



**UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE QUERÉTARO**

**FACULTAD DE MEDICINA**

**TESIS**

**EVALUACIÓN DEL EFECTO DE PIROFOSFATO DE TIAMINA EN LA FUNCIÓN  
COGNITIVA Y VELOCIDAD DE CONDUCCIÓN NERVIOSA EN PACIENTES  
CON DIABETES MELLITUS TIPO 2 QUE PRESENTAN DETERIORO  
COGNITIVO LEVE Y POLINEUROPATÍA**

**QUE COMO PARTE DE LOS REQUISITOS PARA OBTENER EL GRADO DE  
MAESTRO EN CIENCIAS EN NEUROMETABOLISMO**

**PRESENTA:**

**L.M. GERARDO FABIÁN GONZÁLEZ QUEMADA**

**DIRIGIDO POR:**

**DR. HEBERT LUIS HERNÁNDEZ MONTIEL**

**SANTIAGO DE QUERÉTARO, MÉXICO**

**OCTUBRE 2020**



**Universidad Autónoma de Querétaro**

Facultad de Medicina

Maestría en Ciencias en Neurometabolismo

Evaluación del efecto de pirofosfato de tiamina en la función cognitiva y velocidad de conducción nerviosa en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 que presentan deterioro cognitivo leve y polineuropatía

**Tesis**

Que como parte de los requisitos para obtener el Grado de:

**Maestro en Ciencias en Neurometabolismo**

Presenta:

**L.M. Gerardo Fabián González Quemada**

Dirigido por:

**Dr. Hebert Luis Hernández Montiel**

Dr. Hebert Luis Hernández Montiel

Presidente

Dr. Nicolás Camacho Calderón

Secretario

Dr. Pablo García Solís

Vocal

Dra. Ana Gabriela Hernández Puga

Suplente

Dra. Ana Alicia Sánchez Tusie

Suplente

\_\_\_\_\_  
Dra. Guadalupe Zaldívar Lelo de Larrea  
Directora de la Facultad de Medicina

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

SANTIAGO DE QUERÉTARO, MÉXICO

OCTUBRE 2020

## RESUMEN

El deterioro cognitivo leve (DCL) y la polineuropatía diabética (PND) son complicaciones crónicas de la Diabetes Mellitus tipo 2 (DM2), viéndose afectadas la memoria y la sensibilidad de miembros inferiores, respectivamente. Los factores etiopatogénicos más sobresalientes son la hiperglucemia, la resistencia a la insulina (RI) y el aumento de radicales libres. Factores que en conjunto, comprometen el aporte de glucosa a la neocorteza e hipocampo, así como el aumento del daño por estrés oxidativo a la vaina de mielina de nervios periféricos. Por otro lado, se han reportado niveles disminuidos de pirofosfato de tiamina (PPT) en pacientes con DM2, relacionándose dicha deficiencia con las alteraciones antes descritas. Por lo tanto, la propuesta de este trabajo es que a través del PPT se promueva una adecuada señalización de la insulina y un metabolismo adecuado de glucosa al tejido cerebral, así como un decremento del estrés oxidativo a nervios periféricos. **Materiales y métodos:** Ensayo clínico aleatorizado, doble ciego, controlado, realizado a pacientes con MD2 con menos de 10 años de evolución y presencia de DCL y PND. Se estudiaron un total de 50 pacientes, mismos que acudieron al Laboratorio de Neurobiología y Bioingeniería Celular, realizándoles extracción sanguínea para determinar niveles séricos de glucosa en ayuno, hemoglobina glucosilada, pruebas clinimétricas y estudios de conducción nerviosa en miembros inferiores. El análisis de resultados se realizó mediante estadística descriptiva con el programa SPSS. **Resultados:** Después de 12 semanas de tratamiento con PPT se reportaron los siguientes hallazgos: En la prueba de MoCA se encontró una diferencia significativa en el grupo PPT ( $p=0.000^{**}$ ), en este mismo grupo los dominios cognitivos con diferencias significativas fueron construcción visuoespacial ( $p=0.000^{**}$ ), atención ( $p=0.044^{*}$ ) y memoria ( $p=0.000^{**}$ ). En la velocidad de conducción nerviosa el grupo PPT mejoró en la evaluación del nervio peroneo tanto derecho ( $p=0.006^{**}$ ), ( $p=0.037^{*}$ ) como izquierdo. El nervio sural del mismo grupo mostró mejoría sólo en el lado derecho ( $p=0.000^{**}$ ). **Conclusiones:** Los pacientes que recibieron la terapia con PPT mejoraron significativamente su cognición en función de la prueba MoCA, así como su velocidad de conducción nerviosa especialmente en nervios motores.

## SUMMARY

Mild cognitive impairment (MCI) and diabetic polyneuropathy (PND) are chronic complications of Type 2 Diabetes Mellitus (T2DM), affecting memory and lower limb sensitivity, respectively. The most outstanding etiopathogenic factors are hyperglycemia, insulin resistance, and increased free radicals. Factors that, together, compromise the supply of glucose to the neocortex and hippocampus, as well as the increase in oxidative stress damage to the myelin sheath of peripheral nerves. On the other hand, decreased levels of thiamine pyrophosphate (PPT) have been reported in patients with T2DM, this deficiency being related to the alterations described above. Therefore, the proposal of this work is that through the PPT an adequate signaling of insulin and an adequate metabolism of glucose to brain tissue is promoted, as well as a decrease in oxidative stress to peripheral nerves. **Materials and methods:** Randomized, double-blind, controlled clinical trial, performed in patients with T2DM with less than 10 years of evolution and presence of MCI and PND. A total of 50 patients were studied, who attended the Laboratory of Neurobiology and Cellular Bioengineering, carrying out blood extraction to determine serum levels of fasting glucose, glycated hemoglobin, clinimetric tests and nerve conduction studies in lower limbs. The analysis of results was carried out by means of descriptive statistics using the SPSS program. **Results:** After 12 weeks of treatment with PPT the following findings were reported: In the MoCA test, a significant difference was found in the PPT group ( $p = 0.000$  \*\*), in this same group the cognitive domains with significant differences were construction visuospatial ( $p = 0.000$  \*\*), attention ( $p = 0.044$  \*) and memory ( $p = 0.000$  \*\*). In nerve conduction velocity, the PPT group improved in the evaluation of the peroneal nerve, both right ( $p = 0.006$  \*\*), ( $p = 0.037$  \*) and left. The sural nerve of the same group showed improvement only on the right side ( $p = 0.000$  \*\*). **Conclusions:** Patients who received PPT therapy significantly improved their cognition measured by MoCA test, as well as their nerve conduction speed, especially in the motor nerve.

## DEDICATORIAS

*A Dios por permitirme despertar día a día a cumplir mis metas y sobre todo por haberme brindado esa chispa de curiosidad.*

*A mi madre, hermanas y mi tía Ause por ser la motivación para seguir adelante y alentarme a seguir mis sueños.*

*A mi novia Jackie, por todo el apoyo y cariño con el que acompañó este camino y a su paciencia para escucharme hablar siempre del cerebro.*

*A Dante y a Kush por ser mi segura alegría eterna.*

“Mi cerebro es solo un receptor, en el Universo hay un núcleo del cual obtenemos conocimiento, fuerza e inspiración”

Nikola Tesla

## AGRADECIMIENTOS

A la Universidad Autónoma de Querétaro, a la Facultad de Medicina y al personal de la Clínica del Sistema Nervioso, en especial a mi tutor el Dr. Hebert Luis Hernández Montiel por permitirme haber entrado a su laboratorio y motivarme a estudiar una de las asociaciones (Diabetes tipo 3) con mayor futuro en el área de las neurociencias y que no sabía llegara a apasionarme tanto, así como al Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología (CONACYT), gracias a los cuales fue posible la realización de mis estudios de maestría.

A la Dra. Ana Gabriela Hernández Puga por su seguimiento y apego a mi avance a través de las tutorías.

Al Dr. Nicolás Camacho Calderón por sus aportes y orientación así como por el especial interés puesto sobre mi proyecto.

Al Dr. Julián Valeriano Reyes López por su ávida enseñanza en la estadística.

A la Facultad de Química por su valioso apoyo para las mediciones séricas, en especial al staff del laboratorio de análisis clínicos por su paciencia y profesionalismo.

A Isabel, Edgar y Dany por su valiosa iniciativa para la captación de los pacientes.

A la UNAM campus Juriquilla y en especial a la Dra. Sofía Yolanda Díaz Miranda por haberme permitido asistir al curso elemental del hipocampo, ya que gracias a esta actividad de movilidad académica amplíé mi visión acerca neurociencias al estar en contacto con académicos y compañeros expertos en una de las estructuras que más me causa fascinación.

A mis compañeros de maestría por su promover un ambiente competitivo que permitió el desarrollo de mis habilidades para el estudio.

Al Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología CONACYT por auspiciar mi proyecto a través de la asignación de beca número 929253.

## TABLA DE CONTENIDO

<b>1. INTRODUCCIÓN</b>	<b>11</b>
<b>2. MARCO TEÓRICO</b>	<b>12</b>
2.1. Diabetes Mellitus tipo 2 en enfermedades neurodegenerativas	10
2.1.1. Etiopatogenia de la DM2	13
2.1.1.1. Obesidad y expresión de adipocinas	14
2.1.1.2. Dislipidemia	15
2.1.1.3. Hipertensión arterial sistémica	15
2.1.1.4. Intolerancia a la glucosa en ayuno	15
2.1.1.5. Insulina y resistencia a la insulina	15
2.2. Cognición: Funcionamiento y anatomía	18
2.2.1. Hipocampo y memoria	18
2.2.2. DCL y DM2	20
2.3. Diabetes tipo 3	23
2.4. Terapias emergentes	24
2.4.1. Tratamiento médico clásico	24
2.4.2. Estilo de vida y alimentación	25
2.4.3. Agentes antioxidantes	26
2.5. Pirofosfato de tiamina	27
2.5.1. Funciones	27
2.5.2. Metabolismo	28
2.5.3. Necesidades dietéticas	28
2.5.4. Requerimientos especiales	28

2.6. Deficiencia de tiamina	29
2.7. Resultados previos del laboratorio de la Clínica del Sistema Nervioso	33
2.8. Propuesta terapéutica	35
<b>3. OBJETIVOS</b>	
3.1. Objetivo general	36
3.2. Objetivos generales	36
<b>4. HIPÓTESIS</b>	<b>36</b>
<b>5. METODOLOGÍA</b>	<b>36</b>
5.1. Diseño del estudio	36
5.2. Selección de la población de estudio	37
5.3. Aleatorización de pacientes	37
5.4. Tamaño de la muestra	37
5.5. Mediciones y análisis	38
5.5.1. Determinaciones séricas	38
5.5.2. Aplicación de prueba de MoCA	38
5.5.3. Aplicación inventario de depresión de Beck	38
5.5.4. Estudios de neuroconducción	39
5.6. Aplicación de pirofosfato de tiamina	40
5.7. Análisis estadístico	40
5.8. Bioética	41
<b>6. RESULTADOS</b>	<b>42</b>
6.1. Población de estudio	42
6.2. Prueba de MoCA	43

