueda de tener un diagnóstico oportuno de un deterioro cognitivo leve, se han estudiado diversos biomarcadores que se basan en materiales accesibles como el suero, además de que varias citocinas han mostrado un patrón de niveles de acuerdo a la progresión de la enfermedad, por lo cual se consideran predictores potenciales de la enfermedad, entre ellos, IL-1 $\beta$ , IL-6, TNF- $\alpha$ , IL-18 principalmente. Una revisión de 118 artículos donde se midieron 66 citocinas tanto en suero como en líquido cefalorraquídeo (LCR) en DCL y enfermedad de Alzheimer (EA) se mostró que estas tienen una elevación momentánea durante la progresión de DCL a EA (Zheng, 2016; Rizzi, 2016).

#### 2.4.1 Interleucina 1-beta (IL-1 $\beta$ )

Las interleucinas son proteínas solubles de bajos peso molecular mediadoras de crecimiento celular, inflamación, inmunidad, diferenciación y reparación, entre otras funciones (Hernández-Urzúa, 2001). Inicialmente la IL-1 es un producto derivado de células fagocíticas activadas, sin embargo la sintetizan los monocitos sanguíneos, macrófagos tisulares, la microglia del sistema nervioso central, astrocitos, células endoteliales, células del músculo liso, fibroblastos, células basales sinoviales, células dendríticas de la piel, células intestinales y gingivales.

Existen dos formas bioquímicamente distintas, la IL-1 $\beta$  y la IL-1 $\alpha$ , que son péptidos de 17kDa. La IL-1 $\beta$  es una citocina proinflamatoria potente que es crucial para respuestas de defensa del huésped a la infección y la lesión (Mina, et al., 2014). Esta citocina se ha estudiado en diversas patologías, se ha medido en saliva y su relación con el estrés y el control cognitivo, mostrando que el mejor control cognitivo a raíz de un estrés emocional está asociado a una menor reactividad de esta citocina (Shields, 2016).

En condiciones normales la microglia se encuentra censando el sistema nervioso, pero al momento que empieza la agregación de la proteína beta amiloide, la microglia se activa y comienza con la liberación de citocinas proinflamatorias, entre ellas la IL-1 $\beta$ , cayendo así en un círculo vicioso donde a mayor liberación de IL-1 $\beta$  mayor acumulación amiloidea y viceversa, siendo este el mecanismo por el cual se ha establecido la relación entre la resistencia a la insulina de la DM2 y el DCL (Lue. LF., 2012; Gorska-Ciebiada, et al., 2016).

La IL-1 $\beta$  es una proteína blanco, altamente investigada en la enfermedad de Alzheimer, pero muy poco estudiada en cómo se comportan sus niveles durante el DCL. Aunque estos datos (**Tabla 3**) demuestran un aumento de la IL-1 $\beta$ , no se han realizado determinaciones comparativas que indiquen que su medición puede utilizarse como factor pronóstico para el avance del DCL a EA, a su vez que no se han estudiado en población mexicana con DM2, donde la mayoría de la población con esta patología no tiene un correcto control glucémico que como se ha observado en poblaciones de edad avanzada aumenta la incidencia de DCL y EA.

**Tabla 3** Estudios sobre DCL e IL-1 $\beta$ .

Autor	Valores IL-1 $\beta$ (pg/ml)			
	Sanos	DCL	DM2	EA
Forlenza, 2009 Brasil	1.20 $\pm$ 0.60	DCL= 2.61 $\pm$ 0.53 aDCL=1.12 $\pm$ 1.03 naDCL=0.66 $\pm$ 1.84		EA= 3.78 $\pm$ 0.81
Rizzi, 2016 Brasil	22.9	DCL=13.735		
Gorska- Ciebiada, 2016 Polonia	DM2=1.59 $\pm$ 7.69ng/ml		DM2/DCL= 1.08 $\pm$ 5.68	

\*Enfermedad de Alzheimer (EA), Diabetes Mellitus tipo 2 (DM2), Deterioro cognitivo leve (DCL), Deterioro cognitivo leve tipo amnésico (aDCL) y Deterioro cognitivo leve tipo no amnésico (naDCL).

(Forlenza, 2009; Rizzi, 2016; Gorska-Ciebiada, et al., 2016)

### 2.4.2 Adiponectina

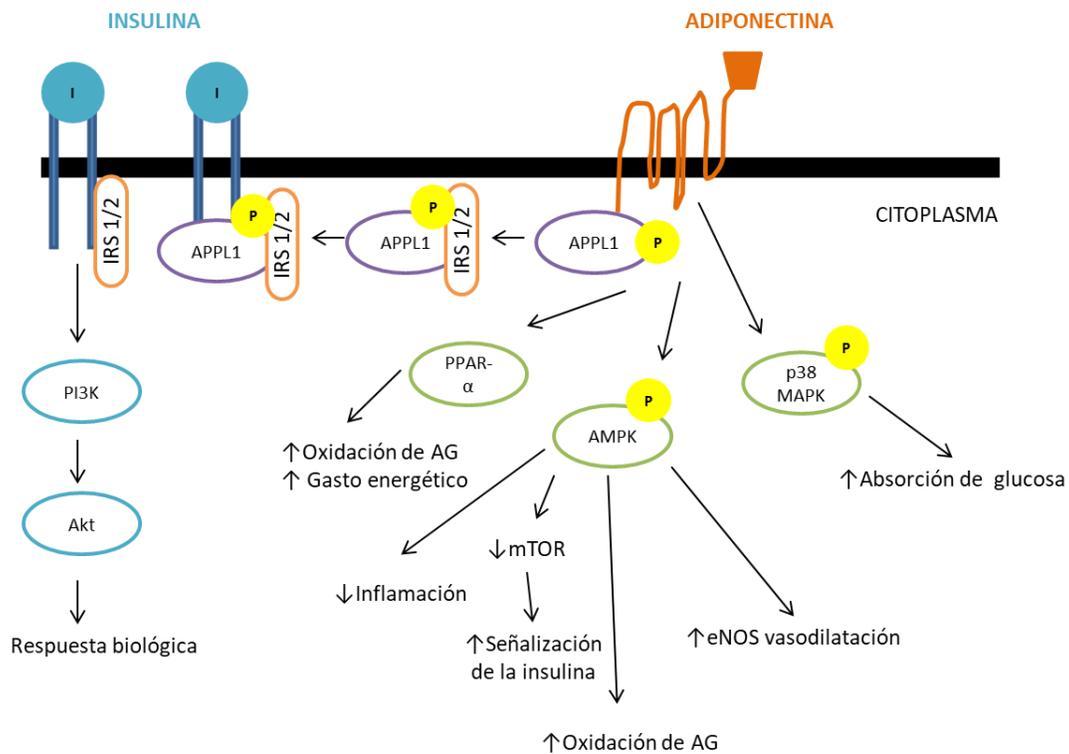
Anteriormente, se llegó a considerar que el tejido adiposo era inerte, cuya función era simplemente un reservorio energético, cuya energía almacenada en forma de triglicéridos (TG) sería liberada según las necesidades fisiológicas del organismo, bajo la forma de ácidos grasos libres durante períodos de privación alimenticia o actividad física de duración prolongada. Hoy en día, se tiene bien establecida su función endocrina como mediador de reacciones inmunológicas e inflamatorias que secreta un amplio número de adipoquinas (leptina, adiponectina, TNF- $\alpha$ , IL-6, activador/inhibidor del plasminógeno 1, angiotensina, adiposina, resistina y proteína estimuladora de la acilación) con importantes acciones en los procesos metabólicos (Palomer, 2005).

En particular, la adiponectina es un polipéptido de 244 aminoácidos, con peso molecular de 30kDa que muestra similitudes estructurales con el factor del complemento (C1q), el TNF- $\alpha$  y el colágeno VIII y X (Ruan, 2016), secretada únicamente por el tejido adiposo blanco como triméros de bajo peso molecular, hexámeros de medio peso molecular y oligómeros de muy alto peso molecular (LMW, MMW y HMW, por sus siglas en inglés) y es la proteína sérica más abundante derivada de la grasa; denominada como ACRP30, AdipoQ y apM1 en humanos (Domínguez, 2007). Los niveles plasmáticos promedio en humanos son de 5-30 $\mu$ g/mL (Palomer, 2005; Turer, 2012).

Circula en la sangre en sus complejos oligoméricos, estando involucrada en la homeostasis de la glucosa y el catabolismo de los ácidos grasos. La adiponectina contribuye a la sensibilización a la insulina, teniendo un efecto antiinflamatorio y con funciones antiaterogénicas. Su expresión se ha asociado con factores de riesgo de la aterosclerosis, hipertensión y dislipidemias (Diniz, 2012).

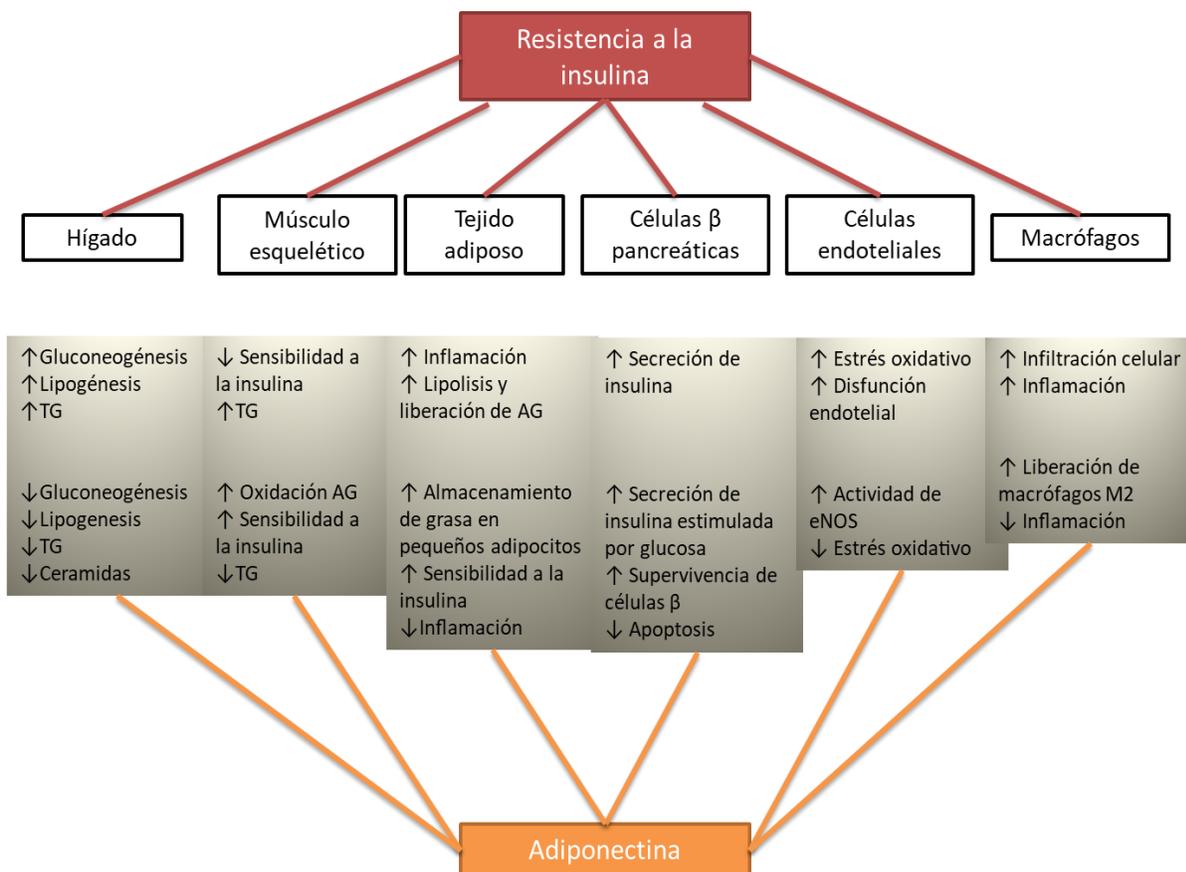
Cada forma oligomérica de la adiponectina tiene mayor o menor afinidad a ciertos tejidos, además de los efectos descritos anteriormente, tiene alcances antiapoptóticos en miocitos cardíacos (Holland, 2011), células beta pancreáticas

(Brown, 2010), disminución del estrés oxidativo en células endoteliales y en podocitos (Sharma, 2009). En específico el rol que juega en la sensibilización a la insulina se ha observado que ocurre con la forma glucosilada de la adiponectina a través del cambio conformacional y acoplamiento al dominio intracelular de APPL1 (Adaptor protein, phosphotyrosine interacting with PH domain and leucine zipper 1, por sus siglas en inglés) que posteriormente forma un complejo con el receptor de la insulina, permitiendo la fosforilación del sustrato del receptor de la insulina 1/2 (IRS1/2) como se muestra en la **Fig 5** (Ryu, 2014).



**Figura 5. Vía de señalización de la adiponectina en relación a la insulina.** A través de la vía del receptor AdipoR1 se aumenta la expresión del IRS-1 y activa al APPL1 que promueve la unión de IRS-1/2 a los receptores de la insulina. Además de promover la sensibilidad a la insulina y el metabolismo energético (vía PPAR- $\alpha$  y MAPK) además la adiponectina ofrece protección del estrés oxidativo y media la inflamación a través de la señalización de AMPK.

Los mecanismos a través de los cuales la adiponectina mejora la sensibilidad a la insulina se encuentran: la supresión de la gluconeogénesis a través de la inhibición del fosfoenolpiruvato carboxilasa y la glucosa 6 fosfatasa, aumenta la oxidación de los ácidos grasos (acil-CoA oxidasa) en el músculo esquelético, incrementa la expresión de moléculas involucradas en el transporte de ácidos grasos (CD36) y disipación de energía a partir de ácidos grasos (Uncoupling protein 2, UP-2), además de estimular la vía AMPK y PPAR- $\alpha$ , pues desencadenan cascadas de señalización que inhiben las vías metabólicas que consumen energía mientras que activan las que generan energía (ATP). Esta disminución a su vez, podrá mejorar la trasducción de señales del receptor de la insulina incrementando con ello la captación de glucosa. El aumento de la oxidación hepática y muscular de ácidos grasos, también disminuye la expresión de las principales enzimas que participan en la gluconeogénesis. entre otros mecanismos reguladores en diversos tejidos (Tanabe, 2015; Ruan, 2016) como se puede apreciar en la **Fig 6**.



**Figura 6. Efectos de la resistencia a la insulina y la adiponectina.**

#### 2.4.2.1 Adiponectina y sistema nervioso central

La adiponectina (ADPN) puede actuar en diferentes tejidos como pudimos observar en la **Fig 6** son dos los receptores encargados de regular la trasducción de señales de la ADP (AdipoR1 y Adipo R2) que además de encontrarse en hígado, músculo esquelético, músculo cardíaco, osteoblastos, tejido adiposo, páncreas, leucocitos, células endoteliales y en gran abundancia en el cerebro (Chun-Laam, 2017).

Contrario al conocimiento que se tiene de la ADP a nivel periférico, en el SNC es poco lo que se conoce, se creía que no se encontraba en el cerebro, pero después de estudios en modelos murinos donde se les inyectó de manera intracerebroventricular ADP, ocasionó una disminución del peso y una mejor homeostasis energética en los ratones (Qi, 2004). Se creía que no podía atravesar la BHE; hoy se sabe que es detectable en el líquido cefalorraquídeo (LCR) aunque su concentración es 100 veces menor que a nivel plasmático (Neumeier, 2007).

Estudios recientes se han enfocado en la neuroimagen y la determinación de proteínas tau y beta amiloide en el LCR como biomarcadores potenciales para diferenciar entre EA, demencia tipo vascular y DCL. Sin embargo este es un procedimiento muy invasivo por lo que se han buscado diversas estrategias entre ellas la medición en sangre de calicreína 6 humana (KLK6), clusterina (CLU), ADPN e IL-6. Encontrándose que en concentraciones elevadas de ADPN se disminuye el riesgo de demencia tipo vascular, disfunción cerebrovascular, el deterioro cognitivo y la neuroinflamación (Dukic, 2016).

Los receptores de la ADPN se encuentran altamente expresados en el hipotálamo, corteza, hipocampo, glándulas pituitarias y el área postrema (Fry, 2006). Una de las principales funciones de esta molécula es la ingesta de alimentos y el control del peso corporal en el SNC.

A su vez, modula la neurogénesis, la proliferación de las células neuronales hipocámpales por lo tanto regula la memoria, preserva la integridad de la BHE,

así como un efecto neuroprotector en las neuronas del hipocampo (Jeon, 2009; Chan, 2012), por lo que niveles bajos de ésta ocasionan disminución en el crecimiento dendrítico, en la densidad de las espinas en el giro dentado del hipocampo, donde la proliferación y diferenciación es suprimida, considerándose un factor que contribuye al desarrollo del deterioro cognitivo (Zhang, 2011; Yau, et al., 2014). Además de que un estado de obesidad, que la mayoría de las veces va relacionado a los pacientes con DM2, en específico, la hipertofia de los adipocitos conduce a un estado de hipoxia, activando HIF-1 $\alpha$  (subunidad 1-alfa del factor inducido por hipoxia) que ocasiona una disminución de la producción de adiponectina y por tanto las funciones de esta adipoquina se ven disminuidas e incluso anuladas, contribuyendo así a un estado de deterioro cognitivo (Kang, 2017).

Varios estudios han buscado la asociación entre el deterioro cognitivo y los niveles de adiponectina en suero. Ejemplificados en la **Tabla 4** que se muestra a continuación.

**Tabla 4.** Estudios sobre DCL y adiponectina.

Autor	Valores Adiponectina $\mu\text{g/ml}$			
	Sanos	DCL	DM2	DM2 y DCL
Ue, 2011 Japón		Mujeres= 8.32 $\pm$ 0.75 Hombres= 7.87 $\pm$ 0.61		
Gorska-Ciebiada, 2016 Polonia			6.06 $\pm$ 4.26	10.02 $\pm$ 4.4

\*Diabetes Mellitus tipo 2 (DM2), Deterioro cognitivo leve (DCL).

(Ue, 2011; Gorska-Ciebiada, et al., 2016)

### 3. JUSTIFICACIÓN

- El factor de riesgo que ha conectado tanto al DCL como a la DM2 es la RI, característica etiológica de la DM2.
- El diagnóstico de enfermedades crónico degenerativas, de acuerdo a la ENSANUT (2012), mostró un incremento importante en el diagnóstico de diabetes en los adultos del grupo de 50-59 años de edad.
- La DM2 se encuentra asociada con la obesidad y la producción de citocinas proinflamatorias como la IL-1 $\beta$ , IL-6, IL-18 y TNF- $\alpha$  (Gorska-Ciebiada M. S.-W., 2016). El tejido adiposo es productor de las mismas y se ha documentado que juegan un papel importante en el desarrollo del DCL.
- La epidemiología nos hace reconsiderar el gran problema al que comenzamos a enfrentarnos, ya que por el gran número de casos diagnosticados de DM2, y ser ésta un factor de riesgo en la fisiopatología de DCL, sería de gran importancia establecer el rol que juega la inflamación en ambas enfermedades y la RI, para poder actuar de manera oportuna y evitar la progresión a demencia que restará aún más calidad de vida en los pacientes con su enfermedad crónico degenerativa.

### 4. HIPÓTESIS

Los pacientes diagnosticados con DM2 presentarán mayor deterioro cognitivo aunado a niveles elevados de IL-1 $\beta$  y niveles bajos de adiponectina.

## 5. OBJETIVOS

### 5.1 Objetivo general:

Determinar la asociación entre el deterioro cognitivo y los niveles de IL-1 $\beta$  y adiponectina en pacientes con DM2.

### 5.2 Objetivos específicos:

- En pacientes con DM2:
  - Realizar la recopilación de la información de la historia clínica.
  - Evaluar la composición corporal y los parámetros bioquímicos en los pacientes con DM2
  - Evaluar el desempeño cognitivo en pacientes con DM2.
  - .Determinar los valores séricos de IL-1 $\beta$  y adiponectina.
  - Anallizar la relación entre el deterioro cognitivo y los biomarcadores (parámetros de composición corporal, bioquímicos, IL-1 $\beta$  y adiponectina).

## 6. MATERIALES Y MÉTODOS.

### 6.1 Materiales

*Universo:* pacientes diagnosticados con diabetes *mellitus* tipo 2.

*Documentos impresos:* Folletos de invitación **Anexo 1**, Cuestionarios (Criterios de inclusión-**Anexo 2**, Consentimiento informado-**Anexo 3**, Historia clínica-**Anexo 4**, Inventario de Depresión de Beck-**Anexo 5**, Inventario de Ansiedad de Beck-**Anexo 6**, Evaluación Cognitiva de Montreal-**Anexo 7**, Mini Examen del Estado Mental de Folstein-**Anexo 8**, M.I.N.I. PLUS en su versión para investigación-**Anexo 9**, cuestionario de calidad de vida Diabetes39-**Anexo 10**).

*Análisis sanguíneo:* agujas Vacutainer, tubos de plástico (plus) BD Vacutainer K2 EDTA 4 ml, tubos de plástico t BD Vacutainer SST 6.0 ml (suero).

*Análisis de orina:* tubos Falcon de 15 ml, tiras reactivas para urianálisis de Siemens Healthcare Diagnostics.

*Centrifuga:* Crmglobe. Centrificient.

*Biometría hemática:* kit Sysmex y cell pack, el análisis se realizará en el equipo Sysmex Kx-21N.

*Hemoglobina glucosilada:* Kit NycoCard HbA1c, se realizó en el equipo NycoCard Reader II.

*Almacenamiento de muestras:* tubos eppendorf de 1.5 ml y de 0.5 ml, ultracongelador a -80°C (Harris).

*Análisis antropométrico:* Báscula (SECA), estadímetro (SECA), cinta métrica de metal de acero flexible, con cáscara de cromo (Lufkin).

*Composición corporal:* TANITA Body Composition Analyzer SC-331S.

*Análisis de marcadores inflamatorios:* Kits de ELISA (técnica inmunoenzimática) (Thermo Scientific, ELISA Human IL-1 $\beta$ , Accu-Bind, Monobind Inc. Insulin Test System y abcam Adiponectin Human ELISA kit). Lavador de placas: Bio Rad Immunowash 1575 Microplate Washer. Lector de placas: Thermo, Multiskan Ascent.

*Procesamiento de datos:* Paquetes Office Excel, PrismaGraph versión 6, SPSS Statistics 24.

## 6.2 Métodos

### 6.2.1 Tamaño de la muestra

Se calculó por medio de la fórmula para correlaciones tomando en cuenta una  $r$  de 0.3, un nivel de confianza del 95%, un poder de la prueba del 80%, con probabilidad de pérdidas del 20% a dos colas donde da un total de 106 pacientes.

Se calculará la muestra de acuerdo a la fórmula de estudios correlacionales:

$$N=3+K/C^2$$

$K= (Z\alpha + Z\beta)^2 = 9.785$  cuando se tiene una hipótesis de dos colas, con una significancia de 0.05, intervalo de confianza 95%, un poder del 80 %  $N$ =número de sujetos de estudio que se necesitan para demostrar la correlación

$r$ = coeficiente de correlación esperado 0.3. más 20% de posibles pérdidas

$$C=0.5 \ln \frac{1+r}{1-r} = 0.5 \ln \frac{1+0.3}{1-0.3} \quad N= 3+9.785/0.095$$

$$C=0.309 \quad N=3+103 = 106$$

$$C= 0.5 \ln 1.3/0.7$$

Tamaño de la muestra de **106**

$$C= 0.5 \ln (1.857) \quad \text{pacientes}$$

$$C= (0.5)(0.618)$$

$$C=0.309$$

$$N=3 + 9.785/(0.309)^2$$

## 6.2.2 Criterios de inclusion y exclusion

### *Criterios de inclusión*

Fueron incluidos aquellos participantes que tenían más de 40 años de edad, hombres y mujeres con diagnóstico de DM2. Participaron en el proyecto aquellos individuos que cumplieron con los criterios de inclusión (**Anexo 2**) y que decidieron firmar la Carta de Consentimiento Informado (**Anexo 3**).