6.2.1. Resultados generales	43
6.2.2. Resultados por dominio	45
6.3. Inventario de depresión de Beck	53
6.4. Velocidad de conducción nerviosa	54
6.4.1. Nervio sural (NS)	54
6.4.2. Nervio peroneo (NP)	57
6.5. Hemoglobina glucosilada	60
6.6. Hemoglobina	61
<b>7. DISCUSIÓN</b>	<b>62</b>
<b>8. CONCLUSIÓN</b>	<b>65</b>
<b>9. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS</b>	<b>66</b>
<b>10. ANEXOS</b>	<b>72</b>
10.1. Abreviaturas	72
10.2. Prueba de MoCA	73
10.3. Consentimiento informado	74
10.4. Carta de aprobación Comité Bioética	75
10.5. Carta aceptación por departamento de posgrado	76
10.6. Movilidad académica UNAM Juriquilla	77
10.7. Divulgación de la ciencia	78
10.8. Convocatoria a la población	79
<b>Índice de tablas</b>	
Tabla 1. Propuesta terapéutica .....	35
Tabla 2. Características de los grupos .....	42

Tabla 3. Resultados por dominios cognitivos .....	45
Tabla 4. Valores de referencia de inventario Beck.....	53
Tabla 5. Cambios electrofisiológicos nervio sural.....	54
Tabla 6. Cambios electrofisiológicos nervio peroneo.....	57

### Índice de gráficas

Gráfica 1. Resultados MoCA previos .....	43
Gráfica 1. Resultados MoCA posteriores.....	44
Gráfica 3. Visuoespacial .....	46
Gráfica 4 Nominación.....	47
Gráfica 5. Atención.....	48
Gráfica 6. Lenguaje .....	49
Gráfica 7. Razonamiento abstracto.....	50
Gráfica 8. Memoria.....	51
Gráfica 9. Orientación.....	52
Gráfica 10. Inventario de Beck.....	53
Gráfica 11. Nervio sural derecho .....	55
Gráfica 12. Nervio sural izquierdo .....	56
Gráfica 13 Nervio peroneo derecho. ....	58
Gráfica 14 Nervio peroneo izquierdo.....	59
Gráfica 15 Hb A1c.....	60
Gráfica 16. Hb .....	61

## INTRODUCCIÓN

En México, la Diabetes Mellitus tipo 2 (DM2) constituye la primera causa de mortalidad en adultos mayores, su fisiopatología centrada en la resistencia a la insulina (RI) periférica, se asocia además con padecimientos neurodegenerativos, donde se ha evidenciado la presencia de RI en el sistema nervioso central. Esta RI ha sido ampliamente documentada en pacientes con Enfermedad de Alzheimer (EA), por lo que es posible la existencia de un vínculo de riesgo fisiopatológico entre los pacientes con DM2 y aquellos que posteriormente, desarrollarían EA. Debido al comportamiento epidemiológico de la DM2 en México, el costo para los servicios de salud es cada vez mayor.

Por otro lado, la presencia de deterioro cognitivo leve (DCL) en la que se encuentra alterada la función mental superior de la memoria, puede identificar a pacientes con riesgo de desarrollar EA, en los que podrían aplicarse terapias de neurohabilitación de forma temprana, tratando de disminuir la progresión y desarrollo del padecimiento. La evidencia científica actual ubica como factor de riesgo para EA, la presencia de DM2, por lo que la presencia de DCL en estos pacientes diabéticos supondría un riesgo directo hacia el posible desarrollo de EA.

Los antecedentes publicados por nuestro laboratorio, mostraron que el tratamiento con pirofosfato de tiamina (PPT), es capaz de inducir un aumento de los niveles de enzimas antioxidantes endógenas en un modelo murino de envejecimiento (Hernández-Montiel y col., 2014) y mejora la velocidad de conducción nerviosa en pacientes con polineuropatía diabética (Valdovinos, 2017), sobre todo en pacientes con menos de 10 años de diagnóstico de la DM2. Esta evidencia, nos permite suponer la posibilidad de que el tratamiento con la forma activa de la tiamina, el PPT, pudiera mejorar el rendimiento cognitivo de pacientes con DM2 y DCL.

El síndrome metabólico (SM) es uno de los principales problemas de salud pública, tanto por el amplio espectro de alteraciones metabólicas, incapacidad funcional que conlleva su cronicidad. En los últimos años, se le ha relacionado con procesos metabólicos que afectan la homeostasis del sistema nervioso central.

El presente trabajo se centra en el papel de la RI, la obesidad y la DM2 como factores que influyen directamente en el metabolismo neuronal, siendo el principal factor de riesgo para desarrollar la EA. A su vez, se estudió el posible efecto terapéutico del PPT. Este proyecto pretende determinar si la mejora de los procesos del metabolismo intermedio, motivados por el tratamiento con el PPT en pacientes diabéticos con DCL, es capaz de mejorar el rendimiento cognitivo.

En las últimas décadas, se ha investigado intensamente el efecto de múltiples suplementos vitamínicos por su efecto benéfico en los sistemas que combaten el estrés oxidativo, aunado a su bajo costo y baja toxicidad, son candidatos a ser una opción terapéutica eficaz y segura para el tratamiento coadyuvante de padecimientos crónico-degenerativos. Uno de estos compuestos lo constituye la forma activa de la tiamina, el PPT, que por su participación en diversos procesos metabólicos relacionados con la obtención de ATP y su importante participación en el metabolismo neuronal, se posiciona como un buen candidato para su estudio e implementación como modelo terapéutico. Además, diversos estudios han reportado una deficiencia de esta forma activa en pacientes con DM2.

## **2. MARCO TEÓRICO**

### **2.1 Diabetes Mellitus tipo 2**

La DM2 se caracteriza por hiperglucemia crónica inducida, disfunción de la célula beta pancreática, alteración en la secreción de insulina, resistencia a la insulina en los tejidos u órgano blanco y un aumento de la secreción hepática de glucosa. Es una enfermedad inflamatoria y progresiva que conduce a complicaciones agudas y crónicas, entre las cuales destacan la afectación microvascular (retinopatía, nefropatía y neuropatía). La aparición de las complicaciones se relaciona con el tiempo de evolución de la enfermedad así como el grado de control metabólico (Williams Textbook of Endocrinology, 11th ed).

En nuestro país, es la primer causa de mortalidad en edades comprendidas entre 45 a 64 años (Gutiérrez y col., 2006). La prevalencia de DM2 se ha incrementado

en los últimos años, con mayor aumento en la población femenina (ENSANUT, 2016).

El diagnóstico de DM2 se realiza por los siguientes métodos: Glucemia en ayuno de 8 horas igual o mayor a 126 mg/dl; Glucemia al azar mayor a 200 mg/dl, asociado a síntomas de hiperglucemia; Glucemia igual o mayor a 200 mg/dl medida dos horas posterior a la ingesta vía oral de glucosa anhidra; Hemoglobina glucosilada mayor o igual a 6.5%.

### **2.1.1 Etiopatogenia de la DM2: Síndrome metabólico y resistencia a la insulina**

Es un rubro muy importante, ya que la adecuada comprensión de los procesos que llevan al paciente a desarrollar DM2, conducirán a tomar las medidas correctas para evitar o mitigar el daño de esta enfermedad sobre la economía corporal.

El síndrome metabólico (SM) comprende un grupo de factores de riesgo para el desarrollo de diabetes. Se compone de dislipidemia, incremento de circunferencia abdominal, hipertensión arterial sistémica, RI e hiperglucemia. Sus componentes interactúan entre sí, condicionando un estado de inflamación endotelial, (relación estrecha con riesgo cardiovascular, por su potencial efecto aterogénico), además, produce un estado de toxicidad mitocondrial por activación de vías alternas anaerobias, aumentando los productos de estrés oxidativo y depósitos de los productos de glucosilación avanzada en órganos blanco. Para el desarrollo de dicho síndrome, participan fenómenos modificables por el paciente, tales como el estilo de vida (hábitos y conductas alimentarias, niveles de actividad física) y diversos factores genéticos.

Se han propuesto dos etiologías para el desarrollo del SM, la adiposidad abdominal y la RI.

### 2.1.1.1 Obesidad y expresión de adipocinas

El tejido adiposo es excepcional en cuanto a funcionalidad se refiere, ya que no solamente es un aislante térmico del cuerpo, también es un importante órgano endocrino con capacidad de liberar hormonas pro inflamatorias y anti inflamatorias dentro de un equilibrio homeostático. Cuando se rompe este equilibrio, por exceso de adiposidad, una elevada cantidad de hormonas pro-inflamatorias como interleucina 6 (IL-6) y el factor de necrosis tumoral alfa (TNF $\alpha$ ) se liberan al torrente sanguíneo, promoviendo vías inflamatorias que aumentan el estrés oxidativo y la hipoxia celular (Tripathi, 2011).

La adiposidad abdominal aumenta la cantidad de grasa visceral, especialmente en músculo e hígado y por ende, hay mayor liberación de ácidos grasos no esterificados a la circulación sistémica. Este tipo de obesidad se asocia con la aparición de RI. De igual manera, la obesidad aumenta la actividad local de macrófagos, resultando en la liberación de mediadores inflamatorios. Las citoquinas inflamatorias disminuyen la actividad del receptor de la insulina, por medio de la fosforilación en residuos de serina del sustrato del receptor, el cual es un tipo de activación errónea, por lo que disminuye la señalización de insulina en la célula objetivo (Ros-Pérez, 2011). Las que tienen mayor influencia son:

- Adiponectinas (disminuidas en personas con obesidad y diabetes, ejercen efecto anti-agregante plaquetario).
- Interleucina-6 y factor de necrosis tumoral alfa: Citocinas con efecto inflamatorio.
- Resistina: Disminuye la sensibilidad a la insulina.
- Leptina: Hormona supresora del apetito, su secreción es proporcional a la cantidad de tejido adiposo visceral.
- Angiotensinógeno: Participa en la patogenia de la hipertensión arterial sistémica.

### **2.1.1.2 Dislipidemia**

Su papel en el SM radica principalmente en el incremento de los niveles de triglicéridos y de colesterol de baja densidad (LDL) y decremento en los niveles de colesterol de alta densidad (HDL). Principalmente, el LDL se filtra en la pared endotelial, lo que contribuye a la formación de placas de ateroma.

### **2.1.1.3 Hipertensión arterial sistémica.**

Dicho componente interactúa con la obesidad para aumentar la reabsorción renal de sodio. De esta manera, la expansión del volumen intravascular resultante aumenta la liberación adipocitaria de angiotensinógeno y promueve la RI.

### **2.1.1.4 Intolerancia a la glucosa en ayuno**

La hiperglucemia predispone la aparición de prediabetes o diabetes, con cifras en ayuno (en mg/dl) de 100 a 125 y pos-prandial, 140 a 199, respectivamente.

### **2.1.1.5 Insulina y resistencia a la insulina**

La insulina es una hormona anabólica producida por la célula beta del páncreas, tiene múltiples funciones siendo la más notable la regulación del metabolismo de la glucosa y mantener su nivel en rangos homeostáticos, su principal estimulador es la ingesta de alimentos.

La principal función es regular la captación de glucosa por la célula blanco mediante la translocación de los transportadores de glucosa a la membrana plasmática, estimular la glucólisis, regular la expresión de genes, estímulos de crecimiento, proliferación y diferenciación celulares así como de la síntesis e inhibición de proteínas (Mendivil-Anaya 2009).

En el tejido cerebral la insulina ejerce los siguientes efectos:

- Agente neurotrófico: Promueve la proliferación, diferenciación y crecimiento de prolongaciones axonales.
- Factor protector: Protege de la apoptosis, toxicidad por proteína beta amiloide, disminuye el estrés oxidativo e isquemia.
- Agente modulador: Participa en la liberación de neurotransmisores al modular la entrada de calcio a la neurona.
- Efectos en la memoria y cognición: Al incrementar la expresión de los receptores de insulina en el hipocampo.