### *Criterios de exclusión*

Mujeres embarazadas, con reemplazo hormonal, alcoholismo, trasplante, que cursen con una infección aguda o crónica, bajo tratamiento farmacológico por infecciones al momento de la valoración sanguínea (antihistamínicos, antiinflamatorios), con diagnóstico de lupus/esclerosis múltiple/hipotiroidismo, ausencia de una extremidad, cofosis o ceguera, traumatismos craneoencefálicos

con secuelas, que en la evaluación con M.I.N.I. PLUS (Anexo 9) hayan puntuado para trastorno depresivo mayor y/o esquizofrenia y en MoCA (Anexo 7) con diagnóstico de trastorno neurocognitivo mayor.

#### *Criterios de eliminación*

Fueron eliminados todos aquellos pacientes que faltaron a alguna determinación o aquellos que decidieron retirarse del estudio.

#### 6.2.3 Diseño del estudio

El presente es un estudio transversal de correlación.

#### 6.2.4 Recolección de datos

Se realizó la convocatoria de participación del proyecto a personas residentes del estado de Querétaro, tuvo difusión a través de medios escritos (**Anexo 1**) y orales (pláticas informativas en FM-UAQ y UMF No. 13 DiabetIMSS).

Los participantes fueron captados por medio de carteles y folletos que indicaban los principales criterios de inclusión. Después, los que estuvieron interesados en participa, se les aplicó el formato de criterios de inclusión (**Anexo 2**), se les asignó la primer cita en la Clínica del Sistema Nervioso de la Facultad de Medicina, al llegar se les dio el consentimiento informado (**Anexo 3**) y si los pacientes estaban de acuerdo firmaron y se les entregó una copia, además se les aplicó la historia clínica (**Anexo 4**), la evaluación de MoCA (**Anexo 7**), cuestionario de calidad de vida Diabetes39 (Anexo 10), inventario de depresión y ansiedad de Beck (**Anexos 5 y 6**) y M.I.N.I. PLUS (**Anexo 9**).

Al finalizar la primer cita se les entregó un formato de cómo se tenían que presentar para la prueba sanguínea, composición corporal y antropométrica.

## *Historia clínica*

La historia clínica fue realizada en la Clínica del Sistema Nervioso en la Facultad de Medicina (LN. Norma Angélica Rivera) (**Anexo 4**).

### *6.2.4.1 Evaluación clínica.*

#### ***Evaluación cognitiva de Montreal (MoCA)***

Es un instrumento de escaneo rápido para alteraciones cognitivas leves. Evalúa diferentes dominios cognitivos: visoespacial/ejecutiva, denominación, memoria, orientación, atención, lenguaje y cálculo. El tiempo en administrar la prueba fue de 10 minutos aproximadamente y de acuerdo a las instrucciones que se señalan para la versión 7.1 en español de acuerdo a la página oficial de MoCA <https://www.mocatest.org/paper-tests/moca-test-full/>

Este instrumento tiene una sensibilidad del 90% y especificidad de 87% (Nasreddine y cols., 2005). Los puntajes para diagnóstico de DCL es  $\leq 25$ , además de agregar un punto en aquellos pacientes con menos de 12 años de estudio. A su vez para aquellos pacientes que tienen menos de seis años de estudio existe una versión adicional y que agrega un punto a aquellos sujetos de escolaridad nula.

#### ***Examen mínimo del estado mental de Folstein (MMSE)***

El MMSE es el cuestionario que más se ha utilizado para la identificación del deterioro cognitivo asociado a demencia, se evalúan funciones de orientación temporo espacial, memoria de trabajo y de corto plazo, habilidades de cálculo, lenguaje y praxis. El tiempo de administración fue de 10-15 minutos de acuerdo a las instrucciones por Folstein y cols., (1975), considerando que en población latinoamericana tiene una sensibilidad de 79.8% y especificidad de 81.3% (Mitchell, A.J., 2009). Esta prueba también tiene una tabla de ajuste de acuerdo a la escolaridad y la edad de acuerdo a (Crm, 1993).

**Tabla 5.** Puntaje de MMSE en función de la edad y escolaridad.

Edad en años	18-24	25/9	30/4	35/9	40/4	45/9	50/4	55/9	60/4	65/9	70/4	75/9	80/4	>84
Estudios Elementales	22	25	25	23	23	23	23	22	23	22	22	21	20	19
Estudios Primarios	27	27	26	26	27	26	27	26	26	26	25	25	25	23
Estudios Medios	29	29	29	28	28	28	28	28	28	28	27	27	25	26
Estudios Superiores	29	29	29	29	29	29	29	29	29	29	28	28	27	27

### ***Inventario de ansiedad y depresión de Beck***

El inventario de Ansiedad es una herramienta que permite valorar los síntomas somáticos de la ansiedad, es un cuestionario autoaplicable que consta de 21 preguntas, proporcionando un rango de puntuación entre 0 y 63. Los puntos de corte sugeridos para su interpretación son: 0-21 Ansiedad muy baja, 22-35 Ansiedad moderada y > de 36 ansiedad severa. Cada ítem se puntúa de 0 a 3, correspondiendo la puntuación 0 a “en absoluto”, 1 a “levemente”, 2 a “moderadamente” y 3 a “severamente”. Los síntomas hacen referencia a la última semana y al momento actual de la valoración. Validado en población mexicana por Robles y cols., (2001).

En cuanto al inventario de Depresión es un cuestionario autoaplicable transculturalmente en investigación, contempla seis de los nueve criterios diagnósticos del DSM-V que se miden mediante 21 ítems, en una escala de cuatro puntos, cuya suma total flúctua entre 0 y 63 puntos. Con un alfa de Cronbach de 0.87 en población mexicana (Jurado y cols., 1998), el punto de corte establecido para la presencia de síntomas depresivos fue de 10 puntos.

### ***Cuestionario de calidad de vida Diabetes39***

Es un cuestionario modificado para pacientes Mexicanos, contiene 39 ítems que se agrupan en 5 dimensiones: energía-movilidad (15 ítems), control de la diabetes (12 ítems), ansiedad-preocupación (4 ítems), carga social (5 ítems) y funcionamiento sexual (3 ítems). La respuesta del paciente adjudica una posición

sobre la escala visual analógica donde se ubican los números del 1 al 7, donde 1 es para nada afectado y el 7 sumamente afectado en la calidad de vida. Las puntuaciones de cada sección se transforman a una escala de 0 a 100 mediante una fórmula para su conversión lineal. Tiene dos ítems finales que califican la percepción del paciente acerca de su calidad de vida de forma global y la gravedad de su diabetes. La perspectiva temporal de las respuestas es de un mes (Sánchez y cols., 2013).

### ***MINI Entrevista Neuropsiquiátrica Internacional.***

Es una entrevista diagnóstica altamente estructurada que explora los principales trastornos neuropsiquiátricos del Eje I del DSM-IV y la CIE-10. Fue elaborada por Y. Lecrubier y cols., en la Universidad de Florida en Tampa en los años 1992, 1994 y 1998. La versión mexicana de enero del 2000, es de uso para investigación y práctica clínica. Estructurada en formato y algoritmos, modular por categorías diagnósticas, con una duración de entre 12 y 20 minutos. A través de esta entrevista nos fue posible descartar a los pacientes con diagnóstico depresivo mayor, ansiedad generalizada o esquizofrenia (Galli, 2001).

#### ***6.2.4.2 Obtención de la muestra de sangre***

Posterior a la evaluación cognitiva y el llenado de la historia clínica, se citó nuevamente al paciente para toma de muestra de sangre, mediante punción venosa en la parte interna del codo, con tubos de plástico con anticoagulante (BD Vacutainer K2 EDTA, 4ml) y sin anticoagulante (BD Vacutainer SST, 6 ml) para recuperación de suero.

La muestra de sangre del tubo con EDTA se usó para la determinación de hemoglobina glucosilada (Nycocard Reader II) y para la determinación de la biometría hemática. El tubo sin anticoagulante se centrifugó (Crmglobe) a 3500rpm y el suero resultante se reservó en el ultra congelador (Harris) para la determinación de química sanguínea (A15 Biosystems) y determinación de biomarcadores de inflamación.

#### 6.2.4.3 Valoración antropométrica y composición corporal

##### **Bioimpedancia**

Con el equipo TANITA Body Composition Analyzer SC-331S el cual utiliza una técnica de bioimpedancia (resistencia al paso de la corriente) consiste en colocar los pies en los electrodos del aparato. El equipo transmite una corriente eléctrica alta de 90 $\mu$ A y de una frecuencia de 50 kHz y se mide la caída de voltaje en el electrodo proximal. Se acepta que el cuerpo conduce la electricidad a través del tejido magro y que la grasa no es conductora. Matemáticamente puede calcularse la proporción y la cantidad de masa magra y masa grasa a partir del peso, la altura y la impedancia corporal. La variación del estado de hidratación modifica los resultados al afectar la conductividad, siendo un factor de error. Los pacientes se deberán presentar en ayunas y sin haber tomado líquidos previos a la valoración, portando ropa deportiva y evitando usar objetos de metal.

##### **Peso**

Para la medición es necesario que el individuo porte ropa ligera (deportiva) y se coloque en forma erguida sobre la báscula, con los brazos a los costados, talones juntos y puntas ligeramente separadas. La medición se realizará por duplicado, en la báscula (SECA) del consultorio y en TANITA Body Composition Analyzer SC-331S para hacer un promedio.

##### **Estatura**

La estatura se mide con la persona de pie y sin zapatos ni adornos en la cabeza que dificulten o modifiquen la medición. 1) Colocar al sujeto para realizar la medición. La cabeza, hombros, caderas y talones juntos deberán estar pegados a la pared bajo la línea de la cinta del estadímetro. Los brazos deben colgar libre y naturalmente a los costados del cuerpo. 2) Mantener la cabeza de la persona firme y con la vista al frente en un punto fijo. Solicitar que contraiga los

glúteos, y estando frente a él colocar ambas manos en el borde inferior del maxilar inferior del explorado, ejerciendo una mínima tracción hacia arriba, como si desearas estirarle el cuello. 3) Vigilar que el sujeto no se ponga de puntillas colocando su mano en las rodillas, las piernas rectas, talones juntos y puntas separadas, procurando que los pies formen un ángulo de 45°. 4) Deslizar la escuadra del estadímetro de arriba hacia abajo hasta topar con la cabeza del sujeto, presionando suavemente contra la cabeza para comprimir el cabello. 5) Verifica nuevamente que la posición del sujeto sea la adecuada, con el plano de Frankfort. Con el estadímetro (SECA) se realizó la medición.

### ***Circunferencias***

**Cintura:** Se midió en el punto medio entre la parte distal de la última costilla y la parte distal de la cresta iliaca. Se pidió al paciente que inhalara y en la exhalación se realizó la medición utilizando una cinta metálica Lufkin recomendada por ISAK.

**Cadera:** se midió la parte más prominente de los gluteos, revisando que la cinta Lufkin se encontrara bien colocada en toda la circunferencia. Se colocó al individuo de pie con los brazos cruzados en su pecho.

#### *6.2.4.4 Análisis bioquímicos*

Con el suero se realizaron las determinaciones de glucosa, triglicéridos, colesterol, LDL, HDL (A15 Biosystems) y biometría hemática en el equipo Sysmex Kx-21N.

#### *6.2.4.5 Cuantificación de insulina, IL-1 $\beta$ y adiponectina mediante el ensayo de ELISA*

Del suero congelado se determinó insulina, IL-1 $\beta$  y adiponectina mediante el ensayo inmunoenzimático ELISA tipo sándwich en el Laboratorio de Neuroinmunoendocrinología del Departamento de Investigación Biomédica de la

Facultad de Medicina de la Universidad Autónoma de Querétaro. Se realizó utilizando los kits comerciales: R&D ELISA Human IL-1 $\beta$ , Accu-Bind, Monobind Inc. Insulin Test System y abcam Adiponectin Human ELISA kit de acuerdo a las especificaciones del proveedor.

De manera breve para IL-1 $\beta$  se prepararon reactivos y muestras, se colocó en cada uno de los pozos 50 $\mu$ l del estándar y la muestra, se agregaron 50 $\mu$ l del anticuerpo, se dejó incubando a temperatura ambiente por 3 horas, se lavó la micro placa por triplicado (Bio Rad ImmunoWash 1575 Microplate Washer), se añadieron 100  $\mu$ l de Streptavidin-HRP a cada pozo, se volvió a dejar en incubación por 30 minutos, nuevamente se realizaron los lavados. Se agregaron 100  $\mu$ l del sustrato TMBS, se deja incubar por otros 30 minutos. Posteriormente se añaden 100  $\mu$ l de Stop solution. Los resultados se miden a una longitud de onda de 450nm.

La determinación de adiponectina sérica se realizará mediante ELISA, utilizando el kit comercial ab99968-Adiponectin (abcam) de acuerdo a las especificaciones del proveedor. El procedimiento consistió: en preparar todos los reactivos y muestras a utilizar. Se colocó en cada pozo 100 $\mu$ l del estándar y muestra en cada pozo dejando en incubación por 2.5 horas. Se lavó 4 veces con 1X Wash Solution (300  $\mu$ l). Se agregaron 100  $\mu$ l de 1X Biotinylated Adiponectin detection antibody se dejó incubar por 1 hora con una agitación leve. Se volvió a repetir el mismo lavado. Se añadieron 100  $\mu$ l de 1X HRP-Streptavidin a cada pozo en un período de incubación de 45 minutos. Nuevamente se lavó la placa. Se agregaron 100  $\mu$ l del sustrato TMB, dejándose incubar por 30 minutos en la oscuridad. Finalmente se pipetearon 50  $\mu$ l de stop solution y se realizó la medición a 450nm (Thermo, Multiskan Scent).

En cuanto a insulina se usó el kit 2425-300 Insulin Test Systems de Accu-Bind. Se pipetearon 50  $\mu$ l de suero y de controles en cada pozo. Se agregaron 100  $\mu$ l de Insulin Enzyme Reagent, se agitó por 20-30 segundos la placa. Se dejó incubar por 120 minutos a temperatura ambiente. Se realizaron tres lavados con 300  $\mu$ l de Wash buffer, posterior se agregaron 100  $\mu$ l de sustrato dejándose en

incubación por 15 minutos. Se añadieron 50  $\mu$ l de stop solution a cada pozo. Se leyeron los resultados a 450nm.

Las absorbencias de la curva estándar se graficaron y se obtuvo la concentración de las muestras problema mediante regresión lineal simple. Las concentraciones se reportaron en pg/ml para IL-1 $\beta$ , la adiponectina en  $\mu$ g/mL y en  $\mu$ UI/mL para insulina (**Anexos 11,12 y 13**, respectivamente).

#### 6.2.5 Análisis estadístico

Para el análisis descriptivo se realizaron medidas de tendencia central y de dispersión, medias y desviación estándar, como las variables tuvieron distribución no paramétrica; se realizaron pruebas de Kruskal-Wallis y U de Mann Whitney. Para el análisis bivariado se utilizaron correlaciones de Spearman para variables cuantitativas con distribución no paramétrica (desempeño cognitivo, valores bioquímicos y de composición corporal) con un nivel de significancia de  $p < 0.05$ . Se utilizó office Excel, el paquete estadístico PrismaGraph versión 6 y SPSS Statistics 24.

## 7. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

### Evaluación sociodemográfica

Se evaluaron a 116 pacientes, de los cuales se descartaron 8 por la evaluación MINI PLUS y dos porque no completaron las pruebas. La población estudiada fue de una n=106 individuos (72 mujeres y 34 hombres). En la **Tabla 6** se muestran las características sociodemográficas recolectados con la historia clínica de la población estudiada.

**Tabla 6.** Características sociodemográficas de los pacientes con diabetes mellitus tipo 2.

Variable	Media $\pm$ DE	n= 106 (%)
<b>Sexo (M/F)</b>	34/72	
<b>Edad (años)</b>	58.36 $\pm$ 8.21	
	9.04 $\pm$ 4.68	
<b>Educación (años)</b>	Nula	5 (4.7%)
	Primaria	33 (31.7%)
	Secundaria	37 (34.9%)
	Preparatoria	13 (12.2%)
	Universidad	16 (15%)
	Posgrado	2 (1.8%)
<b>Ocupación</b>	Activos económicamente	34 (32%)
	Inactivos económicamente	72 (67.9%)
<b>Estado civil</b>	Soltero	8 (7.5%)
	Casado	75 (70.7%)
	Divorciado	11 (10.3%)
	Viudo	12 (11.3%)
<b>Tratamiento farmacológico</b>	HO	76 (71.6%)
	Insulina	10 (9.4%)
	Combinado	20 (18.8%)
<b>Plan de alimentación</b>		31 (29.2%)
<b>Actividad física</b>		73 (68.8%)
<b>Lectura</b>		37 (34.9%)

De las características en cuanto a sexo, los participantes fueron predominantemente del sexo femenino. La edad promedio de la población fue de  $58.36 \pm 8.21$  años que de acuerdo a otros estudios que exploraron deterioro cognitivo en pacientes con DM2 son relativamente jóvenes (Yoshitake, 1995; Luchsinger, 2001; Degen, 2016), lo cual nos brinda información pertinente en estadios iniciales de afectación en el desempeño cognitivo.

De acuerdo al tratamiento farmacológico un 71.6% sólo son tratados con hipoglucemiantes orales (HO), un 9.4% con insulina y un 18.8% tienen combinación de ambos. Dentro de los HO se encuentran principalmente sulfonilureas y biguanidas que desde los años 40's han sido el esquema de tratamiento utilizado en nuestros sistemas de salud (Mahler, et al., 2000). En los pacientes con tratamiento combinado se observó un ligero aumento en los mmHg tanto en PAS y PAD, que de acuerdo a la literatura las sulfonilureas ocasionan un aumento en el riesgo cardiovascular, aunque esto también se puede deber al tiempo de evolución y complicaciones presentes en cada uno de los pacientes (Mahler, et al., 2000).

Comparando nuestra población con lo reportado en ENSANUT MC (2016), la frecuencia en el tratamiento sigue el mismo patrón, en mayor proporción los hipoglucemiantes orales, aunque del 2006 al 2016 se ha visto una disminución en tratamiento con pastillas y un aumento en insulina.

En cuanto a la actividad física el 68.8% de los participantes refirió hacer ejercicio al menos tres veces por semana, este dato es muy importante que lo abordemos pues de acuerdo a estudios recientes tanto en humanos como en roedores que la actividad física regula la proliferación, diferenciación, supervivencia y maduración de células neuronales, permitiendo una mejora en la neurogénesis hipocampal y desempeño cognitivo (Knoth, 2010; Yau, et al., 2014; Inoue, 2015; Vivar, 2016).

De acuerdo a la **Tabla 6**, con base a lo reportado en la literatura dentro de los factores que se han asociado tanto a DCL como al trastorno neurocognitivo

mayor se encuentran los años de diagnóstico de DM2 y años de educación (Li, et al., 2016). Diversos autores han realizado estudios con características similares al nuestro, concluyendo que la evolución de la enfermedad tiene gran impacto en las funciones cognitivas, pues Gao (2016) reporta  $12.3 \pm 3.7$  años de evolución en los pacientes con DCL y un 84.2% con una educación menor a 9 años. Niu en 2013 realizó algo parecido con 155 participantes con una edad promedio de  $62.39 \pm 6.46$  años y de duración de diabetes  $11 \pm 3.39$  años; siendo nuestra población con DCL más joven con  $58.56 \pm 8.5$  años y con  $8.59 \pm 4.6$  años de estudio.

## Evaluación clínica

**Tabla 7** Complicaciones y comorbilidades en los pacientes con diabetes mellitus tipo 2.

Variable		General n= 106	DM2 +DCL (n=93)		DM2 (n=13)	
			Hombres (n=30)	Mujeres (n=63)	Hombres (n=4)	Mujeres (n= 9)
Edad (años)		58.36 ± 8.21	61.3 ± 8.7	57.25 ± 8.21	61 ± 3.55	55 ± 4.69
Duración DM2 (años)		8.43 ± 7.9	8.48 ± 7.6	8.38 ± 8.16	10.75 ± 6.99	7.64 ± 8.6
Educación (años)		9.04 ± 4.68	11.03 ± 5.01	7.42 ± 3.95	13.5 ± 3.69	11.77 ± 4.11
Comorbilidades asociadas	Hiperlipidemia	48 (45.2%)	10 (33.3%)	34 (5.39%)	1 (25%)	3 (33.33%)
	HTA	50 (47.1%)	14 (46.6%)	31 (4.92%)	2 (50%)	3 (33.33%)
Complicaciones	Retinopatía	6 (5.6%)	3 (10%)	3 (4.76%)	0 (0%)	0 (0%)
	Nefropatía	3 (2.8%)	0 (0%)	3 (4.76%)	0 (0%)	0 (0%)
	Neuropatía	16 (15%)	3 (10%)	9 (14.28%)	2 (50%)	2 (22.22%)
Inventario de Depresión de Beck		9.63 ± 7.9	8.56 ± 5.89	10.61 ± 8.96	9.5 ± 7.85	6.33 ± 5.43
Inventario de Ansiedad de Beck		9.45 ± 9.43	7.06 ± 8.59	10.87 ± 10.1	9.25 ± 8.26	7.55 ± 6.52

HTA Hipertensión arterial

DM2 Diabetes mellitus tipo 2

DCL Deterioro cognitivo

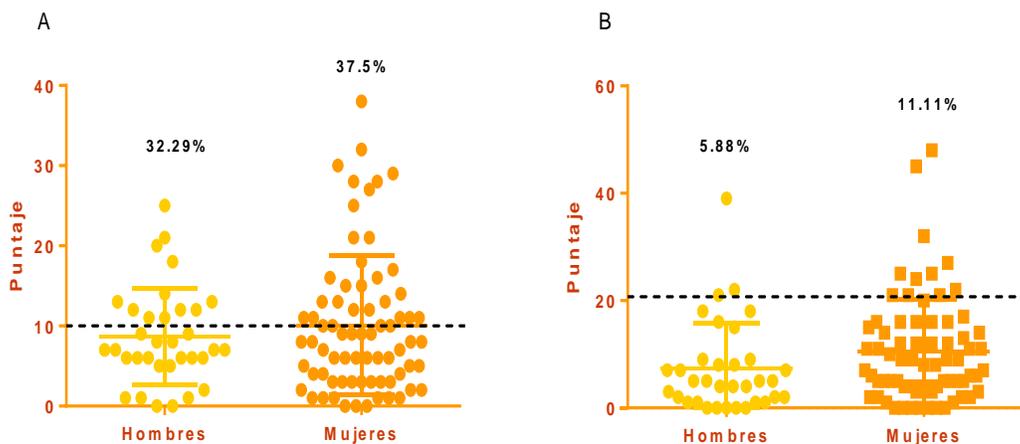
Respecto a las complicaciones presentes en los pacientes, las comorbilidades con mayor prevalencia fueron hiperlipidemia 45.2% y HTA con 47.1%, siendo en menor proporción las complicaciones micro vasculares, sin embargo estuvieron presentes en los pacientes con afectación en el desempeño cognitivo y aunque de la HTA ha mostrado una relación directa en el desempeño cognitivo (Croxson, 1995), pero en nuestra muestra no encontramos una relación estadísticamente significativa. Un estudio llevado a cabo en 2016 en población

polaca encontraron correlaciones estadísticamente significativas con retinopatía y nefropatía ( $p < 0.001$ ) (Gorska-Ciebiada, et al., 2016).