La resistencia a la insulina es la reducción de la acción de la insulina lo que aumenta su producción a manera de compensación. La RI puede abarcar cualquier etapa en la señalización de la insulina desde su producción hasta la unión con su receptor y para los cuales intervienen varios mecanismos.

El principal factor de riesgo para la diabetes es la RI. Se sabe que en el marco de DM2, hay una falta de sensibilidad a la insulina, principalmente en tejidos como hígado, músculo y cerebro. En este último, la hiperinsulinemia resultante ocasiona disfunción y alteración en la señalización normal de los receptores de la insulina, ocasionando a su vez, RI cerebral o también llamada "central" (RIC). Los procesos de RIC están vinculados a padecimientos neurodegenerativos como la EA. Principalmente, a un mecanismo de disfunción y alteración en la utilización cerebral de la glucosa, la cual se compromete y pone en marcha una cascada de efectos inflamatorios y degenerativos a nivel neuronal: Aumento de la producción de productos de glucosilación avanzada; disminución de plasticidad neuronal, debida a la disminución de la glucosa neuronal, con desestabilización de la membrana plasmática por disminución en la síntesis proteica; daño mitocondrial por producción excesiva de especies reactivas de oxígeno (ROS); depósitos de amilina, a través de uno de sus péptidos, el Beta A, el cual es capaz de aglomerarse en la sustancia gris e inducir apoptosis; daño a los microtúbulos a

través de la hiperfosforilación de la proteína Tau, esta proteína y su correcta expresión, mantiene el citoesqueleto neuronal; al haber expresión exagerada, la estructura se expresa de forma errónea, lo que conduce a un acúmulo excesivo de ésta y en última instancia, apoptosis (Unoki, Yamashigi, 2008).

Hasta ahora se han revisado los mecanismos, estructuras y vías moleculares en donde la obesidad y su espectro endocrino, así como la resistencia a la insulina, participan para la generación de DM2, ahora bien, traslademos estos mismos efectos a la neurona y glía y el resultado es que tenemos alteraciones en el proceso cognitivo que pueden abarcar desde un leve detrimento de la cognición hasta una etapa final e irreversible como lo es la EA. Dicha relación entre los procesos fisiopatológicos de resistencia a la insulina y demencia, se le ha llamado diabetes tipo 3, que como se describirá a continuación, es una serie de sucesos que abarca desde el origen metabólico propiciado por la DM2, pasando un período de transición llamado deterioro cognitivo leve y el cual es motivo de la siguiente sección hasta la demencia per se.

## **2.2. Cognición: Funcionamiento y estructuras relacionadas**

El proceso cognitivo está constituido por una serie de acciones mentales para la toma de decisiones, encaminadas a la adquisición de conocimiento e interacción con el medio ambiente, a través de la experiencia y los sentidos. Las funciones cognitivas se dividen de acuerdo a su nivel de abstracción en funciones cognitivas básicas y superiores. Dentro de las primeras se conjunta la atención, la memoria de trabajo, la memoria a largo plazo (episódica, semántica, autobiográfica, de procedimiento, implícita, prospectiva) y la percepción. Dentro de las funciones mentales superiores se encuentran el habla, el lenguaje, la toma de decisiones y el control ejecutivo. Estos procesos caracterizan el nivel de cognición de los humanos (Rubín y col., 2014).

### **2.2.1. El hipocampo como área especializada para la memoria**

El hipocampo es una estructura localizada en la parte medial del lóbulo temporal y tiene una alta actividad plástica al demostrarse ser un nicho neurogénico tanto en roedores como en humanos, específicamente en el giro dentado. Por otro lado, en esta estructura se lleva a cabo la potenciación a largo plazo, la cual se considera la base neurobiológica para la consolidación de la memoria a largo plazo, por medio del aprendizaje. También, participa como un modulador de la flexibilidad cognitiva, a la vez que constituye una estructura que regula la orientación y navegación espacial (Eichenbaum y col., 1999).

El hipocampo forma un circuito cognitivo con la neocorteza y el tálamo para el establecimiento de los procesos cognitivos de memoria y aprendizaje, por lo cual se requiere de una alta cantidad de energía dependiente de glucosa y oxígeno para la generación de ATP. El cerebro consume hasta un 20% de glucosa y hasta un 27% de oxígeno para su metabolismo. No obstante, nuestro circuito cognitivo puede llegar a consumir hasta el 44% de glucosa destinada para el cerebro, para

lo cual es imprescindible un mayor número de receptores de insulina para una mayor captación de glucosa.

El circuito de neurotransmisión del hipocampo lo comprende hasta en un 88% las sinapsis dependientes de glutamato, siendo este neurotransmisor el que más participación tiene en el proceso de consolidación de la memoria a largo plazo.

Por lo tanto, el hipocampo y sus circuitos de neurotransmisión son susceptibles tanto a la falta de glucosa como de oxígeno, que en el marco de la DM2, dichos elementos no estarán exentos de presentar fallas tanto a nivel anatómico como funcional, presentándose en las etapas más tempranas de la enfermedad como una menor velocidad en el procesamiento de la información, episodios de amnesia o incluso trastornos afectivos.

En presencia de DM2, este aporte se encuentra disminuido debido a que la RI produce un aumento de esta hormona en la circulación sanguínea y por un mecanismo de retroalimentación negativa, los receptores a la insulina en el cerebro tiendan a disminuir y de esta manera el aporte de glucosa a la neurona se vea disminuido. Esto da como consecuencia, que el hipocampo y la neocorteza mermen su función, produciéndose alteraciones en las funciones cognitivas, siendo la memoria la más afectada, elementos que en conjunto, entran en el cuadro de deterioro cognitivo leve.

## **2.2 Deterioro cognitivo leve en pacientes con DM2.**

El proceso de cognición está constituido por una serie de acciones mentales para la toma de decisiones, encaminadas a la adquisición de conocimiento e interacción con el medio ambiente, a través de la experiencia y los sentidos. Las funciones cognitivas se dividen de acuerdo a su nivel de abstracción en funciones cognitivas básicas y avanzadas. Dentro de las primeras, se conjunta la atención, la memoria de trabajo, la memoria a largo plazo (episódica, semántica, autobiográfica, de procedimiento, implícita, prospectiva) y la percepción. Dentro de las funciones mentales superiores se encuentran el lenguaje, la toma de decisiones y el control ejecutivo. Estos procesos caracterizan el nivel de cognición de los humanos.

El deterioro cognitivo leve (DCL), es la alteración en una o más de las funciones mentales superiores, sin afectación de su capacidad funcional, manteniendo un estado de independencia social y familiar (McDowd y col., 2000).

Se clasifica en deterioro amnésico y no amnésico, los cuales se subdividen de acuerdo al número de dominios o funciones afectadas. El deterioro más frecuente se centra en la vertiente amnésica, con afectación en múltiples dominios, memoria y aprendizaje (Quintes Steiner y col., 2017).

En los principales factores de riesgo para el DCL se encuentran la edad avanzada, el sexo femenino, bajo nivel educativo, enfermedades metabólicas tales como DM2, hipertensión arterial, obesidad, RI y los padecimientos cardiovasculares (Saedi y col., 2016). Así mismo, el padecer DCL, incrementa el riesgo de progresar a demencia, respecto a la población sana (Petersen y col., 2018).

Se ha reportado, que los pacientes con DM2 tienen mayor riesgo de padecer alteraciones cognitivas, derivadas de la RI periférica con repercusión en los receptores de insulina en áreas como el hipocampo, cuerpos mamilares y tálamo. Áreas donde se ha reportado neurogénesis, mediada principalmente por un aumento de la potenciación a largo plazo, mecanismo fundamental para la consolidación de la memoria a largo plazo (Cheng y col., 2012).

El dominio de la memoria tiene dos clasificaciones, a largo plazo y a corto plazo, ambas se encuentran afectadas en los pacientes descritos, de la memoria a corto plazo, la de trabajo es la que se afecta con mayor frecuencia.

El diagnóstico es fundamentalmente clínico, incluyendo una completa historia clínica, entrevistas a familiares y cuidadores y la aplicación de baterías de estudio psicológicas y de evaluación de la capacidad funcional. Para descartar una enfermedad orgánica se hace uso de técnicas de imagenología. No existe una prueba de detección concreta, sin embargo, se suele usar más de una prueba para aumentar la especificidad y sensibilidad de la detección. La prueba con mayor aplicabilidad en la práctica clínica es el examen mínimo del estado mental (MMSE) el cual encuadra las áreas de orientación en el tiempo y espacio, registro de palabras, recuerdo diferido, atención, cálculo, lenguaje y su comprensión y dibujo (Carpenter y col., 2011). Posteriormente, se recomienda utilizar la prueba del reloj, que inicialmente se utilizaba para detectar alteraciones a nivel del lóbulo parietal. Evalúa las siguientes funciones: Atención, memoria de trabajo, planificación, secuenciación, ejecución motora, comprensión del lenguaje, pensamiento abstracto y concentración (Latini y col., 2011).

Dado que el cerebro es un órgano sensible a la insulina, se determina que las alteraciones en la señalización de la insulina cerebral juegan un papel importante en el proceso de memoria y aprendizaje, funciones cognitivas con mayor afectación dentro del DCL y estadios tempranos de la demencia.

A nivel cognitivo, la RI en el tejido cerebral, tiene mayor repercusión en la corteza e hipocampo, por la cantidad de receptores a la insulina en estos sitios, en donde se llevan a cabo procesos de consolidación de la memoria y aprendizaje. Por lo cual, la insulina tiene un efecto positivo sobre la cognición y su déficit, supone una alteración a nivel de funciones cerebrales superiores.

La forma en la que la RI periférica causa alteración cerebral es por medio de un proceso llamado hipometabolismo de la glucosa cerebral, éste se determina por un estado de RI cerebral, por tanto, tenemos tanto RI periférica como neuronal, lo cual compromete la homeostasis dentro de los circuitos cerebrales.

En primer lugar, tenemos que la insulina periférica atraviesa la barrera hematoencefálica a través de receptores a la insulina en dicha barrera. Ya dentro del tejido cerebral, la insulina ejerce los siguientes efectos:

Agente neurotrófico: Promueve la proliferación, diferenciación y crecimiento de prolongaciones axonales.

Factor protector: Protege de la apoptosis, toxicidad por proteína beta amiloide, disminuye el estrés oxidativo e isquemia.

Agente modulador: Participa en la liberación de neurotransmisores al modular la entrada de calcio a la neurona.

Efectos en la memoria y cognición: Al incrementar la expresión de los receptores de insulina en el hipocampo.

La RI cerebral produce los siguientes efectos en sistema nervioso:

Disminuye los niveles de glucosa neuronales, aumenta la actividad de vías de inflamación y promueve la apoptosis. Se compromete por ende, la plasticidad cerebral e impide procesos normales de aprendizaje y memoria de trabajo. Dicha disminución ha podido correlacionarse mediante estudios de neuroimagen por resonancia magnética, con cambios neuroanatómicos como la disminución del volumen cerebral, atrofia cortical y aumento del volumen ventricular. Las zonas más afectadas son el lóbulo temporal, en particular el hipocampo. La relación clínica de estos hallazgos fueron alteraciones en la memoria inmediata, aprendizaje, velocidad de procesamiento de información (Calvo-Ochoa y col., 2016; Gonzalo-Muñoz y col., 2016).

### 2.3 Diabetes tipo 3

Es el término acuñado a la relación entre la resistencia a la insulina derivada de la Diabetes Mellitus tipo 2 y la disminución del aporte de insulina a la neurona, promoviendo un aumento del depósito del péptido beta amiloide, precipitando la formación de placas seniles con el posterior desarrollo de enfermedad de Alzheimer (De la Monte y col., 2008). Inicialmente, se propuso como una teoría, ya que ambas entidades comparten mecanismos patogénicos. Actualmente, ya está demostrada la relación entre ambas, concluyendo que la DM2 es un factor de riesgo para padecer EA (RR 1.46). Los mecanismos fisiopatológicos son la hiperglucemia e hiperinsulinemia.

La hiperglucemia tanto aguda como crónica, aumenta el estrés oxidativo, la disfunción mitocondrial y la generación de productos de glicación avanzada, promoviendo un estado de hiperinsulinismo (Formiga, 2014). El estado de hiperinsulinemia reduce el transporte de insulina a través de la barrera hematoencefálica, comprometiendo el aporte de la misma a las neuronas. La falta de insulina en las neuronas es importante, ya se comentó que la insulina tiene efectos tróficos y de prevención de apoptosis neuronal. Uno de estos efectos preventivos es evitar la acumulación de péptido beta amiloide a través de la enzima degradadora de insulina (EDI), que en condiciones normales se encarga de remover el exceso, tanto de insulina como beta amiloide. Al existir RI, esta enzima disminuye su expresión y ocurre la precipitación en exceso de la proteína, así mismo la insulina estimula los circuitos colinérgicos y regula la fosforilación de la proteína Tau (Kivimäki y col., 2014).

De esta manera, se compromete la plasticidad cerebral e impide procesos normales de aprendizaje y memoria de trabajo. Estas alteraciones han podido relacionarse anatómicamente en pacientes con EA, mediante resonancia magnética, con disminución del volumen cerebral, atrofia cortical y aumento del volumen ventricular, las zonas más afectadas son el lóbulo temporal,

particularmente el hipocampo. La relación clínica de estos hallazgos fueron alteraciones en la memoria inmediata, aprendizaje y velocidad de procesamiento de información (Shalev y col., 2018).

## **2.4 Terapias emergentes**

Como se ha visto anteriormente, la EA representa una enfermedad metabólica, teniendo las mismas alteraciones moleculares, bioquímicas y de la señalización celular vista en la DM2, resultando en una cascada de eventos neurodegenerativos que atacan múltiples objetivos dentro de la fisiología y homeostasis. Por lo cual, son necesarias terapias integrales con múltiples enfoques que abarquen los cambios fisiopatológicos descritos, desde tratamiento farmacológico, cambios en la dieta y actividad física y la implementación de agentes anti-inflamatorios y antioxidantes, si bien la enfermedad es incurable, existen agentes que pueden retrasar o mitigar el daño, encaminados a preservar la capacidad funcional del paciente. A continuación, enumero las principales modalidades de tratamiento así como aquellas terapias con un prometedor futuro por la versatilidad que representan.

### **2.4.1 Tratamiento médico**

#### **a) Inhibidores de la colinesterasa**

Son prescritos a pacientes con DCL y EA por los niveles disminuidos de la acetilcolina y sus conexiones colinérgicas en ambas etapas, principalmente en neuronas de la neocorteza e hipocampo. Aumentan la expresión del IGF-1 y protegen de la toxicidad por glutamato a través de la activación de la vía PI3 cinasa, los medicamentos más usados son donepezil, aricept, tacrina y rivastigmina.

## b) Antagonistas de los receptores del glutamato

Se utilizan por la afectación que se presenta en las vías dependientes del glutamato, disminuyen los efectos tóxicos del glutamato. El más representativo es la memantina, antagonista de los receptores NMDA. Suelen usarse concomitantemente con los anteriores. Aunque ambos tratamientos promueven un alivio a los síntomas al inicio de la enfermedad, no previenen a largo plazo, la neurodegeneración.

### **2.4.2 Estilo de vida y alimentación**

El ejercicio aeróbico y la restricción calórica mejoran el desempeño cognitivo y retrasan la aparición de deterioro mental. El efecto que tienen estas medidas a nivel celular es la optimización en la producción y secreción de insulina, mejorando la sensibilidad de la insulina en los tejidos cerebral, esquelético y adiposo principalmente. En 2010, Baker y colaboradores reportaron una mejora en las funciones ejecutivas y la atención en 33 pacientes con DCL amnésico a los cuales se les adhirió a un programa de ejercicio aeróbico durante 4 meses. Uno de los principales cambios a nivel cerebral, producto del ejercicio, es el aumento de factores neurotróficos, siendo el más importante el factor neurotrófico derivado del cerebro (BDNF).

En el ámbito de la alimentación, se ha reportado que la adherencia a una dieta mediterránea mejora la capacidad mental de los pacientes con DCL y (Baker, 2010), los cambios celulares a nivel de LCE en estos pacientes fue una mayor concentración de amiloide, (señal de que este péptido está siendo eliminado eficazmente), aumento de los niveles de insulina. Los pacientes bajo este régimen alimenticio mejoraron no sólo su perfil metabólico, también reportaron una mayor capacidad física para el ejercicio aeróbico, por lo que queda claro el efecto sinérgico que tiene una adecuada alimentación aunado a un plan de ejercicio físico.

### 2.4.3. Agentes antioxidantes

La reducción del estrés oxidativo (EO) en el cerebro es una aproximación terapéutica que puede sumarse a las medidas ya mencionadas. El uso de antioxidantes tiene una justificación muy fuerte soportado en la evidencia del papel que juega este tipo de daño (EO) en la evolución de la DM2, aparición del DCL y en la progresión a EA. Estos agentes terapéuticos ayudan a mantener la homeostasis mitocondrial, actividades neuronales y promueven la supervivencia celular. El estrés oxidativo visto en la diabetes tipo 3 que incluye alteraciones en la señalización de insulina, aumento de los depósitos de amiloide, hiperfosforilación de la proteína Tau, disfunción mitocondrial, aumento de especies reactivas de oxígeno y de inflamación, puede mitigarse por el uso de vitaminas y minerales con funciones esenciales para la homeostasis.

Consideración importante reciben las vitaminas del complejo B, la primera de ellas descritas, la tiamina o vitamina B1 es necesaria para el metabolismo de la glucosa y producción de energía. Estudios con folato (B9) y cobalamina (B12) han demostrado que retrasan la aparición de deterioro cognitivo. La deficiencia de este grupo de vitaminas se relaciona con alteraciones en la señalización de la insulina, funciones neurotransmisoras y afectación cognitiva.

Recibe mayor relevancia la tiamina, no sólo por ser el tema de tesis actual, si no porque sus niveles se han reportado disminuidos tanto en pacientes con DM2 y EA y que por sus funciones sobre el metabolismo de la glucosa, siendo ésta la principal alteración de ambas entidades la colocan como un agente terapéutico prometedor para formar parte del tratamiento de primera línea de enfermedades metabólico-neurodegenerativas.

## **2.5 Pirofosfato de tiamina y su efecto en enfermedades neuroendocrinas.**

La tiamina, también conocida como Vitamina B1, fue el primer componente identificado del complejo B; descubierta en 1912 es una vitamina soluble en agua, su forma biológicamente activa, el pirofosfato o difosfato de tiamina (PPT) se conforma por un anillo de tiazol y un anillo de pirimidina unidos por un puente de metileno; constituyendo hasta el 80% de la tiamina total en sistema nervioso central y periférico y tiene una amplia distribución en las neuronas y otros tejidos con altas necesidades energéticas como reservorios como el hígado, riñón y corazón, celularmente se concentra en el citoplasma y mitocondria (Argumedo y col., 2005).

### **2.5.1. Funciones**

#### **2.5.1.1 Funciones metabólicas**

Participa como antioxidante y cofactor enzimático de tres rutas metabólicas importantes relacionadas con el metabolismo de la glucosa:

- Piruvato deshidrogenasa.
- Alfa cetoglutarato deshidrogenasa
- Transcelotasa, a través de la vía de las pentosas.

#### **2.5.1.2. Funciones en el SNC**

- Generación de ATP para el metabolismo neuronal (Butterworth 1986)
- Aumenta la captación de glucosa por la neurona y glía (Castagne 1999).
- Regula la señalización de insulina (Zangen 1997).
- Cofactor para la síntesis de glutamato y acetilcolina (Gibson 2004).
- Regula la producción de BDNF, necesario para la supervivencia neuronal.
- Regula el equilibrio sobre la producción de estrés oxidativo (Castagne 1999).
- Estabilizador de membranas neuronales (Aberle 2004).

### **2.5.1.3. Funciones sobre el metabolismo periférico**

- Síntesis de proteínas y nucleótidos (Hass 1988).
- Disminuye la hiperglucemia post-prandial y hemoglobina glucosilada.
- Disminución de la inflamación endotelial vía vasodilatación.
- Disminuye los niveles de colesterol y regula la producción de leptina.

### **2.5.2 Metabolismo**

Se absorbe como tiamina en el intestino delgado, en el duodeno específicamente, a través de transporte activo (transportadores hTHTR 1 y hTHTR 2) o transporte pasivo por medio de difusión simple de acuerdo a su concentración en el organismo. Posterior a su absorción en el enterocito, se fosforila a su forma activa PPT. Se excreta vía renal y se reabsorbe en el túbulo contorneado proximal de acuerdo a las necesidades del organismo. Su actividad y niveles en el cuerpo se pueden cuantificar a través de la medición sérica y excreción urinaria (Page y col., 2011).

### **2.5.3 Necesidades dietéticas y fuentes**

La ingesta diaria recomendada para adultos sanos y mujeres en estado de gravidez es de 0.4 mg por 1000 calorías consumidas. Para edades pediátricas, las cantidades oscilan desde 0.3 hasta 1.2 mg por 1000 calorías consumidas. Las principales fuentes naturales de obtención son las leguminosas y cereales integrales, siendo el arroz la base de una dieta rica en tiamina.

### **2.5.4. Requerimientos en situaciones especiales**

Los siguientes factores aumentan los requerimientos de tiamina: Dietas altas en hidratos de carbono, climas con temperaturas bajas, mayor cantidad de peso corporal, mayor actividad física, edades avanzadas, sepsis, traumatismos, consumo crónico de alcohol, enfermedades metabólicas.

## **2.6. Deficiencia de tiamina (DT)**

### **2.6.1. DT en pacientes con enfermedades crónico degenerativas.**

Los pacientes con diabetes mellitus tipo 1 y 2 muestran niveles séricos disminuidos de tiamina hasta en un 75%. Según el estudio, realizado en población mexicana, los pacientes con diabetes tienen mayor riesgo de sufrir deficiencias nutricionales, siendo aquellas en micronutrientes las más comunes, posicionándose en primer lugar la deficiencia de vitamina B12.

En relación a procesos neoplásicos, la hiperglucemia parece tener un papel dentro de la patogénesis de células tumorales. En un modelo murino al cual se le indujo un estado de hiperglucemia, se observó un aumento en la mutagénesis en células linfoides, posteriormente fueron sometidos a un tratamiento con benfotiamina (análogo liposoluble de la tiamina), el cual tuvo un efecto protector en la celularidad linfoide (Luong., 2013).