En cuanto a las complicaciones micro vasculares, el estudio de Edimburgo mostró que las habilidades cognitivas se ven más disminuidas en personas con retinopatía (Ding, 2010). Este mismo comportamiento de los datos lo observaron en 2014 Gorska-Ciebiada, en nuestra población no se observaron cambios significativos en el desempeño cognitivo.

### Evaluación Neuropsicológica

Un aspecto fundamental en la evaluación del deterioro cognitivo en los pacientes es la parte emocional o neuropsicológica, específicamente el impacto de síntomas depresivos y de ansiedad. A través de los inventarios de Depresión y ansiedad de Beck que se aplicaron, los síntomas depresivos son más frecuentes en el sexo femenino en comparación al masculino (**Véase Fig. 7**), como la depresión es uno de los factores confusores dentro del DCL es que con la prueba MINI PLUS en su versión para investigación fueron eliminados 7 pacientes ya con diagnóstico Depresivo Mayor y uno con Ansiedad Generalizada.



**Figura 7. Evaluación de depresión y ansiedad (Inventarios de Beck).** Se reportan los puntajes obtenidos tanto por hombres como mujeres en la evaluación del Inventario de Depresión de Beck (A) y de Ansiedad (B), con la línea punteada se señala el punto de corte de cada uno.

Los síntomas de ansiedad y depresión son comunes en los pacientes con deterioro cognitivo y trastorno neurocognitivo mayor (Jorm, 2000; Heser, 2013; Kassem, 2017), sin embargo la ansiedad se ha relacionado como una reacción psicológica a consecuencia del deterioro cognitivo, aunque algunos estudios prospectivos han mostrado una posible asociación con la evolución progresiva rápida de un DCL a demencia (Palmer, 2007; Geda, 2008; Gallacher, 2009) incluso con un riesgo relativo (RR) de 1.8 por síntoma presente de ansiedad; de acuerdo a nuestros datos la media del inventario que evaluó esta condición es mayor en los pacientes con DCL que en los pacientes sin deterioro ( $9.64 \pm 9.75$ ;  $8 \pm 6.7$ , respectivamente), aunque de acuerdo a la evidencia existe un RR de 1.9 de presencia de síntomas depresivos y evolución a EA (Palmer, 2007).

Otro estudio en 2018 muestra que dentro de los factores que contribuyen a desarrollar ansiedad y por consecuencia un menor desempeño cognitivo e incluso una evolución a trastorno neurocognitivo mayor (TNM) a lo largo de 10 años que se realizó en adultos mayores de ambos sexos, la escolaridad, vivir solo, limitaciones en las actividades instrumentales de la vida diaria, presencia de dislipidemia y tratamiento con ansiolíticos, mostró un riesgo aumentado del 28% a TNM, sin embargo al excluir todos estos factores y sólo comparar el tratamiento con ansiolíticos y los síntomas de ansiedad se siguió observando un incremento en el riesgo a desarrollar TNM (40% y 25%, respectivamente) (Mortamais, 2018).

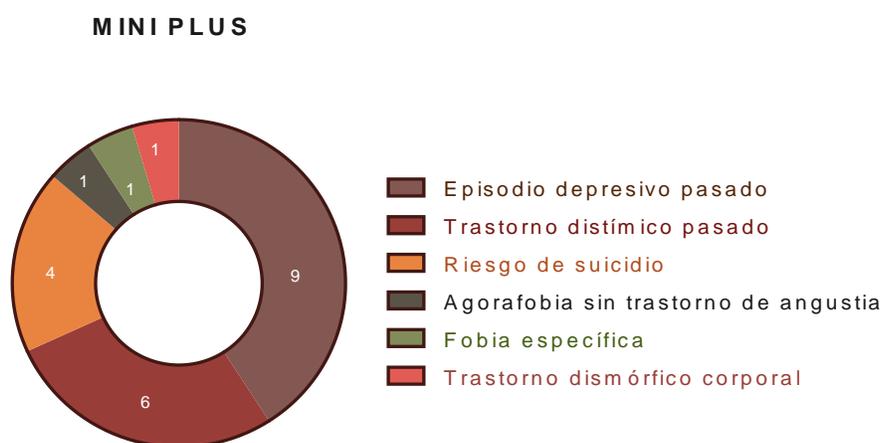
Respecto a las complicaciones y comorbilidades asociadas a la diabetes mellitus muy poco se conoce respecto al síndrome depresivo, aunque la presencia tanto del DCL, DM2 y TNM son condiciones crónicas con alta prevalencia en los pacientes longevos. Existen muy pocos estudios que investiguen la prevalencia de depresión y función cognitiva en pacientes con DM2, siendo esta una condición importante para poder establecer nuevas estrategias de tratamiento. En 2014, Gorska-Ciebiada en su grupo de investigación determinaron que de su población analizada un 31.5% de los sujetos presentaba ambas condiciones siendo muy similar nuestro porcentaje tanto en hombres y mujeres evaluadas con síntomas depresivos (35.2% y 37.5%, respectivamente).

Varios estudios han encontrado una coexistencia entre depresión y desarrollo de DCL así como que el DCL puede causar depresión. Algunos de los factores que predisponen a un estado de ánimo depresivo son: género femenino, estado civil soltero, hábito o antecedentes de tabaquismo, una vida sedentaria, alto IMC y niveles de colesterol (Barnes, 2006; Hidaka, 2012).

Los mecanismos que unen en específico a la depresión y al DCL aún no han sido completamente esclarecidos, pero una de las teorías menciona que enfermedades de los pequeños vasos del cerebro (lesiones en la materia blanca e infartos lacunares) afectan el desempeño cognitivo de los pacientes ancianos con DM2 y creen que existe una contribución al desarrollo de la depresión por parte de las enfermedades vasculares (Umegaki, 2011); en contraste otros autores explican la asociación con la hipótesis de que la depresión conduce al daño del hipocampo a través de la cascada de los glucocorticoides, esta hipótesis se encuentra fundamentada por un estudio longitudinal de 5 años donde los adultos mayores con altos niveles de cortisol tuvieron una mayor atrofia hipocampal y peor memoria (Sapolsky, 1986; Lupien, 1998; Barnes, 2006).

En relación a la prueba MINI PLUS, nos ayudó a descartar a los pacientes que obtuvieran diagnóstico positivo en: episodio depresivo actual, episodio depresivo mayor con síntomas melancólicos, ansiedad generalizada, trastornos psicóticos y trastorno mixto de ansiedad y depresión, excluyendo a 8 pacientes de un total de 116 pacientes con esta prueba. A continuación los resultados reportados son únicamente de los 106 restantes. En la **Fig 8** se puede observar que 21 pacientes refirieron presentar episodios depresivos y distímicos pasados (nueve y seis, respectivamente), cuatro de ellos mostraron riesgo de suicidio leve en el pasado, cabe destacar que uno de ellos puntuó para el episodio depresivo y riesgo de suicidio; además, es importante señalar que de estos pacientes nos aseguramos que ya estuvieran en terapia con el psicólogo. En los dos últimos años no han presentado nuevos episodios por lo que se decidió dejarlos dentro de la muestra.

En cuanto a la agorafobia sin trastorno de angustia sólo hubo un paciente, de igual forma en fobia específica y trastorno dismórfico corporal. Como mencionamos anteriormente, la alteración en el estado de ánimo, sobre todo en cuanto a depresión y ansiedad, son condiciones que coexisten en las enfermedades crónico degenerativas no transmisibles que llegan a tener un impacto en la calidad de vida y apego a los tratamientos de los pacientes (Burns, 2015).

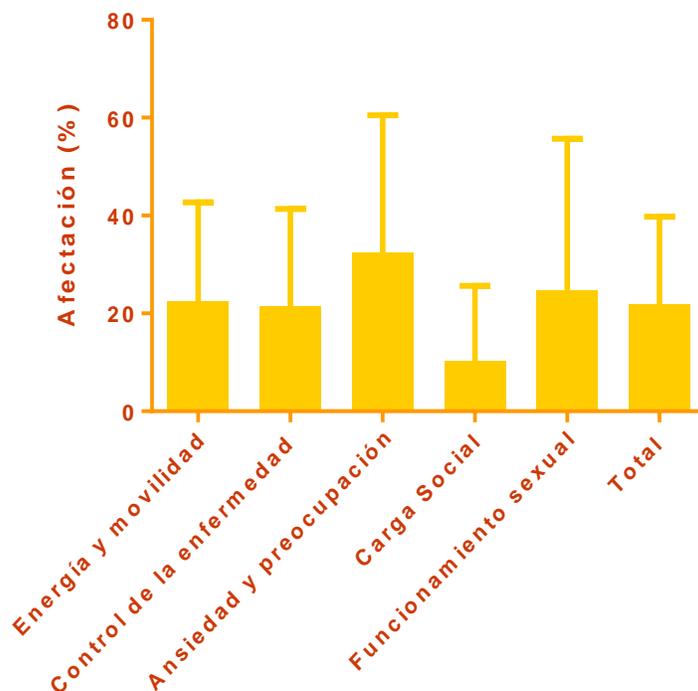


**Figura 8. Evaluación neuropsiquiátrica con la prueba MINI PLUS.** Se reportan las frecuencias (número) en los trastornos que fueron diagnosticados los pacientes (total 21).

### Evaluación de la calidad de vida

La DM2 es una enfermedad que necesita del trabajo multidisciplinario de varios expertos del área de la salud para lograr un correcto control metabólico de la enfermedad. Sin embargo, se ha dicho que el control de la DM2 reside de manera principal en la auto-gestión de los diferentes aspectos de la vida cotidiana.

A los pacientes se les evaluó la calidad de vida con el instrumento Diabetes 39 (**Anexo 10**) donde los dominios más afectados fueron ansiedad y preocupación, funcionamiento sexual y el menos afectado el de carga social como se puede observar a continuación en la **Fig 9**.



**Figura 9. Evaluaci3n de Calidad de Vida (Diabetes 39).** Se reportan los valores normalizados de la afectaci3n en media  $\pm$ DE de la escala multidimensional en la poblaci3n (n=106).

De acuerdo a un estudio llevado a cabo en poblaci3n mexicana en Guadalajara, (Salazar, 2012) mencionan que los dominios con mayor media muestral fueron energía y movilidad y el de funcionamiento sexual (48 y 40, respectivamente) que en comparaci3n a nuestra poblaci3n fueron los mismos dominios afectados, pero obtuvieron medias menores (32.38 y 24.79, respectivamente) vemos una gran diferencia respecto al dominio de funcionamiento sexual, lo cual lo podemos explicar por el tamaño de la muestra, el número de participantes del sexo masculino, pues es el grupo que se ve más afectado en este dominio, ocasiona que los datos se inclinen hacia una mayor afectaci3n en el estudio mencionado. De acuerdo al sexo el único dominio donde existen diferencias estadísticamente significativas fue en Ansiedad y preocupaci3n, en el resto de dominios no se encontraron de acuerdo al sexo (**Tabla 8**).

**Tabla 8.** Cuestionario Calidad de Vida Diabetes 39.

<b>Dominio</b>	<b>General</b>	<b>Hombres</b>	<b>Mujeres</b>	<b>Valor de <i>p</i></b>
<b>Energía y movilidad</b>	22.5 ± 20.2	17.45 ± 16.83	24.9 ± 21.3	0.003
<b>Control de la enfermedad</b>	21.48 ± 19.9	17.19 ± 19.25	23.51 ± 20	0.12
<b>Ansiedad y preocupación</b>	32.38 ± 28.1	23.77 ± 25.5	36.45 ± 28.51	0.029
<b>Carga Social</b>	10.25 ± 15.39	9.11 ± 14.8	10.78 ± 15.7	0.6
<b>Funcionamiento sexual</b>	24.7 ± 30.9	28.9 ± 34.26	22.83 ± 29.25	0.34
<b>Total</b>	21.81 ± 17.99	17.83 ± 17	23.69 ± 18.22	0.11
<b>Percepción de CV</b>	67.92 ± 25.9	68.13 ± 21.8	67.82 ± 27.87	0.24
<b>Percepción de gravedad</b>	38.83 ± 32.91	29.9 ± 28.36	43 ± 34.23	0.68
Método Holm-Sidak $p < 0.05$				

En cuanto al total del cuestionario es mayor el puntaje obtenido por las mujeres que en los hombres ( $23.69 \pm 18.22$ ,  $17.83 \pm 17$ , respectivamente) aunque cabe destacar la gran variabilidad que presentaron los datos, como lo menciona (Salazar, 2012) en puntajes sobre percepción de la calidad de vida y de la gravedad de la enfermedad no existen diferencias significativas a pesar de que por característica propia del sexo femenino, estas son más ansiosas y perceptivas a cambios en su salud.

Con respecto a la edad podemos evidenciar que el promedio fue de 52.5 años en población mexicana en el estudio que valido el cuestionario para nuestra población (López, 2006), se asemeja a la edad de los pacientes de (Salazar, 2012) y a nuestros resultados (58.36 años), lo cual se puede explicar a través de que la diabetes es una enfermedad crónico degenerativa que tiene mayor prevalencia en estos grupos etarios en nuestra población.

Contrario a (Salazar, 2012) los puntajes ponderados de la hemoglobina glucosilada (HbA1c) si fue estadísticamente significativa en los dominios de energía y movilidad, control de la enfermedad y ansiedad y preocupación, lo cual

nos hace considerar que si en nuestra población se logra un mejor control glucémico, mejorarían sus puntajes en dicho dominios (**Tabla 9**). Esta teoría es reforzada por un estudio llevado a cabo en 2017 en población peruana donde se observó que el sexo, la edad y la glucemia tuvieron un impacto estadísticamente significativo en los dominios de energía y movilidad, control de la enfermedad y además en funcionamiento sexual, un dominio en el que nosotros no encontramos impacto (Caballero, 2017).

Dentro de las variables que decidimos ver su impacto en la calidad de vida de los pacientes, se encuentra el inventario de depresión y ansiedad de Beck, mostraron significancia estadística con todos los dominios de Diabetes 39, representando el gran impacto que tiene la carga emocional en la calidad de vida del paciente y reforzando que el tratamiento para el mejor control glucémico es con un equipo multidisciplinario.

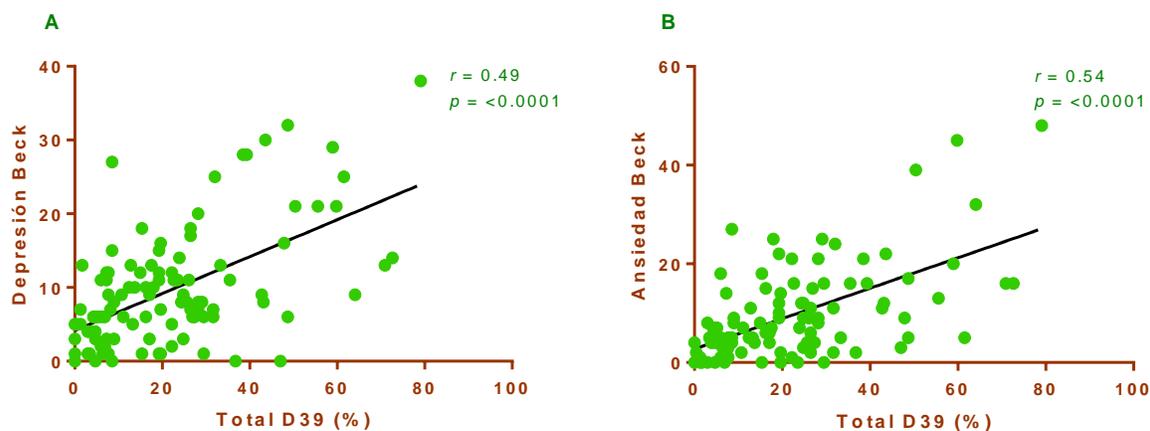
**Tabla 9.** Coeficientes de regresión de las variables determinantes con los dominios de Diabetes39.

Variable	Energía y movilidad	Control de la enfermedad	Ansiedad y preocupación	Carga Social	Funcionamiento sexual	Total	Percepción CV	Percepción de la gravedad
Valor de r <sup>2</sup>								
Edad	0.00	0.007	0.03	0.02	0.001	0.005	0.01	0.02
Sexo	0.02	0.02	0.04	0.002	0.01	0.02	0.00	0.03
Educación	0.02	0.002	0.003	0.01	0.00	0.001	0.01	0.004
Años de diagnóstico	0.04	0.02	0.00	0.00	0.03	0.02	0.003	0.002
HbA1c	0.06*	0.07*	0.05*	0.03	0.01	0.07*	0.03	0.001
Glucosa	0.03*	0.05*	0.05*	0.06*	0.02	0.06*	0.04*	0.00
Complicaciones	0.01	0.03	0.001	0.04*	0.00	0.017	0.004	0.001
Inventario de Depresión	0.27*	0.17*	0.42*	0.17*	0.13*	0.32*	0.007	0.05*
Inventario de Ansiedad	0.29*	0.22*	0.41*	0.24*	0.05*	0.34*	0.02	0.06*
<i>Regresión lineal</i>								
<i>* p&lt;0.05</i>								

La justificación para utilizar Diabetes 39, se basa en la validación con población mexicana con DM2 y su alto nivel de consistencia interna. Los resultados apoyan la importancia de evaluar el impacto en la CV de manera específica en diferentes dominios, pues nos da una visión más amplia, lo que

obliga a reflexionar sobre la necesidad de mejorar la calidad de atención médica con el fin de incrementar su CV, reconociendo el vínculo entre esta y algunas variables clínicas y otros aspectos como introducir cambios en su estilo de vida y cambios en los patrones de alimentación, que podrían tener un impacto positivo tanto en la CV como en su control metabólico.

Encontramos relaciones estadísticamente significativas respecto al puntaje total del cuestionario y los inventarios de ansiedad y depresión así como en el control glucémico de los pacientes, como lo podemos apreciar en la **Fig 10**, que de acuerdo a la literatura se sabe que los síntomas de depresión y ansiedad conllevan a un mayor descontrol glucémico, repercutiendo en la salud del paciente (desarrollo de complicaciones) que claramente afecta la calidad y autonomía del paciente, cayendo este en un ciclo continuo que ocasionará una disminución de la esperanza de vida (Caballero, 2017).



**Figura 10. Correlaciones Diabetes39 e Inventarios de Beck.** A) Relación entre el puntaje total de Diabetes39 y el Inventario de depresión de Beck; B) Relación entre el puntaje total de Diabetes39 y el puntaje de ansiedad de Beck.

## Evaluación de la composición corporal

La evaluación de la composición corporal en la DM2 es fundamental para un mejor monitoreo y prevención de varias complicaciones metabólicas en el paciente, por ello aparte de realizar una evaluación antropométrica tradicional, decidimos explorar de manera más específica la composición corporal, a través de bioimpedancia.

De acuerdo a la **Tabla 10** la población tuvo un peso  $73.71 \pm 13.4$ kg, una estatura promedio de 159.3cm, se encuentran en diagnóstico de sobrepeso y obesidad (44.3% y 37.73%, respectivamente) y de normalidad un 17.9% de acuerdo al IMC (Índice de masa corporal), aunque es una variable no tan confiable nos da la pauta para saber cómo se encuentra la población en general, pues el sobrepeso y la obesidad son dos factores relacionados a una disminución de la cognición a lo largo de la vida (Sabia, 2009; Gunstand, 2010; Prickett, 2015), pero la asociación disminuye con el IMC conforme aumenta la edad

**Tabla 10.** Características antropométricas y composición corporal de los pacientes con diabetes mellitus tipo 2.

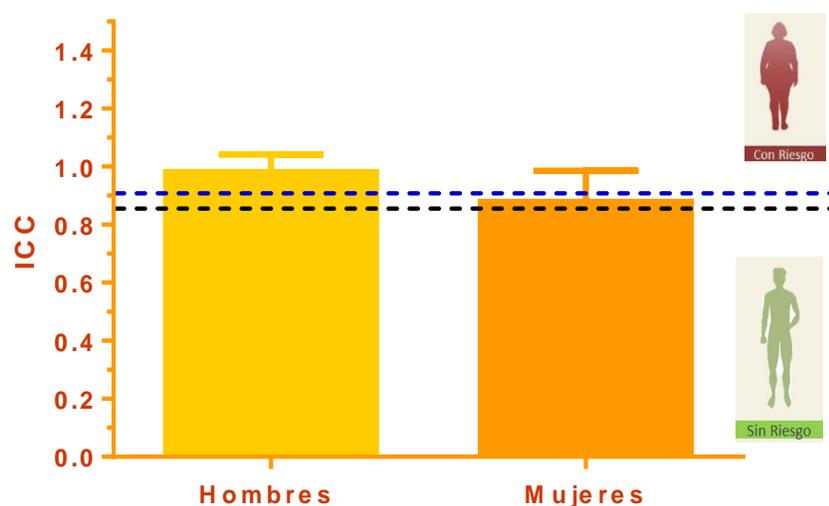
Variable	General	Hombres	Mujeres
<b>Peso (Kg)</b>	73.71 ± 13.4	80.1 ± 12.2	70.69 ± 13
<b>Estatura (cm)</b>	159.3 ± 8.65	167.8 ± 7.9	155.2 ± 5.4
<b>IMC</b>			
<b>Sobrepeso ≥25</b>	29 ± 4.7	28.4 ± 3.9	29.3 ± 5
<b>Obesidad ≥30</b>			
<b>ICC</b>			
<b>≥ 0.90 Hombres</b>	0.91 ± 0.1	0.98 ± 0.06	0.87 ± 0.1
<b>≥ 0.85 Mujeres</b>			
<b>ICE &gt; 0.55</b>	0.59 ± 0.08	0.59 ± 0.07	0.59 ± 0.09
<b>% grasa</b>	35.69 ± 8.7	29.3 ± 7.3	38.7 ± 7.7
<b>Masa muscular</b>	44.5 ± 7.9	53.5 ± 5.9	40.3 ± 4.6
<b>Grasa visceral</b>	11.22 ± 4.3	14.8 ± 4.4	9.5 ± 3

*IMC Índice de masa corporal*

*ICC Índice cintura-cadera*

*ICE Índice cintura-estatura*

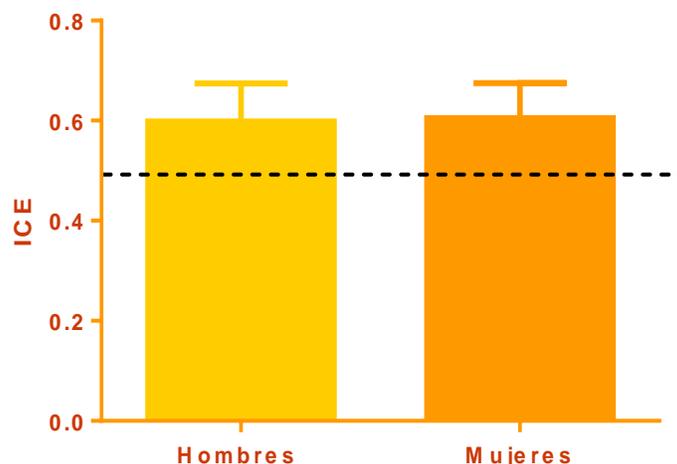
El índice de cintura-cadera (ICC) es una medida antropométrica que nos permite conocer los niveles de grasa intra abdominal, siendo una medida complementaria al IMC, ya que este no distingue si el sobrepeso se debe a hipertrofia muscular fisiológica (sana) o el aumento de la grasa corporal patológica, para su interpretación es necesario dividir en hombres y mujeres (**Fig 11**), debido a sus puntos de corte, de acuerdo a nuestra población de las 72 mujeres evaluadas un 65.2% ( $0.87 \pm 0.1$ ) y de los 34 hombres evaluados un 8.8% ( $0.98 \pm 0.06$ ) estos valores indican obesidad abdomino-visceral, la cual se asocia a un riesgo cardiovascular (RCV) aumentado, de acuerdo a este parámetro.