La tiamina mejoró el perfil de lípidos en pacientes con DM2, en los cuales los niveles de triglicéridos y colesterol disminuyeron con un esquema de tiamina vía oral a razón de 600 mg semanales (Al-Daghri y col., 2015).

### **2.6.2. Deficiencia de tiamina en el sistema nervioso**

La tiamina es importante para procesos de neuroplasticidad, esto se pone de manifiesto en pacientes humanos y modelos murinos a los que fueron sometidos a un estado de deficiencia de tiamina (DT) en los cuales se observó detrimento cognitivo en función de la memoria y tareas de aprendizaje. Estructuralmente, se hace constar que la DT tiene más repercusión en el hipocampo, neocorteza y tálamo, así como la afectación de las vías glutamatérgicas y colinérgicas, este hallazgo se relaciona con mayor concentración de receptores de insulina en dichas áreas lo que manifiesta una alta demanda energética (Vedder y Savage, 2017).

En el neurodesarrollo, la tiamina tiene un papel preponderante en el hipocampo ya que promueve la proliferación y migración neuronal en el hipocampo. Este efecto se demostró en crías de rata que durante su proceso de gestación fueron sometidas a un ambiente deficiente de tiamina. Por un lado, la madre fue privada de alimentos ricos en esta vitamina y por otro lado, al momento de nacer fueron alimentados con una dieta libre de tiamina, el efecto visto fue que la celularidad en las áreas mencionadas disminuyó su densidad, 39.76% respecto a los controles, lo cual condujo a atrofia en dicha estructura. También se observaron alteraciones en el crecimiento axonal (Ba y col., 2005).

En pacientes humanos que cursan con Síndrome de Wernicke-Korsakoff, una entidad que tiene como etiología el abuso crónico de etanol el cual disminuye los niveles séricos de tiamina, se observa que desarrollan episodios de amnesia. Estructuralmente, se relaciona con pérdida neuronal a nivel de diencefalo. Una vez que se administra tiamina vía parenteral, los síntomas cesan (Hiroyoshi-Inaba y col., 2016).

En modelos experimentales con roedores a los que se les induce un ambiente deficiente de tiamina, se ha reportado al hipocampo, neocorteza y áreas asociadas como vulnerables al déficit. Estas estructuras son las encargadas del procesamiento del aprendizaje, así como de la consolidación de la memoria a largo plazo. El roedor presentó alteraciones para realizar la tarea de aprendizaje en el laberinto acuático de Morris. Fisiopatológicamente, el daño proviene del hipometabolismo neuronal que altera el metabolismo mitocondrial, produciendo un aumento del estrés oxidativo y de la hemoxygenasa-1, concomitantemente se alteran las vías colinérgicas y glutamatérgicas disminuyendo el umbral de neurotransmisión. Estructuralmente, se observó disminución de la densidad de las espinas dendríticas, estructuras relacionadas estrechamente con procesos que promueven un mejor aprendizaje al aumentar los contactos sinápticos entre neuronas.

La DT se relaciona con una disminución en la producción del factor neurotrófico derivado del cerebro (BDNF), un compuesto protector y con actividad trófica que promueve el crecimiento y supervivencia de la neurona. Además, se encarga de regular la inducción y mantenimiento de la potenciación a largo plazo (LTP), proceso plástico que ocurre en el hipocampo y es necesario para la consolidación a largo plazo. Por lo tanto, la DT contribuye a un mayor déficit cognitivo y sináptico en el hipocampo, aunado a su efecto sobre el metabolismo de la glucosa (Neergaard y col., 2017).

Otros estudios con ratones, a los cuales se les privó dietéticamente de tiamina, se observó una disminución en la habilidad de aprendizaje así como disminución de la actividad de neurogénesis en áreas de hipocampo, alteraciones que revertían al corregir el estado carencial (Zhao y col., 2016).

La deficiencia de tiamina no solo afecta el metabolismo neuronal, el tejido de soporte también sufre alteraciones, observándose que hay un aumento en la activación de la glía, lo que agrava el proceso de degeneración en estas estructuras (Gibson y col., 2016).

En roedores sometidos a estrés se pudo constatar el efecto protector del PPT sobre estructuras hipocampales, las cuales son susceptibles a los efectos negativos del cortisol producido por inmovilización forzada (IF). En los sujetos a los cuales se les administró la vitamina, se observó una menor disminución del volumen del soma neuronal y arborizaciones dendríticas, mayor umbral de transmisión en el circuito glutamatérgico y menor incremento en los niveles de cortisol en comparación con el grupo sometido a IF, sin administración del compuesto. Con estos hallazgos se indica el efecto protector del PPT sobre la integridad neuronal así como su efecto sobre los niveles de cortisol. Este último hallazgo resulta favorable para nuestra población de estudio, ya que se sabe que el estrés es una hormona que tiene capacidad pro inflamatoria cuando se secreta

de forma crónica en el marco de la DM2, reduciendo la captación de glucosa periférica, por lo cual el PPT podría de una forma indirecta mejorar la sensibilidad de la glucosa al disminuir los niveles de corticosterona (Argumeda y col., 2007)

Otra entidad relacionada con la vitamina y el sistema nervioso es el llamado Beri beri seco; la sintomatología abarca neuritis periférica, parestias o incluso llegar a parálisis de extremidades, así mismo puede presentarse depresión, apatía y amnesia (Farmacología Goodman y Gilman, 2018). La afectación cardiaca, llamada también Beri Beri húmeda, abarca disnea, taquicardia e insuficiencia cardiaca de alto gasto con edema extensos que en el sistema digestivo las alteraciones van desde la dispepsia, estreñimiento y anorexia (Guyton, Tratado de Fisiología, 2016).

#### **2.6.2.1. Deficiencia de tiamina en pacientes con EA**

El hipometabolismo neuronal (HM) es una condición que precipita la aparición de las lesiones patológicas vistas post mortem en los pacientes con EA y se relaciona con la deficiencia de tiamina (DT), ya que esta vitamina es crítica para el metabolismo de la glucosa en el cerebro. Por lo cual, la medición de tiamina en sangre en estos pacientes se considera como un biomarcador para el diagnóstico de demencia asociada a la EA. La DT puede inducir o agravar el desarrollo de las placas neuríticas, hiperfosforilación de la proteína Tau y culminar en el déficit cognitivo. El mecanismo por el cual ocurre la DT es un aumento en la defosforilación enzimática de la vitamina, lo cual disminuiría los niveles circulantes del compuesto activo (PPT) y con esto la actividad de las vías dependientes (Pan y col., 2017).

Por lo anterior, se establece la importancia del PPT en procesos de neuroplasticidad y efectos metabólicos periféricos. Se sabe también que las

funciones alteradas por la DT pueden ser revertidas en algunos modelos de estudio al restablecer el nivel de tiamina a sus rangos óptimos, por lo que se pone de manifiesto la dependencia del metabolismo de la glucosa para lograr un estado óptimo de función cognitiva tanto en modelos murinos como pacientes humanos.

## **2.7 Resultados del laboratorio de la Clínica del Sistema Nervioso (CSN)**

### **FMUAQ**

El pirofosfato de tiamina ha sido objeto de estudio por parte de la CSN desde hace muchos años. La importancia que tiene la vitamina sobre el metabolismo de la glucosa y su impacto metabólico-neuronal la coloca hoy en día como un candidato idóneo para la investigación de enfermedades metabólico-neurodegenerativas.

Las terapias antioxidantes con PPT en enfermedades metabólicas y neurodegenerativas fueron iniciadas por el Dr. Hebert Luis Hernández Montiel en el 2013, distintas publicaciones de textos científicos entre artículos y tesis se han publicado, entre los que destacan:

### **Artículos**

- *“Síndrome metabólico, diabetes y estrés oxidativo en la enfermedad de Alzheimer y Parkinson. Papel potencial del pirofosfato de tiamina”*: Publicado en 2013 aborda el tema de la diabetes tipo 3 y el papel que tiene el PPT sobre las distintas vías que tanto la diabetes como la demencia comparten.
- *“Chronic administration of thiamine pyrophosphate decreases age-related histological atrophic testicular changes and improves sexual behavior in male Wistar rats”*: Publicación de artículo original en 2014, esta investigación con modelo murino reportó una disminución de la atrofia testicular, incremento en la celularidad de Sertoli y Leydig y en consecuencia incrementando los niveles la testosterona, mejorando así el impulso sexual y la libido en este modelo de 14 meses de edad, alcanzando niveles similares correspondientes a modelos con

6 meses de edad; de forma concomitante también se reportó un incremento de los sistemas antioxidantes glutatión y catalasa, importantes para la disminución de radicales libres.

- *“Efecto de la cocarboxilasa en la lesión producida por la estreptozotocina en las células  $\beta$  pancreáticas de rata”*: Artículo publicado en el 2º congreso nacional de química médica, reporta el efecto protector del PPT en los islotes de Langerhans, objetivo del estrés oxidativo visto en la diabetes mellitus. En un modelo murino al cual previamente se le había administrado PPT durante 3 meses y que posteriormente fueron sometidos intraperitonealmente a estreptozotocina, se observó que los islotes pancreáticos preservaron mayor tamaño y revirtieron a una glucemia normal en dos semanas, comparados con el grupo control el cual tuvo mayor disminución del tamaño de la celularidad beta pancreática.

#### **Tesis dirigidas**

- *“Valoración del efecto electrofisiológico en pacientes con polineuropatía diabética tratados con pirofosfato de tiamina”*: Tesis presentada por la maestra en neurometabolismo, Itzelly Ibarra Valdovinos en 2017. En dicho trabajo se evaluó el efecto del PTT en pacientes con DMT2 y polineuropatía diabética, administrándose semanalmente una dosis intramuscular de PTT durante 3 meses. Los resultados mostraron una mejora en la velocidad de conducción en miembros inferiores (nervio sural y peroneo), la cual fue mayor en aquellos pacientes con menor tiempo de evolución de la enfermedad, así mismo reivindica el efecto protector del PPT con un aumento en la actividad antioxidante del sistema peróxido dismutasa (Ibarra Valdovinos, 2017).

De lo anterior se concluye la importancia del PPT en procesos metabólicos a nivel periférico y en sistema nervioso periférico, motivo por el cual ahora toca turno de conocer su efecto en pacientes humanos con una entidad neurodegenerativa como lo es el DCL.

## 2.8. Propuesta terapéutica

A continuación, se enumeran las principales alteraciones metabólicas de la diabetes tipo 3 y el mecanismo por el cual el PPT intervendría directamente e indirectamente:

**Tabla.1 Blancos terapéuticos en los que participa el PPT**

<b>Objetivo</b>	<b>Mecanismo de acción</b>
<b>Deficiencia de insulina</b>	Prevención del deterioro y muerte de la célula beta pancreática por disminución del estrés oxidativo.
<b>Hiper glucemia</b>	Aumento de la utilización de glucosa a través de la glucólisis para la generación de ATP por medio de la activación del complejo piruvato deshidrogenasa.  Disminuye los niveles de cortisol, aumentando así la captación de glucosa por los tejidos.
<b>Estrés oxidativo</b>	Aumento de los sistemas glutatión, catalasa y superóxido dismutasa por medio de la activación de la vía de las pentosas.
<b>Deficiencia colinérgica</b>	Aumento de la síntesis de acetilcolina por medio de la conversión de acetil coenzima A en piruvato en el complejo piruvato deshidrogenasa
<b>Toxicidad por glutamato</b>	Regular la síntesis de glutamato por medio de la activación del complejo ceto glutarato
<b>Formación de placas seniles</b>	De forma indirecta al optimizar la señalización de la insulina, la cual se encargara de remover el exceso de beta amiloide y regular la fosforilación de proteína Tau

### **3. OBJETIVOS**

#### **3.1 Objetivo general**

Evaluar el efecto de la administración del PPT sobre la función cognitiva y velocidad de neuroconducción en pacientes con diabetes mellitus tipo 2.