**Figura 11. Valores de índice cintura-cadera por sexo.** Se reportan las medias  $\pm$  DE de los valores del ICC en hombres y mujeres. Con la línea punteada color negro se marca el punto de corte en mujeres ( $>0.85$ ) y con la línea punteada azul se señala el punto de corte en los hombres ( $>0.9$ ).

El índice cintura-estatura (ICE) se ha observado que tiene mayor capacidad como indicador de RCV y de riesgo de DM2 en los sujetos, el punto de corte de esta medida es 0.5 (**Fig 12**). El 83.33% de las mujeres presenta RCV aumentado y de los hombres un 88.23%, mostrando una mayor sensibilidad el ICE, respecto al ICC. Algunos autores, (Rodríguez, 2010) han detectado mejores resultados como predictor de RCV el ICC en mujeres y el ICE en varones, pero en la mayoría de las publicaciones el ICE muestra superioridad y ser de utilidad incluso en población infantil (Maffeis, 2008). Remón (2013), en un estudio realizado en 3868 hombres

atendidos en el Hospital Militar de Holguín (Cuba), observaron que el ICE se correlacionó significativamente con variables que son parte del síndrome metabólico (SM), específicamente, con la glucemia. Así como también se ha visto su utilidad en la predicción de HTA y dislipidemia en población taiwanesa (Tseng, 2010).



**Figura 12. Valores de índice cintura-estatura por sexo.** Se reportan las medias  $\pm$  DE de los valores del ICE en hombres y mujeres. Con la línea punteada color negro se marca el punto de corte ( $>0.5$ ).

El % de grasa de la población fue de  $35.69 \pm 8.7$ , pero por sexo como sabemos es mayor el porcentaje en las féminas, considerando la producción hormonal. De acuerdo a nuestros datos 83 participantes de acuerdo a sus características se posicionaron en niveles elevados de masa grasa, dicho parámetro es importante para el monitoreo del paciente y tener un control metabólico más refinado. La grasa visceral también funciona como predictor de RCV, pudimos analizar que en los varones es mayor que en las mujeres ( $14.8 \pm 4.4$  y  $9.5 \pm 3$ , respectivamente), pero dicha condición también se puede explicar debido a la distribución androide que tiene en sexo masculino. En la masa muscular por otra parte no se observaron alteraciones significativas y de igual forma quienes tuvieron mayor proporción de ésta fue en los hombres en relación a las mujeres ( $53.5 \pm 5.9$  y  $40.3 \pm 4.6$ , respectivamente).

Respecto al efecto del tratamiento farmacológico en la composición corporal, sólo pudimos observar el efecto en el ICE, tal vez por ser este el más sensible al RCV, como se puede apreciar en la **Tabla 11** se obtuvo una  $p=0.02$ .

**Tabla 11.** Características antropométricas y composición corporal de acuerdo al tratamiento farmacológico.

Variable	HO	Insulina	Combinado	Valor de $p$
<b>Peso (Kg)</b>	74.4 ± 13.1	71 ± 16.62	72.22 ± 13.53	0.31
<b>Estatura (cm)</b>	159.7 ± 8.6	157.2 ± 5.73	158.5 ± 9.8	0.51
<b>IMC</b> <b>Sobrepeso ≥25</b> <b>Obesidad ≥30</b>	29.19 ± 4.73	28.58 ± 5.94	28.66 ± 4.22	0.48
<b>ICC</b> <b>≥ 0.90 Hombres</b> <b>≥ 0.85 Mujeres</b>	0.89 ± 0.1	0.97 ± 0.07	0.92 ± 0.08	<b>0.02</b>
<b>ICE &gt; 0.55</b>	0.58 ± 0.08	0.62 ± 0.08	0.61 ± 0.07	0.19
<b>% grasa</b>	36.32 ± 8.48	31.33 ± 12.63	35.49 ± 7.44	0.24
<b>Masa muscular</b>	44.5 ± 7.7	45.3 ± 8.58	44.41 ± 8.82	0.97
<b>Grasa visceral</b>	11.26 ± 4	10.7 ± 5.88	11.35 ± 4.88	0.79
U Mann Whitney test, Prueba de Kruskal Wallis				

Una de las variables más importantes para la selección del tratamiento farmacológico es, precisamente, el efecto sobre el peso corporal, siendo que las guías clínicas para su tratamiento están diseñadas en base a este componente, además de la función renal, riesgo de hipoglucemia, perfil lipídico, etc. Se han publicado diversos meta análisis y revisiones sistemáticas (Vasilakou, 2003; Shyangdan, 2011; Kawalec, 2014) sobre el efecto en el peso que se resume en la **Tabla 12**.

**Tabla 12.** Clasificación de los fármacos antidiabéticos por sus efectos sobre el peso corporal.

Disminuyen el peso	Efecto neutro sobre el peso	Aumentan el peso
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Análogos del péptido similar al glucagón tipo 1</li> <li>• Transportador de sodio-glucosa tipo 2</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Inhibidores de la dipeptidil peptidasa 4</li> <li>• Metformina</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Sulfonilureas</li> <li>• Insulina</li> <li>• Glinidas</li> <li>• Acarbosa</li> </ul>

## Parámetros bioquímicos

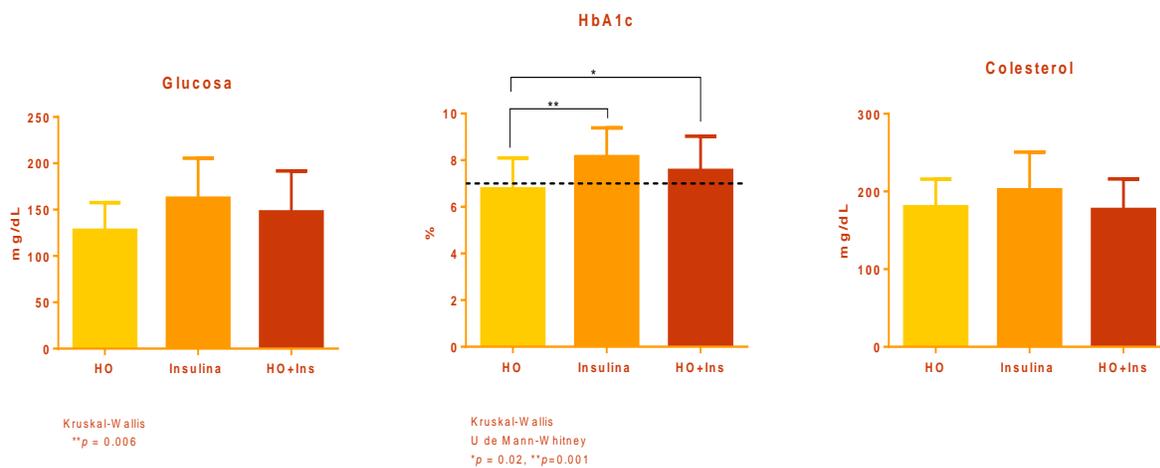
Dentro de la evaluación bioquímicas de los pacientes, en la **Tabla 13** se observa que la concentración de glucosa supera los valores normales de control del paciente con DM2 (70-130 mg/dL en ayuno). Con base en la información obtenida, los varones tienen mejor control glucémico, aunque es importante señalar que el número de hombres es menor al de mujeres. En cuanto los valores de urea, BUN y ácido úrico los valores se encontraron dentro de los intervalos establecidos y sin observarse diferencias entre sexos. Aunque la creatinina sérica es un marcador indirecto de la tasa de filtración glomerular, ni en hombres y mujeres se vieron valores elevados.

**Tabla 13.** Características bioquímicas de las participantes con diabetes mellitus tipo 2.

Variable	General	Hombres (n = 34)	Mujeres (n = 72)	Valores de referencia
Glucosa	134.8 ± 35.85	131.8 ± 28.98	136.3 ± 38.77	74-106mg/dL
HbA1c	7.04 ± 1.41	6.39 ± 1.4	7.1 ± 1.42	< 7%
Urea	32.33 ± 9.75	32.25 ± 11.02	32.37 ± 9.17	20-43mg/dL
BUN	15.14 ± 3.64	15.68 ± 4.26	14.89 ± 3.3	6-20mg/dL
Creatinina	0.8 ± 0.18	0.92 ± 0.22	0.74 ± 0.13	0.5-1.1mg/dL
Ácido úrico	5.34 ± 1.68	5.7 ± 1.6	5.17 ± 1.7	2.5-8.5mg/dL
Colesterol total	181.8 ± 37.72	175.1 ± 38.05	185 ± 37.4	< 200mg/dL
HDL	49.53 ± 11.77	50.12 ± 12.18	49.25 ± 11.65	> 40mg/dL
VLDL	36.11 ± 14.78	34.5 ± 12.75	36.86 ± 15.67	2-30mg/dL
LDL	96.8 ± 34.9	90.47 ± 31.52	99.86 ± 36.33	< 150mg/dL
TG	179.7 ± 76.82	167.8 ± 66.57	185.3 ± 81	< 200mg/dL

Es importante considerar el efecto que tiene el tratamiento farmacológico dentro de los parámetros bioquímicos (**Fig 13**), en donde se encontraron diferencias estadísticamente significativas fue en la glucosa en ayuno en los tres grupos que formamos (HO: Hipoglucemiantes orales, Insulina y HO+Ins), para un correcto control metabólico la ADA establece que la HbA1c se debe encontrar <7%, el grupo de HO tiene un mejor control que los otros dos, aunque es importante destacar que existen otros factores que pueden estar afectando el

comportamiento de las variables como el apego al tratamiento, la actividad física, apego al plan de alimentación, principalmente.



**Figura 13. Efecto del tratamiento farmacológico en los parámetros bioquímicos.** Se reportan las medias  $\pm$  DE. A) Se reportan los valores de glucosa de los pacientes que únicamente toman hipoglucemiantes orales (HO), insulina y tratamiento de HO e insulina (HO+Ins). B) Se observan diferencias estadísticamente significativas en grupo de HO con el de insulina y el de HO+Ins en el control glucémico, en línea punteada se marca el punto de corte de acuerdo a la American Heart Association (ADA, 2018) para control glucémico en pacientes con DM2. C) Se muestran los valores de colesterol de acuerdo a los grupos mencionados, sin embargo no existe diferencia en este componente del perfil lipídico.

No se observó ninguna diferencia significativa en el perfil lipídico (colesterol  $p = 0.37$ ; TG  $p = 0.24$  y HDL  $p = 0.26$ ) en relación al sexo, ni al tipo de tratamiento farmacológico, pero si se puede apreciar una tendencia de niveles elevados de acuerdo a las medias de VLDL y triglicéridos con base en los parámetros para el control metabólicos de acuerdo a la Norma Oficial Mexicana NOM-015-SSA2-1994. Sin embargo los resultados respecto al efecto de los medicamentos hipoglucemiantes son contradictorios, López-Carmona, (2004) tampoco encontró diferencias en pacientes tratados con metformina; pero Triana, (2010) en pacientes tratados con glibenclamida, mostraron menores concentraciones de triglicéridos, HDL y VLDL, pero este efecto lo explica a través de la mejora de la acción insulínica inducida por el fármaco.

### **Biometría hemática**

Para una evaluación más completa se realizó la biometría hemática de los 106 pacientes, los parámetros se encontraron dentro de la normalidad, ningún paciente mostró alguna presencia de infección (leucocitos), que es una variable que nos interesaba medir por los biomarcadores que íbamos a determinar. Los datos se resumen en la siguiente tabla.

**Tabla 14.** Biometría hemática.

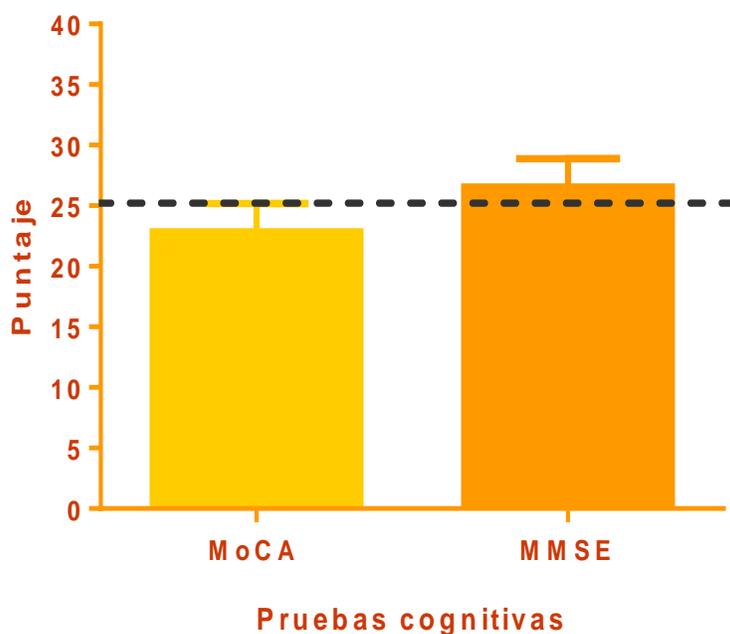
Variable	General	Hombres (n = 34)	Mujeres (n = 72)	Valores de referencia
Eritrocitos $\times 10^6/\text{mm}^3$	$4.8 \pm 0.44$	$5.05 \pm 0.46$	$4.78 \pm 0.4$	3.80-5.80
Hemoglobina g/dL	$14.38 \pm 1.53$	$15.36 \pm 1.4$	$13.92 \pm 1.36$	Mujer: 12.0-16mg/dL Hombre: 13.5-18.9mg/dL
Hematocrito mg/dL	$42.85 \pm 3.96$	$44.81 \pm 4.04$	$41.93 \pm 3.59$	Mujer: 36-48% Hombre: 40-52%
MCV $\mu\text{m}^3$	$87.71 \pm 6.6$	$88.69 \pm 4.35$	$87.25 \pm 7.49$	80-97
Plaquetas $\times 10^3/\text{mm}^3$	$253.6 \pm 56.12$	$236.4 \pm 56.02$	$261.8 \pm 54.67$	150-390
Leucocitos $\times 10^3/\text{mm}^3$	$6.78 \pm 1.6$	$6.66 \pm 1.62$	$6.84 \pm 1.59$	3.5-10
Linfocitos %	$32.14 \pm 6.5$	$30.87 \pm 7$	$32.74 \pm 6.26$	20-40
Monocitos %	$7.16 \pm 1.97$	$7.39 \pm 2.35$	$7.06 \pm 1.77$	2-10
Neutrofilos %	$59.57 \pm 7.04$	$59.57 \pm 7.97$	$59.57 \pm 6.62$	10-70

### **Análisis de orina**

Respecto al análisis de orina realizado se evaluaron los siguientes componentes de la muestra: aspecto, glucosa, bilirrubina, cetonas, densidad, sangre, pH, proteínas, urobilinógeno, nitritos y leucocitos. De los pacientes dieron positivo para glucosa (22), una razón para la presencia de glucosuria son los niveles elevados de glucosa en el torrente sanguíneo. Los pacientes también dieron positivo para proteinuria (3), indicando falla en el filtrado glomerular.

## Evaluación cognitiva

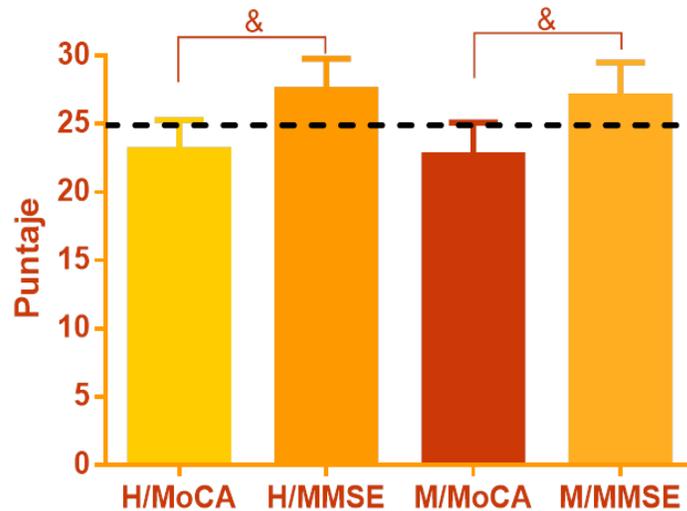
Para la evaluación del deterioro cognitivo, se usaron las pruebas clínicas de tamizaje: MoCA y MMSE observándose puntajes más bajos con MoCA de acuerdo a la **Fig. 14** que se muestra a continuación:



**Figura 14. Evaluación del desempeño cognitivo en pacientes con diabetes mellitus tipo 2.** Se reportan las medias  $\pm$  DE de cada una de las pruebas. Siendo para MoCA  $22.84 \pm 2.33$  (punto de corte  $\leq 25$  puntos) y para MMSE fue de  $26.54 \pm 2.33$  (punto de corte  $< 26$  puntos).

En relación a otras poblaciones donde se ha determinado el desempeño cognitivo, nuestros sujetos se encuentran por debajo del promedio, pues en polacos fue de  $27.3 \pm 1.2$  puntos y de  $27.3 \pm 3.0$  en población canadiense con el instrumento MoCA, y nuestra muestra se encuentra hasta por 5 puntos por debajo en la media, aunque cabe destacar que las evaluaciones reportadas se han hecho más frecuentemente en adultos mayores y no en adultos jóvenes como en nuestra población, además de que existen factores de estas poblaciones que son distintas a la nuestra como el nivel educativo (que se sabe mejora la reserva cognitiva), a pesar del ajuste que hace la prueba y el uso de la versión para menores de seis años de estudio que se aplicó y factores epigenéticos que pueden estar

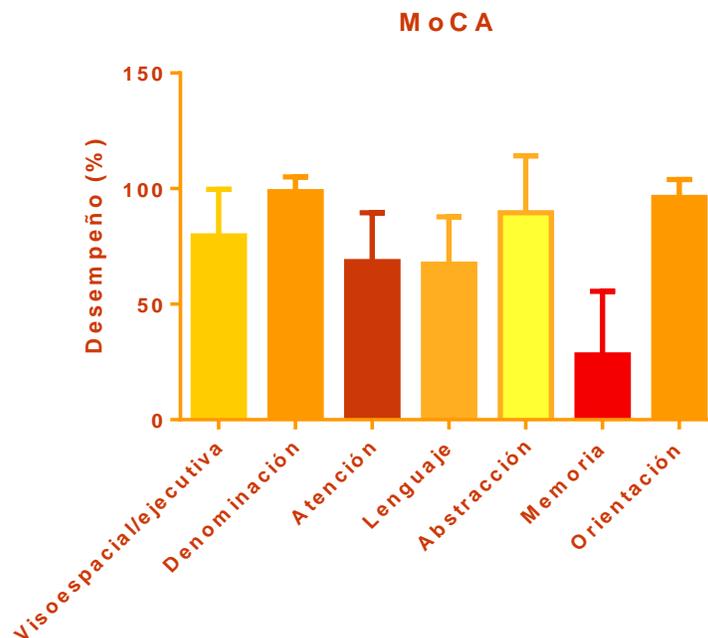
modificando el desempeño cognitivo (Alagiakrishnan, 2013; Gorska-Ciebiada, et al., 2016).



**Figura 15. Evaluación del desempeño cognitivo.** Se reportan las medias  $\pm$  DE de la prueba MoCA y MMSE en hombres (H) y mujeres (M), mostrándose el punto de corte de las pruebas con la línea punteada en color negro. Kruskal Wallis y U de Mann Whitney  $p < 0.0001$

De acuerdo a las pruebas los pacientes se dividieron por sexo **Fig 15**, mostrando diferencias significativas entre pruebas en hombres ( $23.09 \pm 2.19$  y  $27.5 \pm 2.28$  en MoCA y MMSE, respectivamente) y mujeres ( $22.72 \pm 2.39$  y  $27 \pm 2.51$  en MoCA y MMSE, respectivamente). Además de tener mayor sensibilidad MoCA respecto a MMSE, tiene otras características que lo hacen superior, entre ellas que incluye más palabras en la prueba de memoria y mayor tiempo en el recall de palabras, evalúa funciones ejecutivas, habilidades de lenguaje y aplica una mejor tarea para evaluar procesamiento visoespacial (Nasreddine, 2005).

De la población evaluada los dominios cognitivos más afectados fueron atención, lenguaje y memoria (68.40%, 67.3% y 28.11%, respectivamente), en menor proporción denominación como puede apreciarse en la **Figura 16**, al dividir por sexo a la población se observó un desempeño menor persistente en memoria en ambos grupos, así como en el dominio visoespacial/ejecutivo (84.12%) en los hombres y a las mujeres en atención y lenguaje (65.74%) (Véase en **Figura 18**).

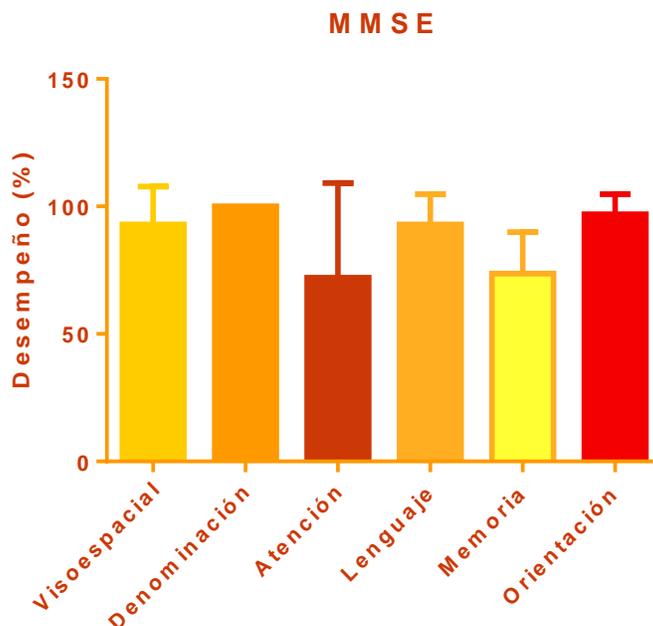


**Figura 16. Evaluación del desempeño cognitivo por dominios con la prueba MoCA.** Se reportan de los puntajes normalizados las medias  $\pm$  DE de la prueba, siendo el 100% el mejor desempeño.

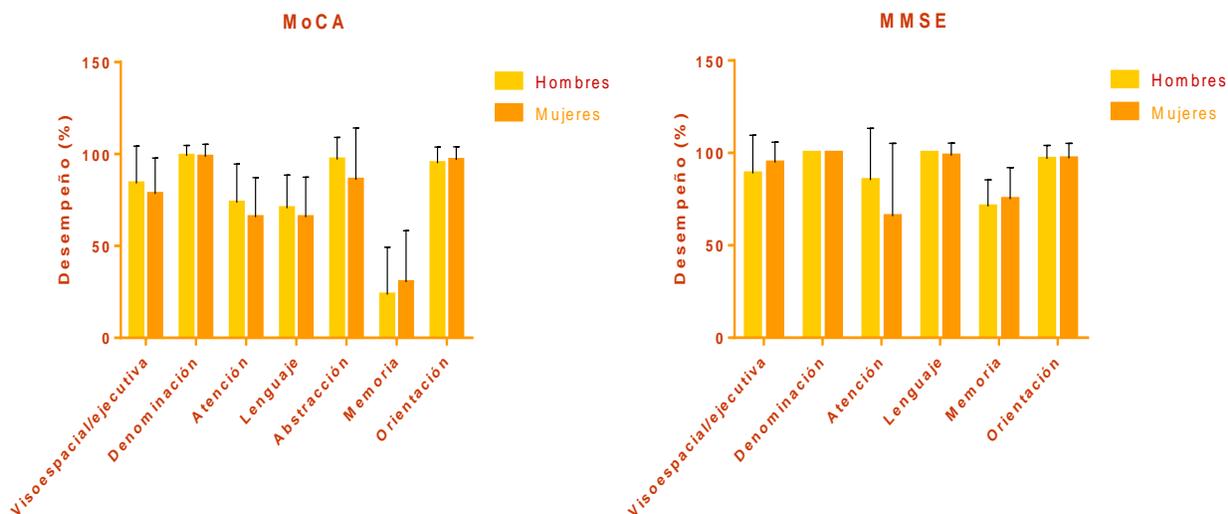
De acuerdo a MMSE nuestra población obtuvo un puntaje  $26.54 \pm 2.33$ , mayor que el de MoCA, pero por debajo de lo encontrado por Marseglia (2016) que fue de  $28 \pm 2.0$  también en población con DM2, encontramos que los dominios con mayor afectación de acuerdo a su puntaje normalizado (100%) fueron atención y memoria (72.08% y 73.74%, respectivamente, **Figura 17**), al dividirse por sexos encontramos una menor desempeño en atención en las mujeres que en los hombres (65.83% y 85.29%, respectivamente) y un mejor desempeño en el dominio de memoria en las mujeres (75%) vs hombres (71%). aunque no se encontraron diferencias estadísticamente significativas (**Figura 18**).

Sin embargo revisiones realizadas por Strachan (1997) y Awad (2004) sugieren que los déficits más consistentes son en memoria verbal y velocidad de procesamiento, mientras que los dominios visoespacial, atención y lenguaje se preservan por más tiempo, contrario a lo que empezamos a observar en nuestra

población, esto se puede deber a la diferencia de pruebas para evaluar los dominios cognitivos, siendo algunas altamente sensibles para determinar cualquier afectación en determinado dominio y no de una prueba sensible, pero de tamizaje como la evaluación de MoCA.



**Figura 17. Evaluación del desempeño cognitivo por dominios con la prueba MMSE.** Se reportan de los puntajes normalizados las medias  $\pm$  DE de la prueba, siendo el 100% el mejor desempeño.



**Figura 18. Evaluación del desempeño cognitivo por dominios.** Se reportan las medias normalizadas  $\pm$  DE de cada dominio por sexo de los pacientes del instrumento MoCA y MMSE (n= 106). Interpretándose como a mayor porcentaje, un mejor desempeño.

En 2010, Van den Berg y su grupo encontraron resultados parecidos a los nuestros, ya que observaron en los sujetos un decremento de su desempeño cognitivo en velocidad de procesamiento, atención y función ejecutiva, también pudieron percatarse de tendencias en el dominio de memoria, siendo este en nuestros 106 sujetos el dominio más afectado que es consistente a lo referido por estudios en humanos y en modelos murinos donde esta habilidad cognitiva es la primera en afectarse en el DCL, debido a la disminución del volumen hipocámpal y de la corteza entorrinal encargadas de este proceso, conservando las funciones ejecutivas (Julayanont, 2014). En el dominio de atención algunos estudios sugieren un nivel de atención mayor en mujeres (Luders E. M., 2004), contrario a lo que observamos en nuestras pacientes con ambas pruebas.

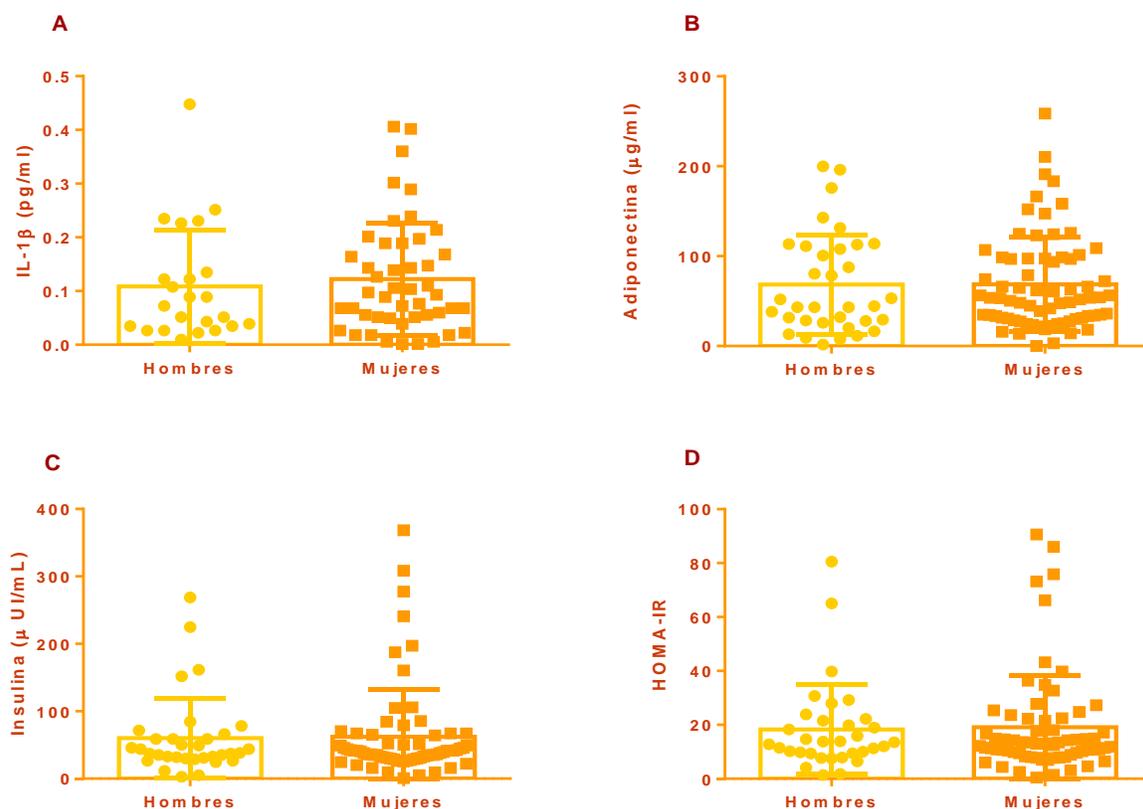
Dicha variabilidad de resultados se puede deber al tamaño de la muestra y a características propias del sexo, algunos estudios han demostrado diferencias en el procesamiento: de lenguaje, de información, de las emociones incluso a nivel histológico en la corteza cerebral.

Un estudio llevado a cabo en 425 pacientes con DCL en etapas tempranas mostraron un deterioro mayor en habilidades visoespaciales y memoria, un comportamiento que pudimos observar en nuestros pacientes del sexo masculino con DM2 (Leung, 2012).

Aunque no existieron diferencias significativas entre hombres y mujeres en el puntaje general de las pruebas cognitivas, si observamos diferencias en cuanto a los dominios y cierta tendencia de mayor afectación al sexo femenino, esto se puede explicar a través de la parte hormonal, debido a que los estrógenos en mujeres jóvenes reducen la producción de A $\beta$  evitando la vía amiloidogénica a través de la activación de la vía MAPK/ERK, reduce los niveles de  $\beta$ -secretasa (BACE1) y promueve la eliminación A $\beta$  con la activación fagocítica de la microglia (Singh, 1999; Li, et al., 2014).

## Evaluación de biomarcadores

En la **Fig 19** se muestran las concentraciones de IL-1 $\beta$ , adiponectina, insulina y HOMA-IR clasificadas por sexo; no se encontró ninguna diferencia significativa, lo cual podría deberse al mayor número de mujeres que formaron parte de la muestra en comparación a los varones.



**Figura 19. Evaluación de biomarcadores por sexo.** Se reportan las medias  $\pm$  DE así como la distribución de los valores de hombres y mujeres.

En el panel **A** de la **Fig 19** podemos observar una ligera mayor concentración en el sexo femenino respecto a los hombres de IL-1 $\beta$  ( $0.12 \pm 0.1$  y  $0.1 \pm 0.1$  pg/mL, respectivamente), de acuerdo a población polaca en pacientes con DM2 se han observado niveles más elevados ( $1.08 \pm 5.68$  pg/mL) y nuestros valores se comportaron de manera similar a los determinados en población brasileña en sanos ( $1.20 \pm 0.6$  pg/mL), cabe destacar que existen otros factores que pueden estar controlando los niveles de inflamación expresados en nuestros pacientes,

como los niveles elevados de adiponectina, actividad física, alimentación, entre otros.

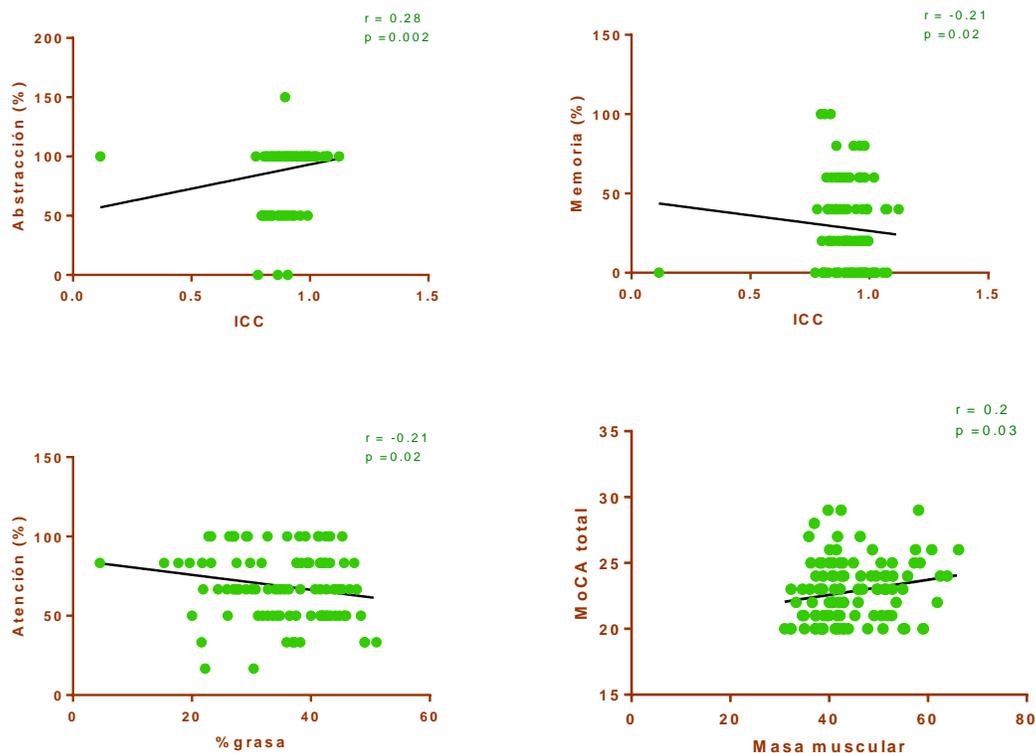
De acuerdo al panel **B** observamos que las concentraciones de adiponectina no hubo diferencias respecto al sexo (Hombres:  $68.35 \pm 55.57$  y Mujeres:  $68.65 \pm 52.66$ ), siendo este un factor que modifica las concentraciones del biomarcador, a su vez existen otros factores que afectan sus niveles como la edad, la etnia, ritmo circadiano, pérdida de peso, RI, el tamaño de los adipocitos, presencia de DM2, niveles de TNF- $\alpha$ , catecolaminas y glucocorticoides; las concentraciones fisiológicas de adiponectina se ha reportado de 5-30  $\mu\text{g/ml}$  (Palomer, 2005), sin embargo un estudio llevado a cabo por Liu, (2017) reportaron en China concentraciones de  $332.16 \pm 114.07 \mu\text{g/L}$  en pacientes con DM2 y de  $6.06 \pm 4.26 \mu\text{g/mL}$  en población polaca con DM2 y DCL (Gorska-Ciebiada, et al., 2016), y Une, (2011) reportaron niveles elevados tanto en suero como en LCR en pacientes con DCL y AE en comparación a los controles. La variabilidad de los datos de referencia se puede deber a que las concentraciones de adiponectina aumentan por la edad, pérdida de peso, que el músculo esquelético contribuye a la producción de esta aunque no se sabe en qué concentraciones en diferentes estados patológicos (Newman, 2016).

En el panel **C** de manera adicional determinamos la concentración de insulina, pues es uno de los mecanismos moleculares que se ve afectado en el paciente además de su relación con IL-1 $\beta$  y adiponectina a nivel molecular (Une, 2011; Kang, 2017). Los niveles fisiológicos de la insulina son 3-25  $\mu\text{UI/mL}$ , encontrando claramente un estado de hiperinsulinemia en los pacientes de ambos sexos (Hombres:  $60.1 \pm 59$ , Mujeres:  $62.29 \pm 69.78 \mu\text{UI/mL}$ ).

Respecto a la RI, determinada con el índice HOMA-IR las medias de ambos sexos tuvieron un comportamiento similar (18.27 en hombres y 19.12 en mujeres), confirmando un estado de RI en los pacientes, recordando el punto de corte para población mexicana es  $\leq 2.7$  (García-Jiménez, 2014). Dicha condición favorece la presencia y desarrollo del DCL en la población con diabetes.

## Desempeño cognitivo y biomarcadores

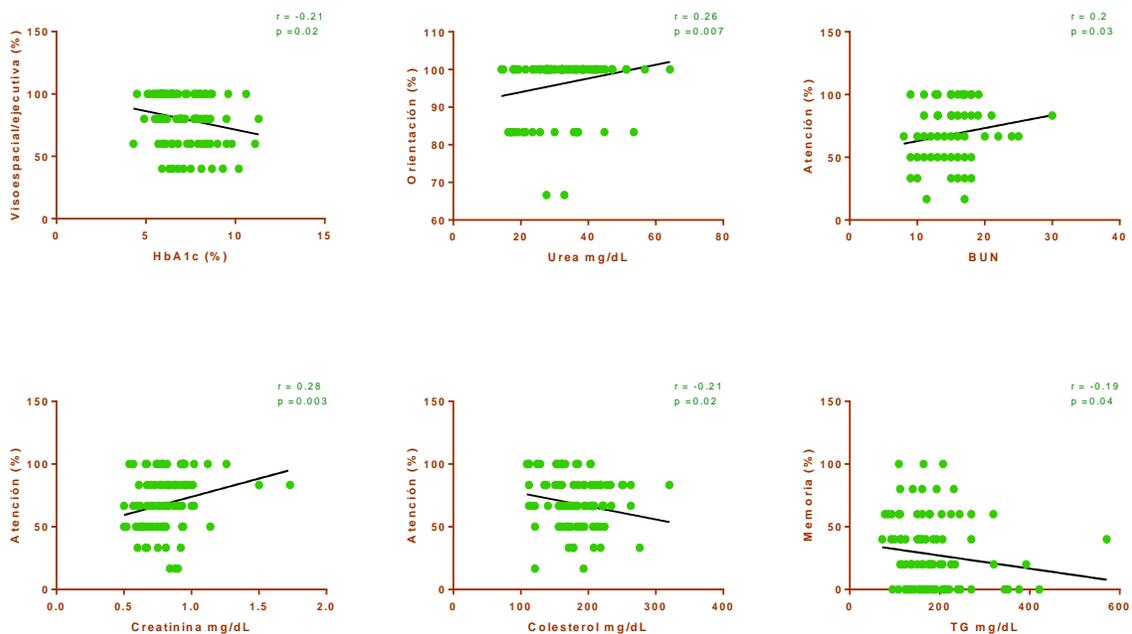
En la **Fig 20** se muestran las correlaciones de los componentes que fueron significativos con el desempeño cognitivo de acuerdo a MoCA, ya que con la prueba MMSE no se encontraron relaciones significativas. Encontramos correlación entre el ICC y los dominios de abstracción y memoria, el %grasa con atención y la masa muscular con el puntaje total de la prueba. Dicha relación se encuentra sustentada, se sabe que la grasa visceral se correlaciona de manera inversa con la memoria y la atención, esto debido a que se ha observado que en pacientes obesos existe una disminución del volumen hipocampal y mayor ventricular (Isaac, 2011). Respecto al ICC se conoce que existe una correlación negativa con el volumen hipocampal, existiendo la asociación entre mayor adiposidad central mayor es el riesgo de deterioro cognitivo y demencia en mujeres (Jagust, 2005; Kerwin, 2011).



**Figura 20. Correlación de la composición corporal con la evaluación de MoCA**

Aunque la relación de obesidad y distribución de grasa con el desempeño cognitivo se asocia más a los dominios de atención, memoria y habilidades visoespaciales, existe una afectación en: la estructura cerebral, desregulación de insulina y leptina, aumento del estrés oxidativo, función cerebrovascular, daño en la permeabilidad de la BHE e inflamación; además a nivel estructural existe una disminución de la corteza frontal superior izquierda y de la corteza orbitofrontal encargada de funciones motoras, ejecutivas, de memoria y aprendizaje.

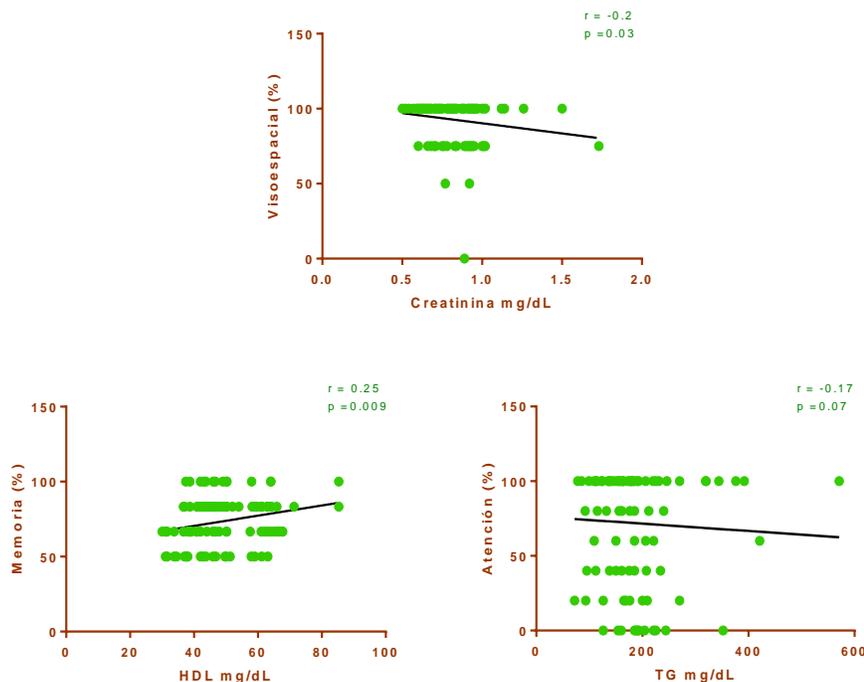
Aunque el proceso etiopatológico que une a la DM2 y el deterioro cognitivo aun no es del todo claro, asociaciones con hiperglucemia, hiperinsulinemia, hipertensión, dislipidemia y enfermedades cerebrovasculares se han encontrado en algunos estudios. El control glucémico es un parámetro que se ha relacionado a mejor desempeño cognitivo, (Huang, 2015) encontró que cada 1% por arriba de 7% de HbA1c se asociaba a 0.21 puntos menos en la prueba MMSE y 0.11 en MoCA, sin embargo en nuestra población no se vio un impacto sobre el total de la prueba ( $p=0.46$ ), pero si sobre el dominio visoespacial ejecutivo (**Fig 21**).



**Figura 21. Correlación de los valores bioquímicos y desempeño cognitivo de acuerdo a MoCA.**

Encontramos una correlación positiva entre la creatinina y el dominio de atención de acuerdo a MoCA y con visoespacial de acuerdo a MMSE (**Fig 21 y 22**). Hasta hace poco sólo se consideraban los factores clásicos que repercuten en la función cognitiva como la hipertensión, diabetes, dislipidemia, tabaquismo, cardiopatía isquémica y fibrilación auricular; pero existen factores no tradicionales como hiperhomocisteinemia, estrés oxidativo, inflamación y disfunción endotelial, sin olvidar que la enfermedad renal crónica (ERC) es un factor de riesgo (Mimenza-Alvarado, 2018). De acuerdo al Cardiovascular Health Study, se mostró una asociación entre los niveles de creatinina sérica (marcador indirecto de la tasa de filtrado glomerular) en ERC moderada y un incremento del 37% en riesgo de demencia (HR 1.37, 95% IC (1.06-1.78)) (Seliger, 2004).

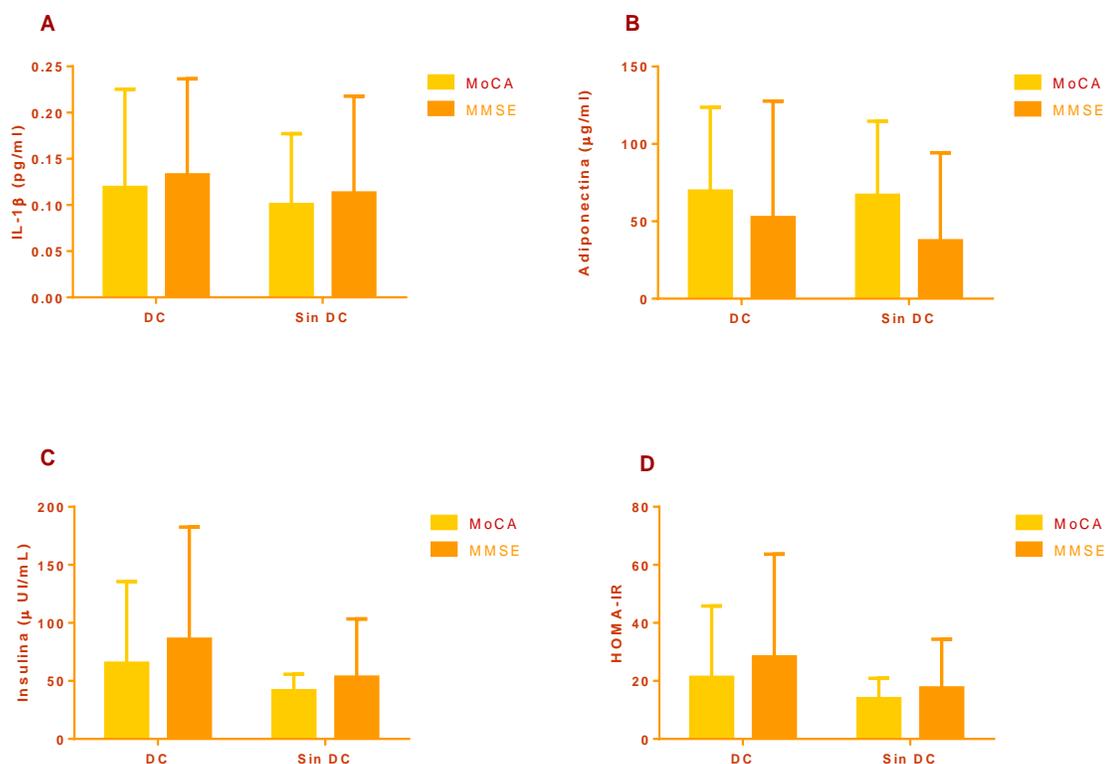
De manera interesante encontramos asociaciones con la urea sérica y el BUN con los dominios de orientación y atención, respectivamente, esta asociación está explicada por la misma vertiente mencionada en el párrafo anterior, ya que la uremia genera estrés oxidativo, disfunción endotelial, calcificación vascular, induciendo cambios neurotóxicos y vasculares que contribuyen al deterioro cognitivo (Wantanabe, 2014).