#### **3.2 Objetivos específicos.**

1. Determinar la presencia de DCL en pacientes con DM2, mediante la aplicación de pruebas neurocognitivas.
2. Medir la velocidad de neuroconducción de miembros inferiores al inicio y final del tratamiento.
3. Determinar, mediante pruebas neurocognitivas, el efecto del tratamiento sobre los dominios cognitivos afectados.

### **4. HIPÓTESIS**

La administración durante 12 semanas de PPT en pacientes con DM2 mejorará la función cognitiva y velocidad de neuroconducción en miembros inferiores

### **5. METODOLOGÍA**

#### **5.1 Diseño del estudio**

Se trata un ensayo clínico de intervención, controlado, pre-test/post-test, doble ciego, aleatorizado con una población de pacientes con DM2 y tamizaje positivo para deterioro cognitivo leve y síntomas de neuropatía diabética de miembros inferiores. La población elegible fueron pacientes adultos, mayores de 18 años con diagnóstico de diabetes mellitus tipo 2 de 1 a 10 años de evolución, que estuvieran bajo tratamiento médico ya sea oral, con insulina o combinado y mantenerse dentro de parámetros de control glucémico, así mismo fueron considerados aquellos pacientes con queja cognitiva, ya sea reportada por el mismo paciente o

familiares. La investigación se llevó a cabo en las instalaciones del Laboratorio de Neurobiología y Bioingeniería Celular de la Facultad de Medicina de la Universidad Autónoma de Querétaro.

## **5.2 Selección de la población de estudio**

Por medio de una campaña emprendida por los estudiantes de tercer semestre de la licenciatura en medicina Edgar Enrique Méndez Vergara, Nemi Isabel Pérez Peña y Daniela Esperanza Tolentino Pérez, quienes mediante la realización de carteles y pláticas informativas a lo largo de un mes, lograron conjuntar una población inicial de 70 pacientes, pertenecientes al programa DiabetIMSS, de la Unidad de Medicina Familiar número 13, de la ciudad de Santiago de Querétaro, los cuales acudieron de forma voluntaria a las instalaciones de la facultad de medicina de la UAQ en donde se les amplió la información dada previamente, posteriormente se realizó la firma del consentimiento informado.

A los pacientes, se les realizó una valoración clínica inicial, para determinar si eran aptos para el estudio, abarcando desde historia clínica, exploración física, aplicación de pruebas clinimétricas, así como la obtención de muestras séricas para determinaciones de parámetros bioquímicos.

## **5.3 Aleatorización de pacientes**

Los pacientes fueron asignados a dos grupos, el grupo PPT el cuál recibiría la vitamina y el grupo placebo al cual se le administraría un vehículo sin ninguna acción sobre el metabolismo energético como lo es la solución fisiológica al 0.09%. Se aleatorización por bloques de cuatro participantes usando el programa Excel.

## **5.4 Tamaño de la muestra**

Por medio de un muestro no probabilístico, se obtuvo una cuota por conveniencia de 50 pacientes mayores de edad, todos con un tiempo de evolución de la enfermedad no mayor a 10 años.

## **5.5 Mediciones y análisis**

### **5.4.1 Determinaciones séricas**

En ayuno, se obtuvo una muestra sérica de vía periférica, preferentemente vena cubital o radial, según el caso. Posteriormente, fueron remitidas al laboratorio de la Facultad de Química de la UAQ para su procesamiento y análisis, para obtener la biometría hemática completa y la hemoglobina glucosilada.

### **5.4.2 Aplicación de prueba de MoCA**

Se aplicó el instrumento clinimétrico MoCA versión 7.3 y 7.2, versiones adaptadas y validadas para población mexicana, para la detección de DCL. Ambas versiones de similar estructura, estudian las funciones cognitivas ejecutivas, nominación de objetos, memoria, atención, lenguaje, abstracción y orientación. El puntaje total es de 30 puntos y el punto de corte para detección de DCL es de 26 puntos.

La versión 7.3 fue aplicada al inicio del estudio y la versión 7.2 al final, aunque de similar estructura, se usan diferentes ítems, para evitar así que el paciente se haya familiarizado con la prueba.

La aplicación de la prueba se realizó en un consultorio de paredes blancas, sin objetos en ellas, al paciente se le invitó a tomar asiento en una silla con asiento suave y enfrente de él un escritorio con una altura aproximada de 1 metro, de tal forma que se buscó que el paciente no estuviera expuesto a distracciones tanto visuales como auditivas, así como evitarle flexionar en exceso la columna cervical para la realización de la prueba. Se le explicó la prueba y se le pidió que confirmara dicha explicación, posteriormente, se otorgaron 5 a 10 minutos para la aplicación de la misma.

### **5.5.3 Aplicación inventario de depresión de Beck**

Como parte del tamizaje de DCL, se introduce este inventario para detectar síntomas depresivos en nuestra población y de esta manera, observar si hay una relación entre el deterioro reportado y la presencia de depresión, ya que esta relación ha sido reportada en anteriores trabajos, en pacientes que cursan tanto con diabetes como con DCL. Para este fin, se usó el inventario de depresión de Beck, herramienta clinimétrica para detectar la presencia de síntomas, es de rápida y fácil ejecución, ya que es autoaplicable por el paciente. Al final de la evaluación, se otorga una puntuación que para la población mexicana, un puntaje de 0 a 9 corresponde a una prueba negativa o con síntomas mínimos, 10 a 16 síntomas leves, 17 a 29 moderados y de 30 a 63 síntomas severos.

### **5.5.4 Estudios de neuroconducción**

Para el estudio de la velocidad de neuroconducción, se empleó el equipo Neuronic EMG versión 5, Mexicana S.A. de C.V., el cual está diseñado para el estudio de enfermedades del sistema nervioso y neuromusculares, a través de las técnicas de potenciales evocados y electromiografía. El parámetro que estudió en nuestra población, corresponde a la velocidad de neuroconducción, mismo que se ha visto afectado en estos pacientes y que anteriormente, se ha reportado como el parámetro que mostró amplia mejora tras la aplicación del PPT (Valdovinos, 2017).

La realización de la prueba se realizó en un consultorio que contenía el equipo de neuroconducción, una cama con altura variable, aire acondicionado con una temperatura entre 22 y 23 °C y un equipo de cómputo. Se le pidió al paciente acudir con ropa cómoda y en óptimas condiciones de higiene, para garantizar que el estado tegumentario de los miembros inferiores fuera el adecuado para el estudio. Los nervios analizados fueron dos, uno sensitivo (sural) y otro motor (peroneo), se obtuvieron mediciones de ambas piernas.

## **5.6. Aplicación de pirofosfato de tiamina**

El PPT, con nombre comercial X2 y registro ante la Secretaria de Salud con la clave 187M89 producido por el laboratorio Investigaciones Filosóficas y Científicas S.A. de C.V., se administró en el grupo PPT, a razón de 1 mg/kg de peso corporal, semanalmente, durante 3 meses. La vía de administración fue intramuscular, con previa técnica de asepsia y antisepsia, tanto del personal que administró la vitamina como de la región donde se aplicó. Se verificó la fecha de caducidad del producto así como sus características macroscópicas, como la coloración y la ausencia de partículas en suspensión.

## **5.7. Análisis estadístico**

Como primer paso, se utilizó estadística descriptiva para mostrar los resultados de las variables continuas (cuantitativas), los cuales son reportados con medidas de tendencia central y de dispersión, en el caso de variables categóricas (cualitativas) se emplearon frecuencias y porcentajes, mientras que para variables continuas se utilizó media y desviación estándar.

El siguiente paso, fue determinar la normalidad en la distribución de los datos, los cuales se analizaron con las pruebas de Kolmogorov-Smirnov y Saphiro Wilk según correspondía (muestras grandes y pequeñas respectivamente). Las diferencias entre ambos grupos fueron realizadas por medio de pruebas T para muestras independientes, mientras que la prueba T para muestras relacionadas fue usada en ambos grupos para determinar si hubo cambios significativos entre los dominios pares (antes y después).

En el caso de que las muestras no tuvieran una distribución normal, se usaron pruebas no paramétricas (Wilcoxon). Un valor de  $p < 0.05$  fue aceptado como significativo. El análisis estadístico fue realizado usando el programa SPSS 20.0 (SPSS Inc. Chicago, IL, USA).

## **5.8. Bioética**

El proyecto fue aprobado el 28 de julio de 2019, por el consejo de Bioética de la Facultad de Medicina de la UAQ y se ajusta a las normas de investigación establecidas en la declaración de Helsinki y sus revisiones, así como a lo estipulado en la Ley General de Salud para la investigación médica en pacientes humanos en México

Por lo que el presente proyecto, se desprende del proyecto general “Efecto de la administración del pirofosfato de tiamina (PPT) en la función cognitiva en pacientes con diabetes mellitus tipo 2” que ya fue aprobado, por lo cual, no requiere una nueva evaluación y está avalado por la aprobación del proyecto inicial.

La carta de consentimiento informado anexada, explica al paciente los objetivos, beneficios y riesgos de la intervención, así mismo se indica que puede abandonar la investigación en el momento que se desee sin tener ningún tipo de repercusión.

## 6. RESULTADOS

### 6.1 Población de estudio

Un total de 50 pacientes fueron evaluados, con diagnóstico de DM2, tiempo de evolución no mayor a 10 años y con reporte de queja cognitiva o síntomas de neuropatía. Fueron aleatorizados en dos grupos de 25 participantes cada uno. El grupo uno está compuesto por 37 mujeres y 13 hombres, mientras que el grupo placebo incluyó a 18 mujeres y 7 hombres. El tiempo de evolución general de la población fue  $3.7 \pm 2.4$  años. La escolaridad media fue de 3.7 años cursados de educación, siendo predominante el nivel básico (90% de la población total).