**Figura 22. Correlación de los valores bioquímicos y desempeño cognitivo de acuerdo a MMSE.**

El 20% del peso de nuestro cerebro es materia grasa, los lípidos que ingerimos en los alimentos tienen un efecto importante en la formación y funcionamiento del cerebro, como en la estructura de membranas neuronales, y diferenciación celular. Sin embargo su efecto se ha visto contradictorio en diversos estudios. Nosotros encontramos asociación negativa en atención y memoria con colesterol y triglicéridos (**Fig 21 y 22**) pues se sabe que niveles elevados ocasionan un aumento en el estrés oxidativo y por tanto favoreciendo un estado de inflamación. Y como se esperaba hubo una correlación positiva entre la concentración de HDL-c y memoria en la prueba MMSE, pues esta fracción del colesterol protege los vasos sanguíneos y tiene un efecto modulador en la neuroinflamación (Ibáñez, 2009).

De acuerdo a la pruebas cognitivas las concentraciones de los biomarcadores fueron mayores en los pacientes con DC, aunque los datos presentaron mucha variabilidad, por lo tanto no encontramos diferencias significativas entre grupos y pruebas cognitivas como se puede apreciar en la **Fig 23**.



**Figura 23. Evaluación de biomarcadores por sexo.** Se reportan las medias  $\pm$  DE por diagnóstico de acuerdo a la prueba (MoCA y MMSE).

Las concentraciones de IL-1 $\beta$  en pacientes con DC de acuerdo a MoCA fueron  $0.11\pm 0.1$ pg/mL y sin DC de  $0.1\pm 0.07$ g/mL y con MMSE fueron muy parecidos (DC=  $0.13\pm 0.1$ , sin DC=  $0.11\pm 0.1$ pg/mL) se encuentran por debajo de lo reportado por Gorska-Ciebiada, (2016) con valores en pacientes con DCL y DM2 de  $1.08\pm 5.68$ pg/mL, parecidos a los niveles de los pacientes con DCL no amnésico  $0.66\pm 1.84$ pg/mL de acuerdo a Forlenza, (2009) y también podemos observar relación en los niveles de LCR evaluado por Hesse, (2016) siendo de 0.30-0.64pg/mL.

Actualmente se sabe que un estado de neuroinflamación está implicado en la patogénesis de enfermedades neurodegenerativas, en específico, de la EA. La IL-1 $\beta$  contribuye a la disfunción sináptica y posterior muerte neuronal, ya que esta citocina se ha identificado en astrocitos circulantes a los depósitos A $\beta$  y esta proteína, a su vez incrementa la secreción de IL-1 $\beta$ , a pesar de este conocimiento algunos estudios reportan que no existen cambios en su concentración en suero o LCR en el DC. Sin embargo algunos autores coinciden en que los niveles van en aumento conforme existe un mayor daño neurocognitivo (Forlenza, 2009).

Con base en lo reportado en la literatura observamos que los niveles de adiponectina en pacientes con DM2 y DCL evaluados con MoCA se vieron disminuidos ( $226.28\pm 94.76$  $\mu$ g/L), nuestros pacientes con DCL tuvieron concentraciones ligeramente más elevadas tanto en MoCA (DC=  $69.54\pm 54.11$ , sin DC=  $66.83\pm 47.87$   $\mu$ g/mL) como en MMSE (DC=  $52.4\pm 75.32$ , sin DC=  $37.42\pm 56.83$   $\mu$ g/mL) (**Panel B**), que de acuerdo a la literatura se ha visto que la adiponectina tiene un mecanismo compensatorio en fases iniciales de DC y posterior a esto va disminuyendo durante la evolución del DC hasta llegar a la EA (Chun-Laam, 2017). También los niveles elevados de adiponectina en los pacientes con DCL se pueden responder a través de la función fisiológica que ésta tiene en relación a la sensibilidad a la insulina en condiciones de RI.

De acuerdo a las concentraciones de insulina en ambas pruebas (MoCA: DC=  $65.22\pm 70.33$ , sin DC  $41.63\pm 14.06$ ; MMSE: DC=  $85.96\pm 96.62$ , sin DC=  $53.24\pm 50.15$  $\mu$ UI/mL) son mayores en los pacientes con deterioro cognitivo (**Panel**

**C)**, lo cual refuerza los valores obtenidos por HOMA-IR (**Panel D**) donde los pacientes que presentan mayor RI son aquellos con diagnóstico de DC de acuerdo a las pruebas. Esto corrobora lo encontrado en la literatura sobre el estado de RI y afectación de las habilidades cognitivas de los pacientes, debido a la desregulación de cascadas de señalización y sobre activación de cinasas (Marseglia, 2016; Kang, 2017).

Se reportan las correlaciones de los biomarcadores analizados, con el puntaje total de MoCA y de MMSE en las **Fig 24 y 25**. De los datos de toda la población de acuerdo al desempeño cognitivo por MoCA hubo correlaciones negativas de la IL-1 $\beta$  (**Tabla 15**) con el total de la prueba y con el dominio de atención ( $r = -0.3$ ,  $p=0.007$ ;  $r= -0.3$ ,  $p=0.01$ , respectivamente), mismo comportamiento se apreció en los pacientes con DCL (atención,  $r= -0.29$ ,  $p=0.01$ ; total  $r= -0.35$ ,  $p 0.004$ ) aunque no se observó lo mismo con la prueba MMSE (**Tabla 16**), pero si existió una correlación con el dominio de orientación en pacientes con DCL ( $r= -0.38$ ,  $p= 0.02$ ) de acuerdo a Forlenza, (2009) este biomarcador también tuvo correlaciones negativas con el total de la prueba MMSE ( $r = -0.189$ ,  $p= 0.029$ ) y con la memoria episódica ( $r=0.196$ ,  $p=0.028$ ), este grupo concluyó que la inflamación está relacionada con características neurodegenerativas, pues los niveles de IL-1 $\beta$  se encontraron elevados en los pacientes con DCL y EA en comparación a los controles.

El aprendizaje y la memoria son procesos que están mediados principalmente por el hipocampo, corteza prefrontal y estriado, son estructuras con grandes cantidades de receptores a IL-1, haciéndolo vulnerable a procesos de neuroinflamación, aunque la IL-1 $\beta$  es necesaria para el aprendizaje y la memoria de manera fisiológica, una administración exógena o niveles endógenos excesivos causan efectos cognitivos negativos (Mina F. C.-P., 2014). Esta citocina Hesse, (2016) y Forlenza, (2009) es que la sugieren como un biomarcador de evolución del deterioro cognitivo, pues se ve su incremento conforme el desempeño va decreciendo.

**Tabla 15.** Biomarcadores y desempeño cognitivo de acuerdo a MoCA.

Dominio	IL-1 $\beta$	Adiponectina	Insulina	HOMA-IR
	Valor de <i>p</i>			
<b>Total</b>	<b>0.007</b>	0.08	0.25	0.13
<b>Visoespacial/ejecutiva</b>	0.9	0.94	<b>0.03</b>	<b>0.03</b>
<b>Denominación</b>	0.39	0.37	<b>0.03</b>	0.09
<b>Atención</b>	<b>0.01</b>	<b>0.01</b>	0.49	0.42
<b>Lenguaje</b>	0.37	0.22	0.26	0.2
<b>Abstracción</b>	0.55	0.61	0.28	0.65
<b>Memoria</b>	0.24	0.96	0.81	0.88
<b>Orientación</b>	0.47	0.99	0.73	0.59

El biomarcador de adiponectina tuvo relación con el dominio de atención, que cabe destacar fue uno de los más afectados en esta población ( $r=0.23$ ,  $p=0.01$ ) y con atención y lenguaje en pacientes con DCL en relación a la prueba de MoCA ( $r= 0.24$ ,  $p=0.02$ ;  $r=0.21$ ,  $p= 0.04$ , respectivamente) y negativas con lenguaje y abstracción en los pacientes sin deterioro ( $r= -0.46$ ,  $p=0.02$ ;  $r= -0.56$ ,  $p=<0.0001$ , correspondientemente), Gorska-Ciebiada, (2016) encontraron una asociación negativa con el total de MoCA, concluyendo que a mayor concentración mejor desempeño. Por otro lado Liu, (2017) indicaron una correlación positiva con el total de MoCA ( $r=0.446$ ,  $p=<0.01$ ).

En cuanto a la prueba MMSE hubo una correlación significativa con el dominio de lenguaje ( $r= -0.4$ ,  $p= <0.0001$ ) y aunque no fue significativo estadísticamente se pudo apreciar una tendencia en los dominios de atención y lenguaje en los pacientes con DCL ( $p=0.07$ ).

**Tabla 16.** Biomarcadores y desempeño cognitivo de acuerdo a MMSE.

Dominio	IL-1 $\beta$	Adiponectina	Insulina	HOMA-IR
	Valor de <i>p</i>			
<b>Total</b>	0.2	0.26	0.48	0.47
<b>Orientación</b>	0.24	0.44	0.53	0.55
<b>Memoria</b>	0.98	0.91	>0.99	0.7
<b>Atención</b>	0.15	0.07	0.21	0.07
<b>Denominación</b>				
<b>Visoespacial</b>	0.85	0.32	0.88	0.85
<b>Lenguaje</b>	0.56	<b>&lt;0.0001</b>	<b>0.001</b>	<b>0.0003</b>

La adiponectina puede regular no sólo el metabolismo cerebral, la sensibilidad a la insulina, la memoria y las funciones cognitivas, sino también los daños severos por inflamación causados por el DCL y la EA (metabolismo de la glucosa y disfunción mitocondrial). Además la adiponectina juega un rol protector en la progresión de etapas tempranas del daño cognitivo, protegiendo a las neuronas células del hipocampo (Jeon, 2009), por lo que se espera que la adiponectina sea un blanco terapéutico y de monitoreo cognitivo.

El efecto de la insulina sobre el desempeño cognitivo ha sido extensamente estudiado, en general encontramos relaciones con los dominios visoespacial/ejecutivo ( $r = -0.25$ ,  $p = 0.009$ ) y con denominación ( $r = 0.2$ ,  $p = 0.03$ ), al dividir los pacientes con DCL y sin encontramos que de igual forma existe asociación significativa con los dominios visoespacial/ejecutivo ( $r = 0.2$ ,  $p = 0.05$ ), lenguaje ( $r = -0.38$ ,  $p = 0.04$ ) y abstracción ( $r = -0.25$ ,  $p < 0.0001$ ). Con la prueba MMSE sólo fue significativo con el lenguaje ( $p = 0.001$ ) y en los pacientes con DCL con el dominio de memoria ( $r = -0.34$ ,  $p = 0.08$ ).

Una vez que analizamos el efecto de la hiperinsulinemia de la población y sus efectos en el desempeño cognitivo, un valor que va de la mano es el HOMA-IR que nos indica el nivel de RI, que en la evaluación de MoCA tuvo correlación negativa con el dominio visoespacial/ejecutivo ( $r = -0.25$ ,  $p = 0.01$ ), pero hubo asociación con el dominio de abstracción en los sujetos sin DC ( $r = -0.22$ ,  $p < 0.0001$ ). Con la prueba MMSE, el HOMA-IR tuvo relación significativa con el lenguaje ( $p = 0.0003$ ), pero tendencias interesantes en los pacientes sin deterioro en memoria y lenguaje ( $r = 0.2$ ,  $p = 0.06$ ;  $r = 0.39$ ,  $p = 0.0004$ , respectivamente).

El efecto de la insulina sobre el desempeño cognitivo se encuentra sustentado por procesos fisiológicos moleculares, pues se sabe que la insulina atraviesa la BHE a través de un mecanismo endocítico-exocítico, además de que se puede producir *de novo* en células piramidales, hipocampo, corteza prefrontal, bulbo olfatorio y corteza entorrinal (todas ellas involucradas en los dominios evaluados con las pruebas), además de ser la insulina la gran reguladora en la vía PI3K, encargada de promover la supervivencia neuronal y facilitar la plasticidad

sináptica. Aunado a que un estado de RI evita y modifica todas estas vías es que se inicia la acumulación de placas beta-amiloideas y ovillos neurofibrilares resultantes de la hiperfosforilación de tau, un mecanismo que la RI lo hace un círculo vicioso, con aumento del estado de neuroinflamación por tanto una activación de la microglia y liberación de citocinas proinflamatorias como la IL-1 $\beta$ , contribuyendo a un peor desempeño cognitivo (McNay, 2011; De Felipe, 2014; Diehl, 2016).

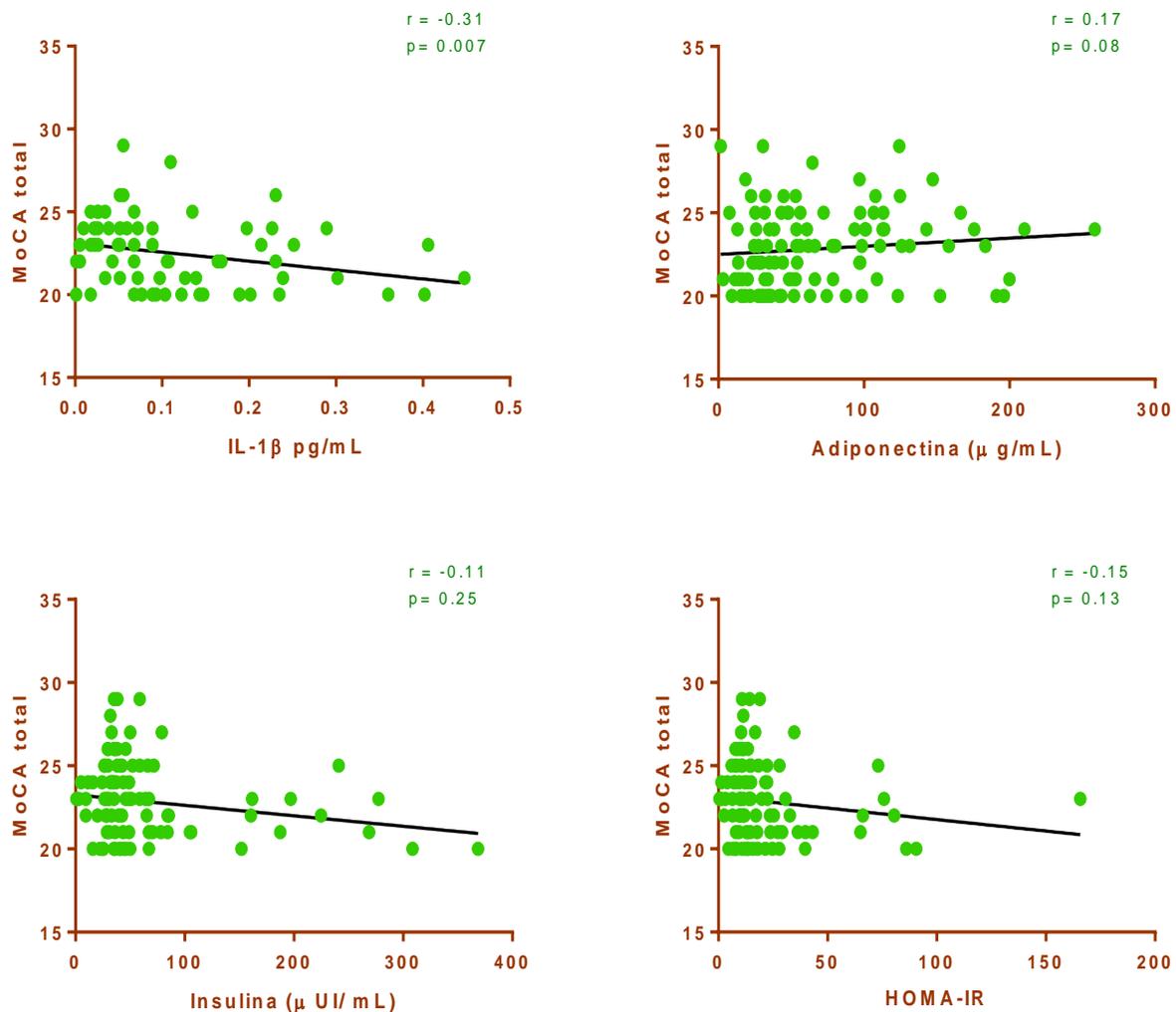


Figura 24. Correlación de los biomarcadores y desempeño cognitivo de MoCA.

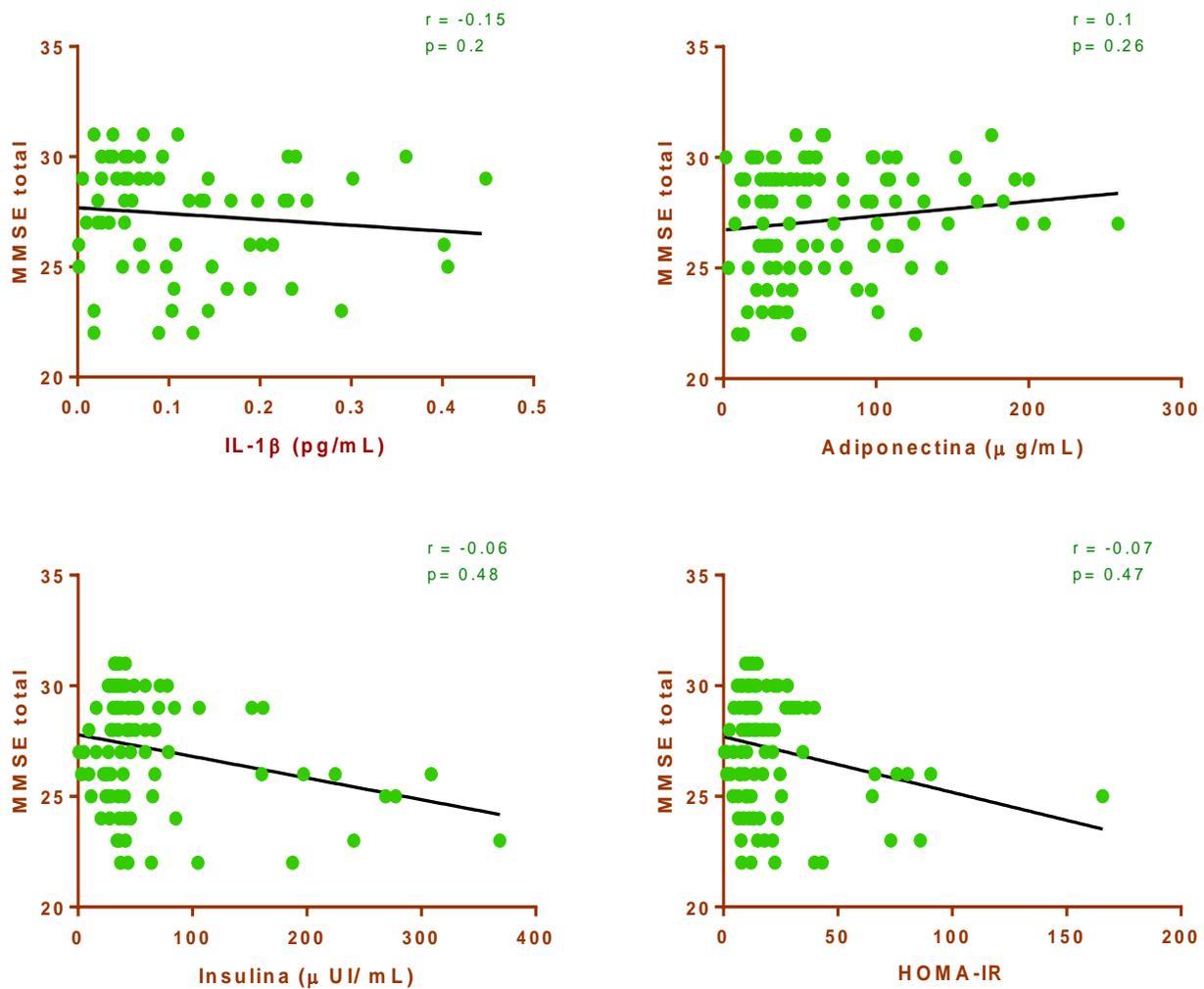


Figura 25. Correlación de los biomarcadores y desempeño cognitivo de MMSE.

## 8. CONCLUSIONES

La población estudiada, presentó datos muy variables aunque presentan una clara tendencia a la obesidad y el perfil de lípidos mostró valores elevados, así como valores fuera del intervalo del ICE representando un alto RCV.

Se encontraron relaciones significativas en cuanto a la composición corporal y distribución de grasa con el desempeño cognitivo, propiamente el estado de obesidad está teniendo repercusiones a nivel cerebral. Además de incrementar la secreción de citocinas proinflamatorias y disminución de adiponectina, todo ello contribuyendo a un mayor estado de resistencia a la insulina.

Con base en estos resultados concluimos que el desempeño cognitivo de los pacientes se ve afectado por los niveles encontrados de inflamación y que el rol que juega la adiponectina es neuroprotector el desempeño cognitivo pues mejora el desempeño de varios dominios (atención, lenguaje, memoria y visoespacial) relacionados a estructuras cerebrales donde la insulina media estas habilidades cognitivas, pero que en un estado de RI como en nuestra población se ven afectados, pero la adiponectina juega un papel compensatorio tratando de mejorar la sensibilidad a la insulina no sólo a nivel sistémico sino a nivel central.

## 9. Bibliografía

- Aguilar-Navarro, S. M.-A.-F.-C.-L.-F. (2017). Clinical and demographic predictors of conversion to dementia in mexican ederly with mild cognitive impairment. *Rev Inves Clin*, 33-9.
- Akash, M. S. (2012). Interleukin-1 receptor antagonist a new therapy for type 2 diabetes mellitus. *Journal of Pharmaceutical sciences*, 1647-1658.
- Alagiakrishnan, K. Z. (2013). Montreal Cognitive Assessment is superior to standarized Mini-Mental status exam in detecting Mild Cognitive Impairment in the middle-aged and ederly patients with type 2 Diabetes Mellitus. *BioMed Research International*, 5 pages.
- Álvarez, M. P. (2008). Fisiopatología de la enfermedad de Alzheimer. *Revista Mexicana de Neurociencia*, 196-201.
- Arjona-Villicaña, R. E.-H.-C.-A. (2014). Asociación de diabetes mellitus con deterioro cognitivo en adultos mayores. Estudio basado en población. *Rev Med Inst Mex Seguro Soc*, 416-21.
- Ascaso, J. R. (2001). Cuantificación de insulinoresistencia con los valores de insulina basal e índice HOMA en una población no diabética. *Med Clin* , 530-533.
- Awad, N. G. (2004). The relationship between impaired glucose tolerance, Type 2 Diabetes, and cognitive function. *J Clin Exp Neuropsych*, 1044-1080.
- Barnes, D. A. (2006). Depressive symptoms, vascular disease, and mild cognitive impairment: findings from the cardiovascular health study. *Archives of General Psychiatry*, 273-280.
- Brown, J. C. (2010). Regulation of B-cell viability and gene expression by distinc agonist fragments of adiponectin. *Peptides* 31, 944-949.
- Burns, R. D. (2015). Clyncial relationship between depressive symptoms and diabetes distress in people wiith type 2 diabtes mellitus: results from the

Montreal Evaluation of Diabetes Treatment cohort study. *DIABETICMedicine*, DOI: 10.1111/dme.12860.

Caballero, B. y.-C. (2017). Factores asociados a bajo nivel de calidad de vida relacionado a salud en pacientes con diabetes. *Rev Exp Med*, 9-13.

CENETEC, G. d. (2012). Diagnóstico y tratamiento del Deterioro Cognoscitivo en el Adulto Mayor en el Primer Nivel de Atención. *CENETEC*.

Chan, K. L.-C. (2012). Adiponectin is protective against oxidative stress induced cytotoxicity in amyloid-beta neurotoxicity. *Plos ONE*.

Chun-Laam, R. a.-H. (2017). Potential Neuroprotective Effects of Adiponectin in Alzheimer's Disease. *Int. J. Mol. Sci.*, 592.

Crm, R. A. (1993). Population-based norms for the Mini-Mental State Examination by age and educational level. *Journal of the American Medical Association*, 2386-239.