**Tabla 2. Características de los grupos de estudio**

	Grupo general	Grupo PPT	Grupo Placebo
<b>N</b>	50	25	25
<b>Sexo</b>	Femenino 37 (74 %) Masculino 13 (26 %)	Femenino 19 (57.6%) Masculino 6 (18.2%)	Femenino 18 (72 %) Masculino 7 (28 %)
<b>Edad (años)</b>	53.08 $\pm$ 9.1	53.76 $\pm$ 8.81	52.5 $\pm$ 9.55
<b>Peso (kg)</b>	69.4 $\pm$ 5.5	69.04 $\pm$ 5.84	69.92 $\pm$ 5.21
<b>Talla (m)</b>	1.6 $\pm$ 0.6	1.6 $\pm$ 0.6	1.60 $\pm$ 0.70
<b>IMC (kg/m<sup>2</sup>)</b>	27.12 $\pm$ 2.21	26.95 $\pm$ 2.23	27.30 $\pm$ 2.22
<b>Años escolares</b>	5.9 $\pm$ 3.3	5.7 $\pm$ 3.1	6.16 $\pm$ 3.49
<b>Escolaridad</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Básica 45 (90 %)</li> <li>• Media superior 2 (4 %)</li> <li>• Superior 3 (6 %)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Básica 23 (92 %)</li> <li>• Media superior 1 (4 %)</li> <li>• Superior 1 (4 %)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Básica 22 (88 %)</li> <li>• Media superior 1 (4 %)</li> <li>• Superior 2 (8 %)</li> </ul>
<b>Evolución (años)</b>	3.7 $\pm$ 2.4	3.60 $\pm$ 2.46	3.80 $\pm$ 2.53
<b>Tratamiento</b>	Vía oral 42 (84 %) Combinado 8 (16 %)	Vía oral 22 (88 %) Combinado 3 (12%)	Vía oral 20 (80%) Combinado 5 (20 %)
<b>Puntuación MoCA</b>	Inicial 23.3 $\pm$ 2.1 Final 24.34 $\pm$ 2.56	Inicial 24.52 $\pm$ 1.61 Final 26.04 $\pm$ 1.98	Inicial 22.08 $\pm$ 1.84 Final 22.64 $\pm$ 1.84
<b>Hemoglobina (g/dl)</b>	13.5 $\pm$ 0.75	13.58 $\pm$ 0.75	13.51 $\pm$ 0.77
<b>Hb A1c (%)</b>	6.3 $\pm$ 1.71	6.53 $\pm$ 1.82	6.09 $\pm$ 1.59

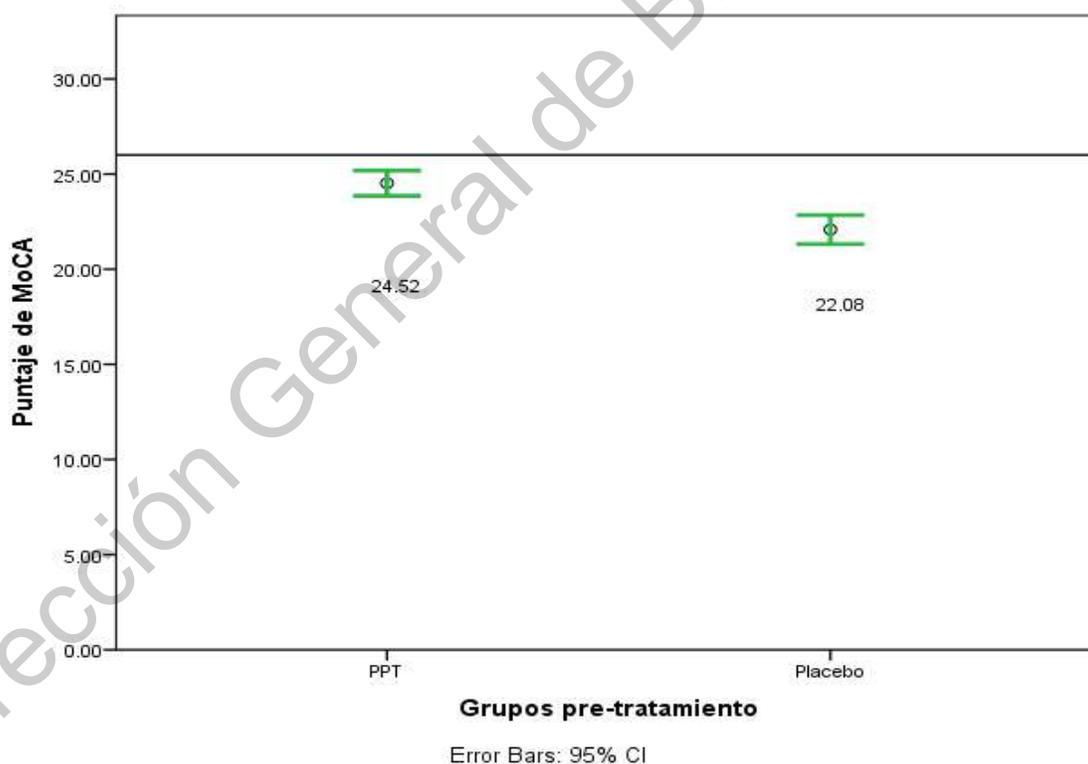
Valores expresados como media, desviación estándar y porcentajes.

## 6.2. Prueba de MoCA

### 6.2.1. Resultados generales previos a la intervención

Para la evaluación inicial de la función cognitiva, se empleó la versión 7.3 de la prueba MoCA, validada para población mexicana, consta de 7 apartados, cuya puntuación mínima es 0 y máxima de 30 puntos. La prueba se realizó en el consultorio de la CSN.

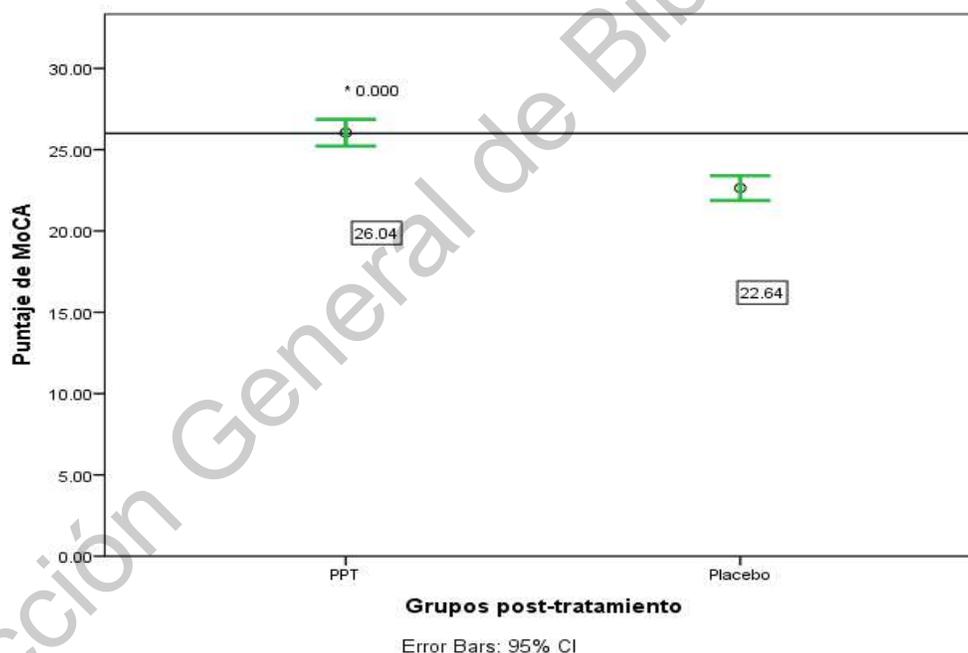
En la gráfica No. 1 se muestran los resultados de ambas poblaciones (n=50) cuyo valor promedio global fue de 23.30 (DE 2.11). Con un rango mínimo de 19 y máximo de 28 puntos. Se observa que ambos grupos estuvieron por debajo del punto de corte ( $\leq 26$  puntos) para detección de DCL, cuyo límite se indica con la línea horizontal. El porcentaje de población con DCL fue de 86 % para la población global.



**Gráfica 1. Resultados de MoCA previos al tratamiento.** El grupo PPT mostró una media de 24.52 (DE 1.61), el grupo placebo tuvo un valor promedio de 22.08 (DE 1.84). El valor promedio global fue de 23.30 puntos.

## Resultados generales al finalizar la intervención

Después de 12 semanas de tratamiento con PPT, se aplicó la versión 7.2 de la prueba MoCA, que difiere en los ejercicios a realizar pero mantiene la misma estructura. En la gráfica número 2 muestran los puntajes medios de cada grupo, con una media global de 24.34 el 72% de los pacientes resultaron con DCL. Por otro lado se observó un cambio significativo en el grupo PPT respecto a su media anterior y mostrándose aún superior al puntaje medio del grupo placebo, el cual no mostró un cambio notable respecto a su medición inicial. El resultado previo total fue de  $24.52 \pm 1.61$  y final de  $26.04 \pm 1.98$ , con un valor de p de 0.000, se encontró diferencia notable en los puntajes globales. Cabe mencionar que el puntaje medio del grupo PPT se situó por encima del punto de corte para detección de DCL ( $\geq 26$  puntos).



**Gráfica 2. Resultados post-intervención.** Se encontró una diferencia significativa en ambos grupos (n=50) al final de la intervención en los puntajes totales del MoCA ( $p < 0.05$ ). El grupo PPT arrojó un valor medio final de 26.04 (DE 1.98) comparado con su valor medio inicial de 24.52. Mientras tanto, el grupo placebo tuvo un puntaje medio final de 22.64 (DE 1.84). El rango mínimo y máximo fue de 20 y 30 puntos respectivamente.

### 6.2.2. Análisis de la prueba MoCA por dominios

La prueba MoCA analiza 7 dominios cognitivos: La construcción visuo-espacial, nominación de objetos, atención, lenguaje, abstracción, memoria y orientación. Cada ítem se califica y añade un valor, para un mínimo y máximo puntaje de 0 a 30 respectivamente. Se encontraron diferencias significativas en el grupo PPT en los dominios de construcción visuo-espacial (p 0.000), atención (\*0.044) y memoria o recuerdo diferido (p 0.000). El grupo placebo no mostró diferencias significativas en los dominios estudiados. El resultado global inicial fue de  $22.08 \pm 1.84$  y final de  $22.64 \pm 1.84$ , no habiendo tampoco diferencia entre el puntajes globales antes y después de la intervención.

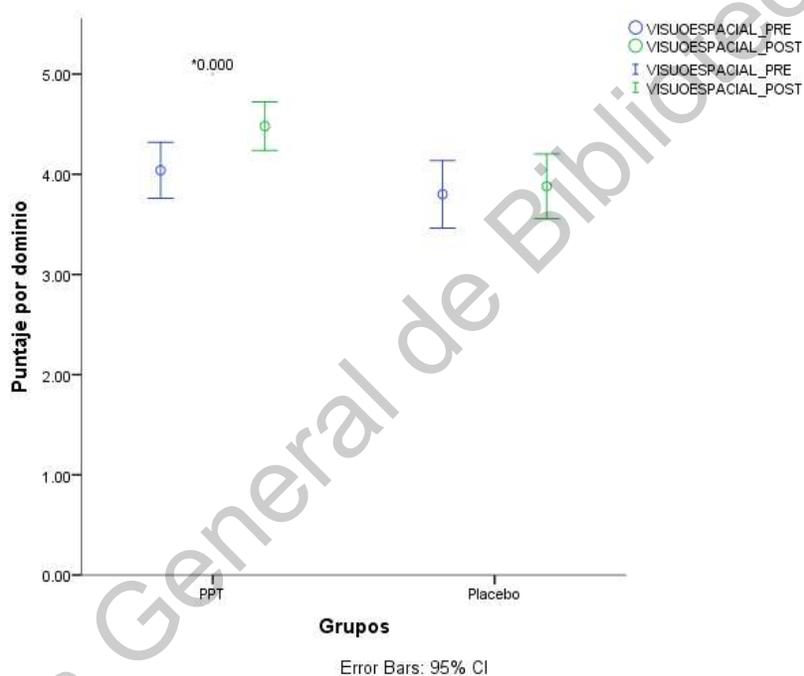
**Tabla 3. Resultados por dominios cognitivos**

Dominio	Grupo PPT (n=25)			Grupo placebo (n=25)		
	Pre-intervención	Post-intervención	p-valor	Pre-intervención	Post-intervención	p-valor
<b>Visuoespacial</b>	4.04 ± 0.67	4.48 ± .58	*0.000	3.80 ± .81	3.88 ± .78	0.263
<b>Nominación</b>	3.0	3.0	>0.99	3.0	3.0	>0.99
<b>Atención</b>	3.96 ± 1.13	4.28 ± 1.3	*0.044	3.28 ± 1.4	3.28 ± 1.4	
<b>Lenguaje</b>	2.76 ± 0.43	2.84 ± 0.37	.316	2.72 ± 0.45	2.72 ± 0.45	0.773
<b>Abstracción</b>	1.80 ± 0.40	1.80 ± 0.40	.218	1.48 ± 0.50	1.48 ± 0.50	.345
<b>Memoria</b>	3.32 ± 1.28	3.64 ± 0.99	**0.000	2.24 ± 0.72	2.4 ± 0.50	0.077
<b>Orientación</b>	5.64 ± 0.48	6.0	0.077	5.56 ± 0.50	5.88 ± 0.33	0.083

Valores expresados como media ± desviación estándar \*\* Nivel de significación al 99% (p<0.01) y \* al 95 % (p<0.05).