Croxson, S. y. (1995). Diabetes and cognitive impairment: a community-based study of ederly subjects. *Age and Ageing*, 421-424.

Cruz, J. L. (2011). Estrés oxidativo y diabetes mellitus. *Rev Mex Patol Clin*, 4-15.

Cukierman, T. G. (2005). Cognitive decline and dementia in diabetes-systematic overview of prospective observational studies. *Diabetologia*, 2460-2469.

De Felipe, P. L. (2014). How does brain insulin resistance develop in Alzheimer's disease? *Alzheimers Dement*, s26-32.

de la Monte, S. (2012). Brain insulin resistance and deficiency as therapeutic targets in Alzheimer's disease. *Current Alzheimer Research*, 35-66.

Degen, C. T. (2016). Diabetes Mellitus type II and cognitive capacity in healthy aging, mild cognitive impairment and Alzheimer's disease. *Psychiatry Research*.

- Diehl, T. M. (2016). Insulin resistance in Alzheimer's disease. *REV 5.4.0 DTD*.
- Ding, J. S. (2010). Diabetic retinopathy and cognitive decline in older people with type 2 diabetes: the Edinburgh type 2 diabetes study. *Diabetes*, 2883-2889.
- Diniz, B. T. (2012). Reduced serum levels of adiponectin in elderly patients with major depression. *Elsevier Journal of Psychiatric Research*, 1081-1085.
- Domínguez, C. (2007). El tejido adiposo más allá de la reserva inerte de energía. *Revista de Endocrinología y Nutrición*, 149-155.
- DSM-V. (2013). Guía de consulta de los diagnósticos del DSM 5. *DSM-V*.
- Dukic, L. S.-P. (2016). The role of human kallikrein-6, clusterin and adiponectin as potential blood biomarkers of dementia. *Elsevier*, 213-218.
- ENSANUT. (2012). Encuesta Nacional de Salud y Nutrición.
- ENSANUT. (2016). Encuesta Nacional de Salud y Nutrición Medio Camino.
- Federation, I. D. (2017). Eight edition.
- Forlenza, O. S. (2009). Increased serum IL-1B level in Alzheimer's disease and mild cognitive impairment. *Dement Geriatr Cogn Disord*, 507-512.
- Fry, M. S. (2006). Area postrema neurons are modulated by the adipocyte hormone adiponectin. *J. Neurosci.*, 9695-9702.
- Gallacher, J. B. (2009). Does anxiety affect risk of dementia? Findings from the caerphilly prospective study. *Psychosom. Med.*, 659-666.
- Galli, S. E. (2001). Aplicación del MINI como orientación diagnóstica psiquiátrica en estudiantes de medicina de la Universidad Peruana Cayetano Heredia. Informe preliminar epidemiológico. *Rev Med Hered*, 19-25.
- Gao, Y. X. (2016). The prevalence of mild cognitive impairment with type 2 diabetes mellitus among elderly people in China: A cross-sectional study. *Arch Gerontol Geriatr*, 138-142.

- García-Jiménez, S. F.-C.-A. (2014). Serum leptin is associated with metabolic syndrome in obese mexican subjects. *Journal of Clinical Laboratory Analysis*, 1-5.
- Garmendia, M. L. (2009). Valores normativos de resistencia a la insulina mediante HOMA-IR en adultos mayores de Santiago de Chile. *Rev Med Chile*, 1409-1416.
- Geda, Y. R. (2008). Prevalence of neuropsychiatric symptoms in mild cognitive impairment and normal cognitive aging: population-bed study. *Arch. Gen. Psychiatry*, 1193-1198.
- Gorska-Ciebiada, M. S.-W. (2014). Mild cognitive impairment and depressive symptoms in edarly patients with diabetes: prevalence, risk fctors and comorbidity. *Journal of Diabetes Research*, 7 pages.
- Gorska-Ciebiada, M. S.-W. (2016). Adiponectin, leptin and IL-1B in edarly diabetic patients with mild cognitive impairment. *Met Brain Dis*, 257-266.
- Gunstand, J. L. (2010). Longitudinal examination of obesity and cognitive function: results from the baltimore longitudinal study of aging. *Neuroepidemiology*, 222-229.
- Hermida, A. M. (2012). The association between late-life depression, mild cognitive impairment and dementia: is inflammations the missing link? *Expert Rev Neurother*, 1339-1350.
- Hernández-Urzúa, M. a.-N. (2001). Interleucinas e inmunidad innata. *Rev Biomed*, 272-280.
- Heser, K. T. (2013). Age of major depression onset, depressive symptoms, and risk for subsequent dementia: results of the German study on ageing, cognition and dementia in primary care patients. *Psychol. Med.*, 1597-1610.
- Hesse, R. W. (2016). Decreased IL-8 levels in CFS and serum of AD patients and negative correlation of MMSE and IL-1B. *BMC Neurology*, 16:185.

- Hidaka, S. I. (2012). Prevalence of depression and depressive symptoms among older Japanese people: comorbidity of mild cognitive impairment and depression. *International Journal of Geriatric Psychiatry* , 271-279.
- Holland, W. M. (2011). Receptor-mediated activation of ceramidase activity initiates the pleiotropic actions of adiponectin. *Nat. Med.* , 55-63.
- Ibáñez, E. (2009). Nutrientes y función cognitiva. *Nutrición hospitalaria*, 3-12.
- Inoue, K. O. (2015). Long-term mild, rather than intense, exercise enhances adult hippocampal neurogenesis and greatly changes the transcriptomic profile of the hippocampus. *Plos One*.
- Isaac, V. S. (2011). Adverse associations between visceral adiposity, brain structure, and cognitive performance in healthy elderly. *Frontiers in Aging Neuroscience*, article 12.
- Jagust, W. H. (2005). Central obesity and the aging brain. *Archives of Neurology*, 1545-1548.
- Jeon, B. S. (2009). Adiponectin protects hippocampal neurons against kainic acid induced excitotoxicity. *Elsevier*, 81-88.
- Jorm, A. (2000). Is depression a risk factor for dementia or cognitive decline? A review. *Gerontology*, 219-227.
- Julayanont, P. B. (2014). Montreal Cognitive Assessment Memory Index Score (MoCA-MIS) as a predictor of Conversion from Mild Cognitive Impairment to Alzheimer's Disease. *JAGS*.
- Kang, S. L. (2017). Metabolism-Centric overview of pathogenesis of Alzheimer's disease. *Yonsei Med J*, 479-488.
- Kassem, A. G. (2017 ). Anxiety symptoms and risk of dementia and mild cognitive impairment in the oldest old women. *Aging Ment Health*, 474-482.

- Kawalec, P. M. (2014). The safety of dipeptidyl peptidase-4 (DPP-4) inhibitors or sodium-glucose cotransporter 2 (SGLT-2) inhibitors added to metformin background therapy in patients with type 2 diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis. *Diabetes Metab Res Rev*, 269-83.
- Kerwin, D. G. (2011). Interaction between body mass index and central adiposity and risk of incident cognitive impairment and dementia: results from the women's health initiative memory study. *Journal of the American Geriatrics Society*, 107-112.
- Knoth, R. S. (2010). Murine features of neurogenesis in the human hippocampus across the lifespan from 0-100 years. *Plos One*.
- Kold, C. a. (2008). Cognitive dysfunction and Diabetes Mellitus. *Endocrine Reviews*, 494-511.
- Leung, L. A.-Z. (2012). Apolipoprotein E4 causes age- and sex-dependent impairments of hilar GABAergic interneurons and learning and memory deficits in mice. *PLoS One*, 7.
- Li, R. a. (2014). Sex differences in cognitive impairment and Alzheimer's Disease. *Elsevier*, 385-403.
- Li, W. y. (2016). An update on type 2 Diabetes Mellitus as a risk factor for dementia. *Journal of Alzheimer's Disease*.
- Liu, Z. Z. (2017). Analysis of correlation between the mild cognitive impairment (MCI) and level of adiponectin in elderly patients with type 2 diabetes mellitus (T2DM). *European Review for Medical and Pharmacological Sciences*, 5471-5477.
- López, J. y. (2006). Adaptación y validación del instrumentos de calidad de vida Diabetes 39 pacientes mexicanos con diabetes mellitus tipo 2. *Rev. Salud Pub. Mex.*, 200-211.

- López-Carmona, J. R.-M.-A.-B. (2004). Lifestyle and metabolic control in patients with type 2 diabetes mellitus. Construct validation of IMEVID questionnaire. *Aten Primaria*, 20-7.
- Luchsinger, J. T. (2001). Diabetes mellitus and risk of Alzheimer's disease and dementia with stroke in a multiethnic cohort. *Am. J. Epidemiol.*, 635-641.
- Luders, E. M. (s.f.).
- Luders, E. M. (2004). Gender differences in cortical complexity. *Nat Neurosci*, 799-880.
- Lue, L.F., A. C. (2012). Is there inflammatory synergy in type II Diabetes Mellitus and Alzheimer's Disease? *International Journal of Alzheimer's Disease*, 9 pages.
- Lupien, S. d. (1998). Cortisol levels during human aging predict hippocampal atrophy and memory deficits. *Nat Neurosci*, 69-73.
- Maffeis, C. B. (2008). Waist-to-Height Ratio, a useful index to identify high metabolic risk in overweight children. *J Pediatr*, 207-13.
- Mahler, J. y. (2000). Type 2 Diabetes Mellitus: Update on Diagnosis, Pathophysiology, and Treatment. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*.
- Mahler, R. a. (2000). Type 2 diabetes mellitus: update on diagnosis pathophysiology and treatment. *The Journal of Clinical Endocrinology*, 1164-1171.
- Marseglia, A. F. (2016). Early cognitive deficits in type 2 diabetes: a population-based study. *Journal of Alzheimer's Disease*, 1069-1078.
- McNay, E. R. (2011). Brain insulin signaling: a key component of cognitive processes and potential basis for cognitive impairment in type 2 diabetes. *Neurobiol Learn Mem*, 432-42.

- Migliacci, M. S. (2009). Deterioro cognitivo leve: características neuropsicológicas de los distintos subtipos. *Revista de Neurología*, 237-241.
- Mimenza-Alvarado, A. A.-N.-C.-E.-F. (2018). Crossroads kidney-brain in vascular cognitive impairment. *Revista Mexicana de Neurociencia*, 68-79.
- Mina, F. C.-J.-P. (2014). IL-1B involvement in cognitive impairment after sepsis. *Mol Neurobiol*, 1069-1076.
- Mina, F. C.-P. (2014). IL-1B involvement in cognitive impairment after sepsis. *Mol Neurobiol*, 1069-1076.
- Mortamais, M. A. (2018). Anxiety and 10-year risk of incident dementia-An association shaped by Depressive symptoms: Results of the prospective three-city study. *Frontiers in Neuroscience* , Article 248.
- Nasreddine, Z. P. (2005). The Montreal Cognitive Assessment, MoCA: A brief screening tool for mild cognitive impairment. *JAGS*, 695-699.
- Neumeier, M. W. (2007). Detection of adiponectin in cerebrospinal fluid in humans. *Physiol. Endocrinol. Metab.*, E965-E969.
- Newman, A. S. (2016). Trajectories of function and biomarkers with age: the CHS All Star Study. *International Journal of Epidemiology*, 1-11.
- Niu, M. Y. (2013). Non-high-density lipoprotein cholesterol and other risk factors of mild cognitive impairment among Chinese type 2 diabetic patients. *J Diabetes Complications* , 443-446.
- Palmer, K. B. (2007). Predictors of progression from mild cognitive impairment to Alzheimer's disease. *Neurology*, 1596-1602.
- Palomer, X. P.-V. (2005). Adiponectina: un nuevo nexo entre obesidad, resistencia a la insulina y enfermedad cardiovascular. *Med Clin (Barc)*, 388-95.
- Petersen, R. S. (1999). Mild Cognitive Impairment. Clinical characterization and outcome. *Arch Neurol*, 303-308.

- Prickett, C. B. (2015). Examining the relationship between obesity and cognitive function: a systematic literature review. *Obesity Research and Clinical Practice*, 93-113.
- Qi, Y. T. (2004). Adiponectin acts in the brain to decrease body weight. *Nat. Med.*, 524-529.
- Rasgon, N. K. (2011). Insulin resistance and hippocampal volume in women at risk of Alzheimer disease. *Neurobiol Aging*, 1942-1948.
- Reisberg, B. F. (1988). Stage-specific behavioral, cognitive and in vivo changes in community residing subjects with age-associated memory impairment and primary degenerative dementia of Alzheimer type. *Drug Dev Res*, 101-114.
- Remón, I. G. (2013). El índice cintura-talla como variable de acumulación de grasa para valorar riesgo cardiovascular. *Rev Cubana Med Milit*, 444-50.
- Riederer, P. K.-D. (2017). The diabetic brain and cognition. *J Neural Transm*, 1763-2.
- Rizzi, L. a.-C. (2016). Cerebrospinal fluid inflammatory markers in amnesic mild cognitive impairment. *Geriatr Gerontol Int*.
- Robles, R. V. (2001). Versión mexicana del Inventario de Ansiedad de Beck: propiedades psicométricas. *Revista Mexicana de Psicología*, 211-218.
- Rodríguez, M. C. (2010). El cociente perímetro abdominal/estatura como índice antropométrico de riesgo cardiovascular y de diabetes. *Med Clin*, 386-91.
- Ruan, A. a. (2016). Adiponectin signaling and function in insulin target tissues. *Journal of Molecular Cell Biology*, 101-109.
- Ryu, J. G. (2014). APPL1 potentiates insulin sensitivity by facilitating the binding of IRS1/2 to the insulin receptor. *Cell Rep*, 1227-1238.

- Sabia, S. K.-M. (2009). Body mass index over the adult life course and cognition in late midlife: the Whitehall II Cohort study. *American Journal of Clinical Nutrition*, 601-607.
- Salazar, J. G. (2012). La calidad de vida en adultos con diabetes mellitus tipo 2 en centros de salud de Guadalajara, Jalisco (México). *Salud Uninorte*, 264-275.
- Salinas-Contreras, R. H.-U.-C.-O. (2013). Diabetes mellitus y su asociación con demencia y deterioro cognitivo leve en adultos mayores mexicanos de población urbana y rural. *Arch Neurocién*, 1-7.
- Salud, O. M. (2016).
- Sapolsky, R. K. (1986). The neuroendocrinology of stress and aging: the glucocorticoid cascade hypothesis. *Endocrine Reviews*, 284-301.
- Seliger, S. e. (2004). Moderate renal impairment and risk of dementia among older adults: the Cardiovascular Health Cognition Study. *J. Am. Soc. Nephrol.*, 1904-1911.
- Sharma, K. (2009). The link between obesity and albuminuria: adiponectin and podocyte dysfunction. *Kidney Int*, 145-148.
- Shields, G. K. (2016). Better cognitive control of emotional information is associated with reduced pro-inflammatory cytokine reactivity to emotional stress. *Stress*, 63-68.
- Shyangdan, D. R. (2011). Glucagon-like peptide analogues for type 2 diabetes mellitus. *Cochrane Database Syst Rev*, CD006423.
- Singh, M. S.-A. (1999). Estrogen-induced activation of mitogen-activated protein kinase in cerebral cortical explants: convergence of estrogen and neurotrophin signaling pathways. *J Neurosci*, 1179-88.

- Song, J. K. (2015). Adiponectin receptor-mediated signaling ameliorates cerebral cell damage and regulates the neurogenesis of neuronal stem cells at high glucose concentrations: an in vivo and in vitro study. *Cell Death and Disease*.
- Strachan, M. D. (1997). Is type II Diabetes associated with an increased risk of cognitive dysfunction? A critical review of published studies. . *Diabetes Care*, 438-445.
- Tanabe, H. F.-I. (2015). Crystal structures of the human adiponectin receptors. *Nature*, 312-316.
- Triana, M. C. (2010). Glibenclamida y lipoproteínas modificadas en diabéticos tipo 2 con macroangiopatía. *Revista Cubana de Angiología y Cirugía Vascular*, 76-88.
- Tseng, C. C. (2010). Optimal anthropometric factor cutoffs for hyperglycemia, hypertension and dyslipidemia for Taiwanese population. *Atherosclerosis*, 585-9.
- Turer, A. a. (2012). Adiponectin: mechanistic insights and clinical implications. *Diabetologia*, 2319-2326.
- Umegaki, H. K. (2011). Factors associated with cognitive decline in elderly diabetics. *Dement Geriatr Cogn Disord*, 1-9.
- Une, K. T. (2011). Adiponectin in plasma and cerebrospinal fluid in MCI and Alzheimer's disease. *European Journal of Neurology*, 1006-1009.
- Van den Berg, E. R. (2010). A 4 year follow-up study of cognitive functioning in patients with type 2 diabetes mellitus . *Diabetologia*, 58-65.
- Vasilakou, D. K. (2003). Sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors for type 2 diabetes. A systematic review and metanalysis. *Ann Intern Med*, 262-74.

- Vivar, C. P. (2016). Running rewires the neuronal network of adult-born dentate granule cells. *Neuroimage*, 29-41.
- Wantanabe, K. W. (2014). Cerebro-renal interactions: impact of uremic toxins on cognitive function. *Neurotoxicology*, 184-193.
- Willeite, A. B. (2015). Association of insulin resistance with cerebral glucose uptake in late middle-aged adults risk for Alzheimer disease. *JAMA Neurol*, 1013-1020.
- Yau, S. G.-M. (2014). Physical exercise-induced adult neurogenesis: a good strategy to prevent cognitive decline in neurodegenerative diseases? *BioMed. Res. Int.*
- Yau, S. L. (2014). Physical exercise-induced hippocampal neurogenesis and antidepressant effects are mediated by the adipocyte hormone adiponectin. *Proc. Natl. Acad. Sci.*, 15810-15815.
- Yoshitake, T. K. (1995). Incidence and risk factors of vascular dementia and Alzheimer's disease in a defined elderly Japanese population: the Hisayama study. *Neurology*, 1161-1168.
- Zhang, D. G. (2011). Adiponectin stimulates proliferation of adult hippocampal neural stem/progenitor cells through activation of p38 mitogen-activated protein kinase (p38MAPK)/glycogen synthase kinase 3 $\beta$  (GSK-3 $\beta$ )/ $\beta$ -catenin signaling cascade. *J. Biol. Chem.*, 44913-44920.
- Zheng, C. Z. (2016). The dual roles of cytokines in Alzheimer's disease: update on interleukines, TNF- $\alpha$ , TGF- $\beta$  and IFN- $\gamma$ . *Translational Neurodegeneration*.

## 10. ANEXOS

### ANEXO 1



La Facultad de Medicina de la UAQ, busca voluntarios para participar en el proyecto de investigación sobre Deterioro cognitivo en pacientes con Diabetes Mellitus tipo 2 y su asociación con biomarcadores en sangre.

#### REQUISITOS:

- Tener de 40 años en adelante.
- Contar con diagnóstico de diabetes mellitus tipo 2.

#### BENEFICIOS (sin costo):

- ⇒ Evaluación de bioquímica sanguínea.
- ⇒ Valoración de composición corporal.
- ⇒ Evaluación del estado cognitivo e interpretación.
- ⇒ Orientación nutricional.



#### INFORMES

LN. Angélica Rivera. Correo: [angelicary20@gmail.com](mailto:angelicary20@gmail.com) Cel. 4611516651  
Responsable: Dra. Adriana Jheny Rodríguez Méndez. Tel. 1921200 ext. 62540 (10am-12pm)  
Dra. Susana Lilia Gallardo Vidal. [susana.gallardo@imss.gob.mx](mailto:susana.gallardo@imss.gob.mx)

## ANEXO 2

### CRITERIOS PARA PARTICIPAR EN EL PROYECTO

Nombre: \_\_\_\_\_ Fecha: \_\_\_\_\_

1. ¿Cuánto tiempo tiene de diagnóstico de diabetes? \_\_\_\_\_
2. ¿Tiene más de 40 años? Sí \_\_\_\_\_ No \_\_\_\_\_

Si es de sexo femenino conteste las siguientes preguntas, sino pase a la pregunta 3.

- Se encuentra en período de embarazo o lactancia Sí \_\_\_\_\_ No \_\_\_\_\_
  - Está bajo algún tratamiento de reemplazo hormonal (estrógenos, progesterona) Sí \_\_\_\_\_ No \_\_\_\_\_ Toma algún tipo de anticonceptivo Sí \_\_\_\_\_ No \_\_\_\_\_
3. ¿Ha recibido el trasplante de algún órgano o tejido? Sí \_\_\_\_\_ No \_\_\_\_\_
  4. ¿Padece alguna de estas enfermedades?  
Esclerosis múltiple \_\_\_\_\_  
Lupus \_\_\_\_\_  
Hipotiroidismo o hipertiroidismo \_\_\_\_\_  
Esquizofrenia \_\_\_\_\_
  5. ¿Tiene problemas visuales o auditivos que interfieran con sus actividades cotidianas? Sí \_\_\_\_\_ No \_\_\_\_\_
  6. ¿Ha sufrido un accidente grave o ha recibido un golpe fuerte en la cabeza recientemente? Sí \_\_\_\_\_ No \_\_\_\_\_ Cuando \_\_\_\_\_

Al momento de la toma de muestra sanguínea es necesario que no se encuentre enfermo o esté tomando medicamentos como antihistamínicos, antiinflamatorios o antibióticos ya que interferirían en sus resultados, se reagentaría mejor la toma de muestra.

### ¿LE GUSTARÍA PARTICIPAR EN EL PROYECTO?

## ANEXO 3

### **CONSENTIMIENTO INFORMADO PARA PARTICIPAR EN ESTUDIO DE INVESTIGACIÓN MÉDICA.**

Título del estudio: **Deterioro cognitivo en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 y su asociación con niveles de IL-1 $\beta$  y adiponectina.**

#### **OBJETIVO.**

Evaluar si existe asociación entre el deterioro cognitivo y los niveles de IL-1 $\beta$  y adiponectina en pacientes con DM2.

#### **PROCEDIMIENTO.**

1. Se realizará la invitación a pacientes con DM2 a través de folletos informativos.
2. Con los pacientes reunidos se les hará la invitación a participar a la investigación a través de pláticas informativas en la Facultad de Medicina de la Universidad Autónoma de Querétaro.
3. Concluidas las pláticas se entregará el consentimiento informado a los pacientes interesados en participar, en el cual se explicaran los procedimientos a realizar, los riesgos, posibles molestias o incomodidades en la toma de muestra y los beneficios del estudio. Una vez firmado, se establecerán las citas para la recolección de muestras y evaluación de los pacientes.
3. Se establecerán citas en distintas fechas en los mismo horarios, donde al paciente se le realizará una historia clínica en complemento a la de su médico y la evaluación de deterioro cognitivo aplicando la clinimetría MoCA y MMSE.
4. Se realizará la obtención de muestras de sangre del paciente por punción venosa en la parte interna del codo.
5. Se realizará una evaluación de la composición corporal (Estatura y bioimpedancia).

6. Se indicará una fecha estimada para la entrega de resultados.

**RIESGOS:** Dentro de los procedimientos la única parte donde se pueden presentar molestias es en la toma de la muestra sanguínea, que a pesar de ser una técnica poco invasiva, se puede llegar a presentar dolor al momento de la punción, desmayo, palidez, debilidad, mareos y en ocasiones hematomas que desaparecen a los pocos días.

**RESULTADOS:** A cada paciente se le otorgará un informe sobre los resultados de los procedimientos, incluyendo su composición corporal, control glucémico, los resultados de la evaluación cognitiva, los niveles de IL-1 $\beta$  y adiponectina y su relación con su estado cognitivo, así como recomendaciones nutricionales para mejora de su estado glucémico.

**BENEFICIOS:** Se realizarán estudios de composición corporal, química sanguínea de 8 elementos y evaluación cognitiva sin costo alguno para el paciente. Los resultados de las pruebas se proporcionarán a los pacientes para que puedan consultar con su médico de cabecera alguna duda adicional que tengan. Las evaluaciones ayudarán a conocer su control glucémico y estado inflamatorio del paciente, permitiéndole recibir orientación nutricional, así como orientación de un especialista relacionado al estado cognitivo.

**CONFIDENCIALIDAD:** Únicamente los investigadores tendrán acceso a la información y resultados generados en este estudio. Los datos obtenidos serán publicados en revistas científicas, pero se presentarán como valores grupales para proteger la identidad de los participantes. Usted será identificado por un número y su nombre no será usado. Los datos se mantendrán en total confidencialidad.

**COSTOS/COMPENSACIONES:** Todos los gastos de análisis y evaluaciones a realizarse, serán pagados por el proyecto de investigación y usted a cambio recibirá información importante en relación a su salud.

**CUIDADO DE EMERGENCIA Y TRATAMIENTO POR DAÑO:** Si usted resulta dañado como resultado directo del estudio, recibirá sin costo el diagnóstico,

tratamiento médico adecuado. La Universidad Autónoma de Querétaro no le dará ninguna compensación por daño.

**DERECHO A NEGARSE O RETIRARSE:** Usted puede decidir NO participar sin consecuencias negativas. A su vez, puede cambiar de parecer y retirarse del proyecto aun cuando éste haya dado inicio. Si tiene alguna duda o pregunta relacionada con este estudio o piensa que quizás esté sufriendo algún daño al estar participando, contacte a los investigadores responsables en la Facultad de Medicina de la Universidad Autónoma de Querétaro, Clavel #200, Prados de la Capilla, Santiago de Querétaro. Tel. 192 12 00 Ext. 6235, en horario de 10:00am a 1:00pm, con la Dra. Adriana Jheny Rodríguez Méndez.

**CONSENTIMIENTO:** Su firma, indicará que decide participar voluntariamente en nuestro estudio, que ha leído esta información y que se le ha mencionado en qué consisten todos los procedimientos a realizarse en la plática informativa. Usted recibirá una copia de este consentimiento firmada, también se le dará una copia de los derechos que tiene al participar en este estudio y las obligaciones para presentarse adecuadamente a las evaluaciones.

No acepto participar \_\_\_\_\_

Si se desea participar:

\_\_\_\_\_

Firma del participante o representante legal

\_\_\_\_\_

Fecha

\_\_\_\_\_

Firma del investigador

## ANEXO 4

### HISTORIA CLÍNICA

FECHA: \_\_\_\_\_ FOLIO: \_\_\_\_\_

1. Ficha de identificación	
Nombre: _____	Edad: _____
Fecha de nacimiento: _____	Teléfono: _____
Nacionalidad: _____	Lugar de origen: _____
Ocupación: _____	Estado civil: _____
Nivel educativo: ___ No ___ Primaria ___ Secundaria ___ Preparatoria ___ Universidad ___ Posgrado	
Domicilio: _____	
Persona responsable: _____	
Sexo: ___ M ___ F    Correo electrónico: _____	

2. Valoración antropométrica	3. Antecedentes heredo-familiares
Peso: _____	Diabetes Mellitus 1 ___ 2 ___
Peso habitual: _____	Obesidad _____
Estatura: _____	Presión alta (HTA) _____
IMC: _____	Demencia _____
Circunferencia cintura: _____	Otras _____
Circunferencia cadera: _____	_____
Tensión arterial: _____	_____

4. Tiempo de diagnóstico		5. Tratamiento farmacológico con dosis	
Enfermedad	Años de diagnóstico	<b>Medicamentos</b>	<b>Dosis</b>
Diabetes mellitus		Sin tratamiento	
Obesidad		Metformina	
Hipertensión		Glibenclamida/Metformina	
		Glibenclamida/Metformina/Acarbosa	
		Insulina	
		Insulina/Metformina	
		Otros:	
		1. _____	
		2. _____	
		3. _____	
		4. _____	

	5. _____	
--	----------	--

6. Apego al tratamiento.		
¿Se olvida alguna vez de tomar el medicamento?	Sí	No
¿Toma la medicación a la hora indicada?	Sí	No
¿Cuándo se encuentra bien, deja alguna vez de tomar su medicación?	Sí	No
Si alguna vez se siente mal ¿Deja de tomar la medicación?	Sí	No

7. Comorbilidades asociadas.	
No tiene	Enfermedad articular
Hipercolesterolemia	Cardiopatía
Hipertrigliceridemia	Enfermedades de tracto gastrointestinal
Dislipidemia mixta	Enfermedad pulmonar
Enfermedad tiroidea	Otra:

8. Complicaciones.	
Macrovasculares	Microvasculares
Enfermedad cardiovascular	Retinopatía
Infarto	Nefropatía
HTA previa	Neuropatía
Hiperlipidemia	

9. Datos adicionales.	
Se ha sometido a alguna cirugía _____	¿De qué tipo? _____
Se ha sometido a algún trasplante de órganos _____	¿Qué órgano? _____
¿Está tomando medicamentos actualmente para algún tipo de infección? _____	
¿Cuáles? _____	
¿Actualmente se encuentra bajo un régimen alimenticio? _____ Duración _____	
Se apega a su plan de alimentación Si _____ No _____	
Actividad física a la semana _____ horas _____ días	
Promedio de libros al año que lee _____	

## ANEXO 5

### Inventario de Depresión de Beck.

En este cuestionario aparecen varios grupos de afirmaciones. Por favor, lea con atención cada una. A continuación, señale cuál de las afirmaciones de cada grupo describe mejor cómo se ha sentido durante esta última semana, incluido en el día de hoy. Si dentro de un mismo grupo, hay más de una afirmación que considere aplicable a su caso, márquela también. Asegúrese de leer todas las afirmaciones dentro de cada grupo antes de efectuar la elección, (se puntuará 0-1-2-3).

1) .

- No me siento triste
- Me siento triste.
- Me siento triste continuamente y no puedo dejar de estarlo.
- Me siento tan triste o tan desgraciado que no puedo soportarlo.

2) .

- No me siento especialmente desanimado respecto al futuro.
- Me siento desanimado respecto al futuro.
- Siento que no tengo que esperar nada.
- Siento que el futuro es desesperanzador y las cosas no mejorarán.

3) .

- No me siento fracasado.
- Creo que he fracasado más que la mayoría de las personas.
- Cuando miro hacia atrás, sólo veo fracaso tras fracaso.
- Me siento una persona totalmente fracasada.

## ANEXO 6

En el cuestionario hay una lista de síntomas comunes de la ansiedad. Lea cada uno de los ítems atentamente, e indique cuanto le ha afectado en la última semana incluyendo hoy:

### Inventario de Ansiedad de Beck (BAI)

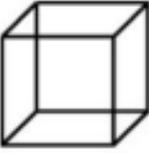
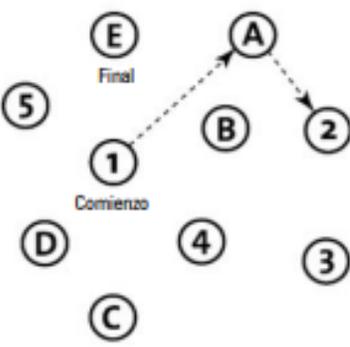
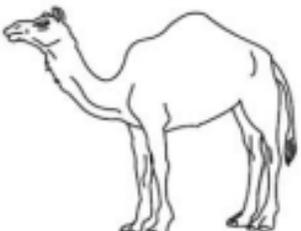
	En absoluto	Levemente	Moderadamente	Severamente
1 Torpe o entumecido.	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
2 Acalorado.	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
3 Con temblor en las piernas.	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
4 Incapaz de relajarse	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
5 Con temor a que ocurra lo peor.	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
6 Mareado, o que se le va la cabeza.	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
7 Con latidos del corazón fuertes y acelerados.	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
8 Inestable.	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
9 Atemorizado o asustado.	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
10 Nervioso.	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
	En absoluto	Levemente	Moderadamente	Severamente
11 Con sensación de bloqueo.	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
12 Con temblores en las manos.	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
13 Inquieto, inseguro.	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
14 Con miedo a perder el control.	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
15 Con sensación de ahogo.	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
16 Con temor a morir.	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
17 Con miedo.	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
18 Con problemas digestivos.	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
19 Con desvanecimientos.	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
20 Con rubor facial.	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
	En absoluto	Levemente	Moderadamente	Severamente
21 Con sudores, fríos o calientes.	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>

## ANEXO 7

### MONTREAL COGNITIVE ASSESSMENT (MOCA) (EVALUACIÓN COGNITIVA MONTREAL)

NOMBRE:  
Nivel de estudios:  
Sexo:

Fecha de nacimiento:  
FECHA:

<b>VISUOESPACIAL / EJECUTIVA</b>				Copiar el cubo		<b>Dibujar un reloj (Once y diez)</b> (3 puntos)		Puntos						
		[ ]		[ ]		[ ]      [ ]      [ ] Contorno      Números      Agujas		___/5						
<b>IDENTIFICACIÓN</b>														
						[ ]      [ ]      [ ]		___/3						
<b>MEMORIA</b>		Lea la lista de palabras, el paciente debe repetirlas. Haga dos intentos. Recuérdelas 5 minutos más tarde.		ROSTRO	SEDA	IGLESIA	CLAVEL	ROJO	Sin puntos					
		1er intento												
		2º intento												
<b>ATENCIÓN</b>		Lea la serie de números (1 número/seg.) El paciente debe repetirla. [ ] 2 1 8 5 4 El paciente debe repetirla a la inversa. [ ] 7 4 2						___/2						
		Lea la serie de letras. El paciente debe dar un golpecito con la mano cada vez que se diga la letra A. No se asignan puntos si ≥ 2 errores.		[ ] F B A C M N A A J K L B A F A K D E A A A J A M O F A A B				___/1						
		Restar de 7 en 7 empezando desde 100. [ ] 93      [ ] 86      [ ] 79      [ ] 72      [ ] 65 4 o 5 sustracciones correctas: 3 puntos, 2 o 3 correctas: 2 puntos, 1 correcta: 1 punto, 0 correctas: 0 puntos.						___/3						
<b>LENGUAJE</b>		Repetir: El gato se esconde bajo el sofá cuando los perros entran en la sala. [ ] Espero que él le entregue el mensaje una vez que ella se lo pida. [ ]						___/2						
		Fluidez del lenguaje. Decir el mayor número posible de palabras que comiencen por la letra "P" en 1 min. [ ] _____ (N ≥ 11 palabras)						___/1						
<b>ABSTRACCIÓN</b>		Similitud entre p. ej. manzana-naranja = fruta [ ]      tren-bicicleta [ ]      reloj-regla						___/2						
<b>RECUERDO DIFERIDO</b>		Debe acordarse de las palabras SIN PISTAS		ROSTRO	SEDA	IGLESIA	CLAVEL	ROJO	Puntos por recuerdos SIN PISTAS únicamente					
		[ ]		[ ]	[ ]	[ ]	[ ]	[ ]						
<b>Optativo</b>		Pista de categoría Pista elección múltiple												
<b>ORIENTACIÓN</b>		[ ]	Día del mes (fecha)	[ ]	Mes	[ ]	Año	[ ]	Día de la semana	[ ]	Lugar	[ ]	Localidad	___/6
		© Z. Nasreddine MD Versión 07 noviembre 2004 www.mocatest.org		Normal ≥ 26 / 30		<b>TOTAL</b>		___/30		Añadir 1 punto si tiene ≤ 12 años de estudios				

## ANEXO 8



Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición "Salvador Zubirán"  
**SERVICIO DE GERIATRÍA**  
Clínica de Cognición

### Examen Mínimo del Estado Mental de Folstein (MMSE)

1. ¿Qué fecha es hoy? (día, mes, año, día de la semana, estación). \_\_\_\_\_/5
2. ¿En dónde estamos? (hospital, piso, delegación, ciudad, país). \_\_\_\_\_/5
3. Repita estos 3 objetos: **MESA, LLAVE, LIBRO** (Uno c/segundo). \_\_\_\_\_/3
4. Reste 7 a 100 y al resultado vuélvale a restar 7 (93, 86, 79, 72, 65).  
Pare después de cinco respuestas.  
Deletree la palabra **MUNDO** al revés (O D N U M).  
Considere únicamente la mejor calificación de las 2 pruebas. \_\_\_\_\_/5
5. ¿Cuáles fueron los 3 objetos mencionados anteriormente? \_\_\_\_\_/3
6. Muestre una Pluma y un Reloj y pida que los identifique. \_\_\_\_\_/2
7. Repita la siguiente frase: "**NI SI ES, NI NO ES, NI PEROS**" \_\_\_\_\_/1
8. Cumpla la siguiente orden verbal (no se podrá repetir nuevamente):  
"*Tome esta hoja con su mano derecha, dóblela por la mitad y colóquela en el piso*" \_\_\_\_\_/3
9. Lea la siguiente frase y realice lo que en ella dice  
"**CIERRE LOS OJOS**" \_\_\_\_\_/1
10. Escriba una Frase, Enunciado u Oración con cualquier cosa  
que me quiera decir \_\_\_\_\_/1
11. Copie estos dibujos (Pentágonos cruzados) \_\_\_\_\_/1

TOTAL \_\_\_\_\_/30

FUENTE: Folstein MF, Folstein S, McHugh PR. Mini-Mental State: a practical method for grading the cognitive state of patients for the clinicians. J Psych Res 1975; 12: 189-198

## ANEXO 9

### MINI

#### MINI INTERNATIONAL NEUROPSYCHIATRIC INTERVIEW

Versión en Español 5.0.0  
DSM-IV

EE.UU.: D. Sheehan, J. Janavs, R. Baker, K. Harnett-Sheehan, E. Knapp, M. Sheehan  
University of South Florida, Tampa

FRANCIA: Y. Lecrubier, E. Weiller, T. Hergueta, P. Amorim, L. I. Bonora, J. P. Lépine  
Hôpital de la Salpêtrière, Paris

Versión en español:

L. Ferrando, J. Bobes, J. Gibert  
Instituto IAP – Madrid – España

M. Soto, O. Soto  
University of South Florida, Tampa  
Asesores de traducción: L. Franco-Alfonso, L. Franco

© Copyright 1992, 1994, 1998, 1999 Sheehan DV & Lecrubier Y.

Todos los derechos están reservados. Ninguna parte de este documento puede ser reproducida o transmitida en forma alguna, ni por cualquier medio electrónico o mecánico, incluyendo fotocopias y sistemas informáticos, sin previa autorización escrita de los autores. Investigadores y clínicos que trabajen en instituciones públicas o lugares no lucrativos (incluyendo universidades, hospitales no lucrativos e instituciones gubernamentales) pueden hacer copias del MINI para su uso personal.

MINI 5.0.0 (1 de enero de 2000)

## ANEXO 10

### CUESTIONARIO SOBRE CALIDAD DE VIDA DIABETES 39

La calidad de vida de las personas está afectada por muchas causas. Estas causas pueden incluir el estado de salud, la oportunidad para vacacionar o divertirse, los amigos, la familia o el trabajo. El siguiente cuestionario se diseñó para ayudar a conocer lo que afecta la calidad de vida en las personas con diabetes.

Las siguientes preguntas se relacionan con el grado de afectación que la diabetes le ocasionó en su calidad de vida *durante el último mes*. Se le agradecerá que lea cuidadosamente las siguientes preguntas y conteste colocando una cruz (X) en el cuadro del número que refleje mejor el grado de afectación en su vida respecto a cada una de las preguntas señaladas, tomando en cuenta que el número 1 indica falta de afectación y, al avanzar la numeración, aumenta el grado de afectación en forma progresiva hasta llegar al máximo, que es el número 7, que indica afectación extrema. Si tiene alguna duda, con gusto se le prestará ayuda.

Se le suplica responder todas las preguntas.

*Durante el último mes, ¿en qué medida se vio afectada la calidad de su vida por las siguientes causas?*

1. El horario de los medicamentos para su diabetes

Nada afectada en absoluto 

1	2	3	4	5	6	7
---	---	---	---	---	---	---

 Sumamente afectada

2. Preocupaciones por problemas económicos

Nada afectada en absoluto 

1	2	3	4	5	6	7
---	---	---	---	---	---	---

 Sumamente afectada

3. Limitación en su nivel de energía

Nada afectada en absoluto 

1	2	3	4	5	6	7
---	---	---	---	---	---	---

 Sumamente afectada

4. Seguir el plan indicado por su médico para el tratamiento de la diabetes

Nada afectada en absoluto 

1	2	3	4	5	6	7
---	---	---	---	---	---	---

 Sumamente afectada

5. No comer ciertos alimentos para poder controlar su diabetes

Nada afectada en absoluto 

1	2	3	4	5	6	7
---	---	---	---	---	---	---

 Sumamente afectada

6. Estar preocupado(a) por su futuro

Nada afectada en absoluto 

1	2	3	4	5	6	7
---	---	---	---	---	---	---

 Sumamente afectada

7. Otros problemas de salud aparte de la diabetes

Nada afectada en absoluto 

1	2	3	4	5	6	7
---	---	---	---	---	---	---

 Sumamente afectada

8. Tensiones o presiones en su vida

Nada afectada en absoluto 

1	2	3	4	5	6	7
---	---	---	---	---	---	---

 Sumamente afectada

9. Sensación de debilidad

Nada afectada en absoluto 

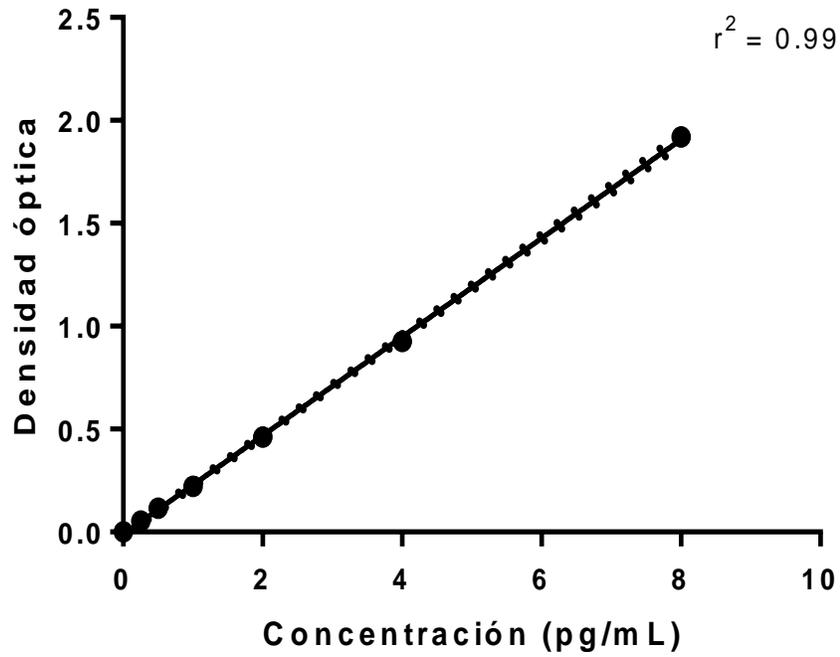
1	2	3	4	5	6	7
---	---	---	---	---	---	---

 Sumamente afectada

10. Preocupaciones por la diabetes en su familia

## ANEXO 11

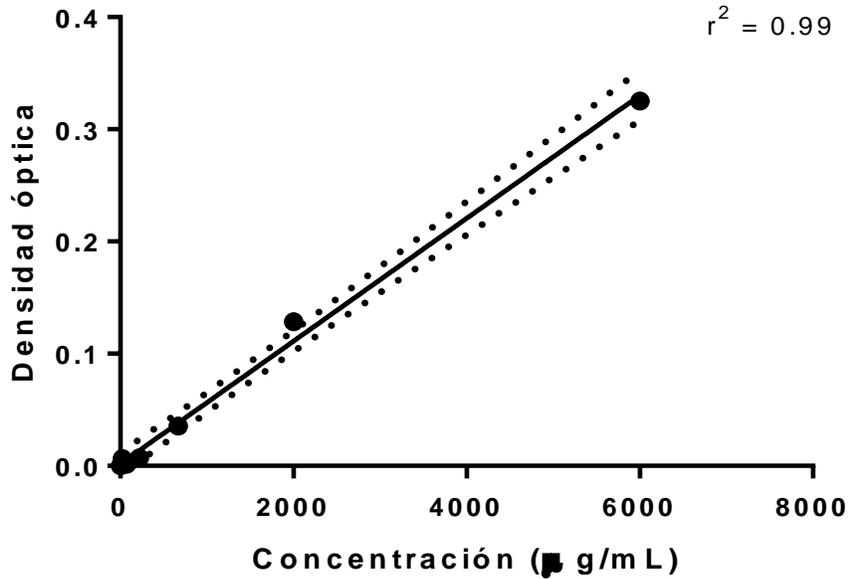
### IL-1 $\beta$



Concentración pg/ml	Media DO	DE
0	0.1317	0.0205
0.25	0.1847	0.0287
0.5	0.2477	0.0467
1	0.3530	0.0587
2	0.5937	0.0664
4	1.0587	0.1374
8	2.0507	0.3834

## ANEXO 12

### Adiponectina

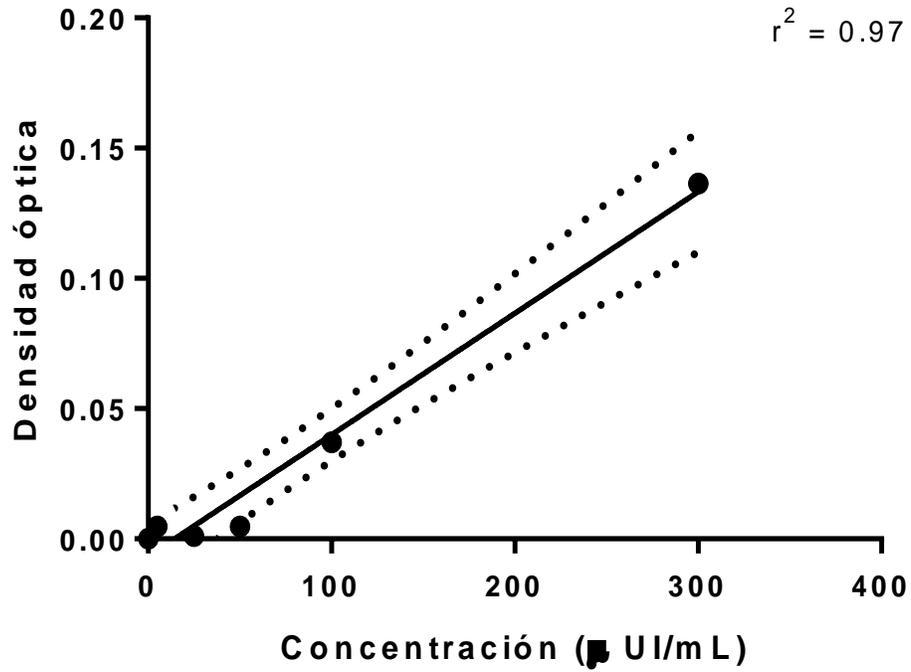


Concentración pg/ml	Media DO	DE
0	0.0715	0.0035
24.69	0.0780	0.0042
74.07	0.0730	0.0014
222.2	0.0785	0.0064
666.7	0.1070	0.0099
2000	0.2000	0.0368
6000	0.3965	0.0884

\*Se hizo corrección por factor de dilución y las concentraciones se convirtieron a µg/ml

## ANEXO 13

### Insulina



Concentración µUI/ml	Media DO	DE
0	0.0723	0.0029
5	0.0770	0.0035
25	0.0733	0.0012
50	0.0770	0.0052
100	0.1093	0.0081
300	0.2087	0.0300