### Construcción visuo-espacial

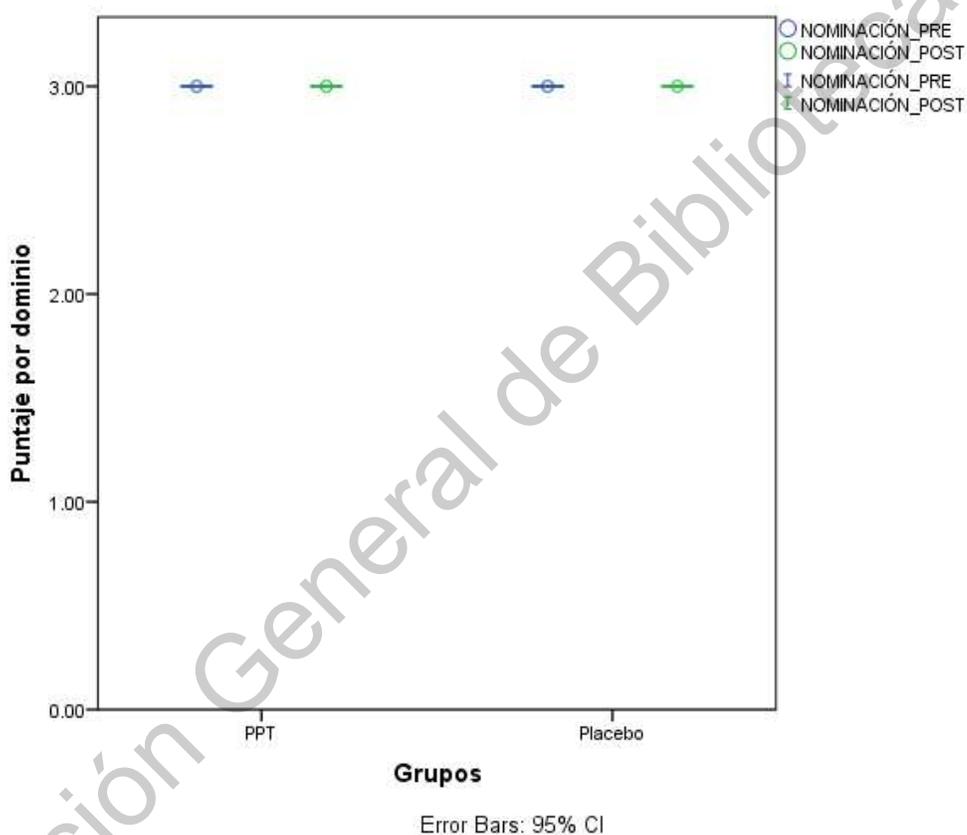
En este ejercicio se incluye la “Prueba del reloj”, una prueba que por sí sola se utiliza para detectar deterioro cognitivo leve, sin embargo suele usarse en el marco de la prueba de MoCA para aumentar la precisión de la detección. En el gráfico 3 se muestran los resultados, observándose una diferencia significativa en el grupo PPT.



**Gráfica No. 3.** Dominio visuo-espacial, se observa una diferencia significativa en el grupo PPT, con una puntuación media inicial de 4.04 frente a un puntaje medio final de 4.48; los cambios en el grupo placebo fueron casi nulos, con un puntaje medio inicial de 3.8 y final de 3.88.

## Nominación

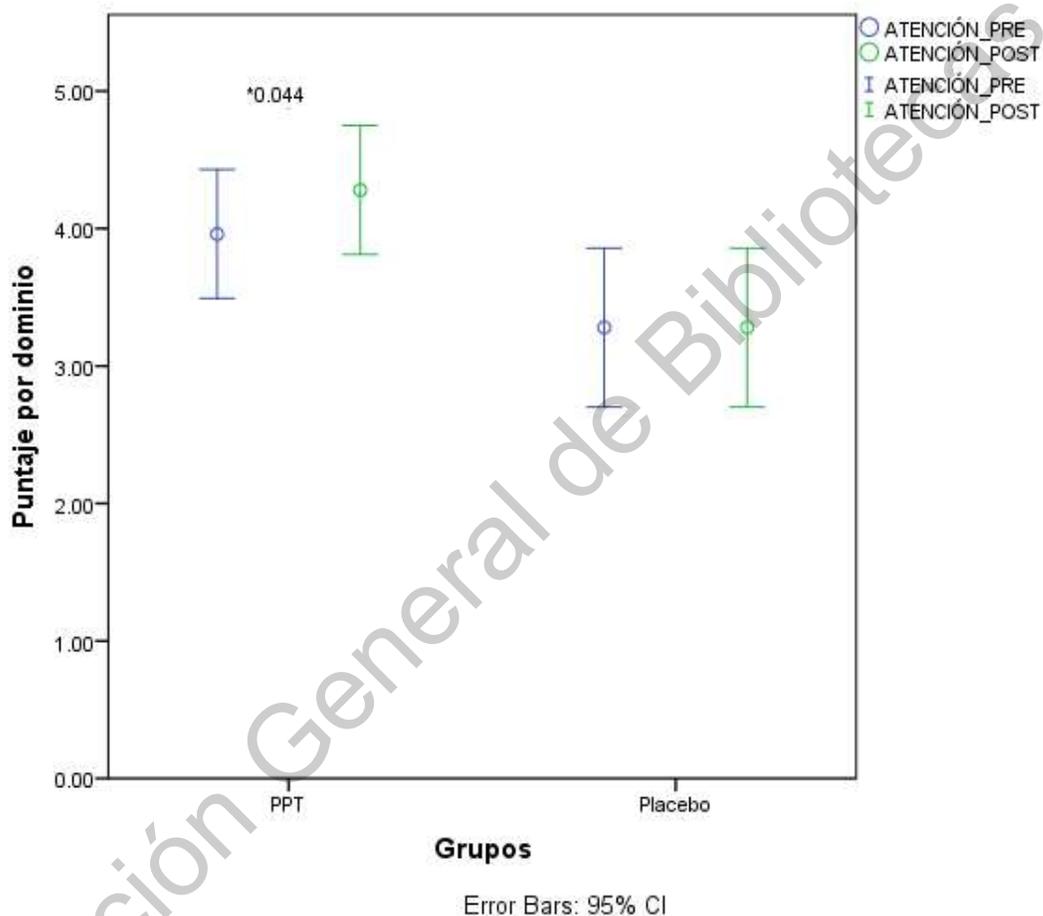
En el dominio de nominación o denominación de objetos se le pidió al paciente que nombrara a los 3 animales presentados en la prueba, el resultado fue que ninguno de los participantes falló en nombrar correctamente a los objetos presentados, por lo tanto no se observaron cambios pre-post intervención.



**Gráfico No. 4. Dominio de nominación.** En el cual la población total acertó tanto en la evaluación inicial y final; la puntuación máxima de dicho apartado es de 3 puntos.

## Atención

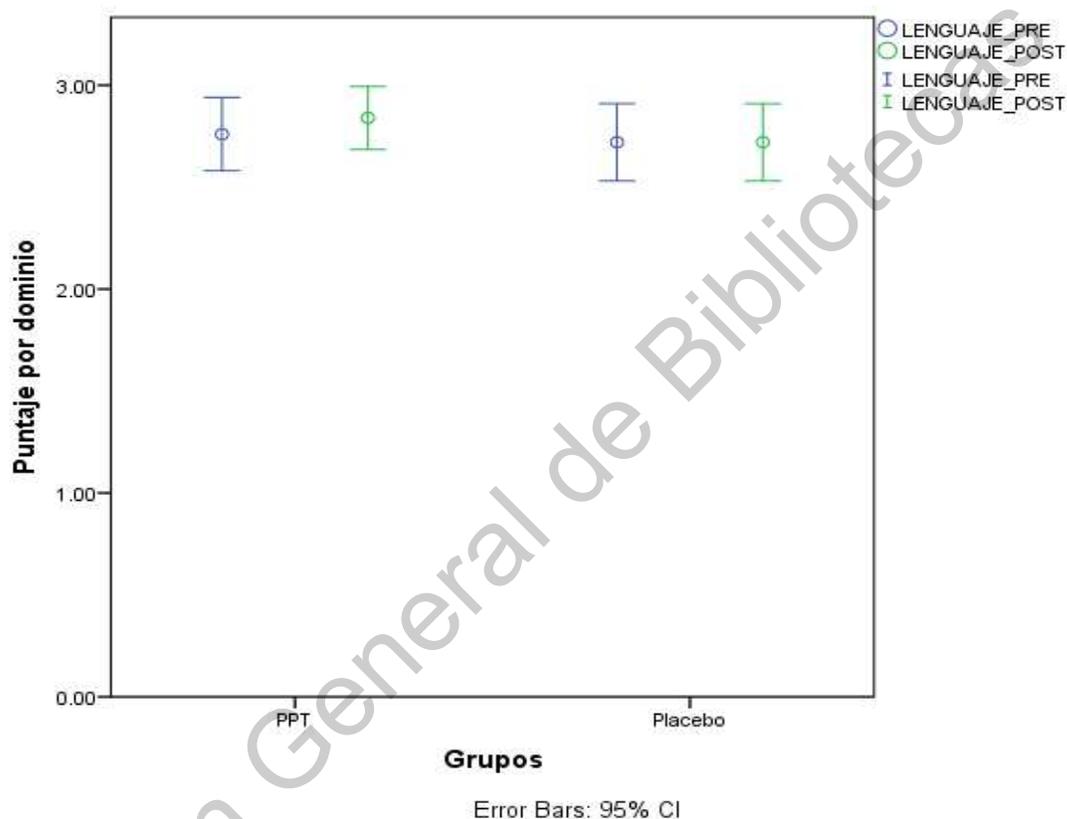
Se encontró diferencia significativa en el grupo PPT, con un puntaje medio inicial de 3.96 (DE 1.13) y final de 4.88 (DE 1.13). El grupo placebo no mostró diferencias, sus puntuaciones medias tanto iniciales como finales fueron similares, de 3.18 (DE 1.4)



**Gráfico 5. Dominio de atención.** Se encontró diferencia significativa en el grupo PPT, con un puntaje medio inicial de 3.96 (DE 1.13) y final de 4.88 (DE 1.13). El grupo placebo no mostró diferencias, sus puntuaciones medias tanto iniciales como finales fueron similares, de 3.18 (DE 1.4)

## Lenguaje

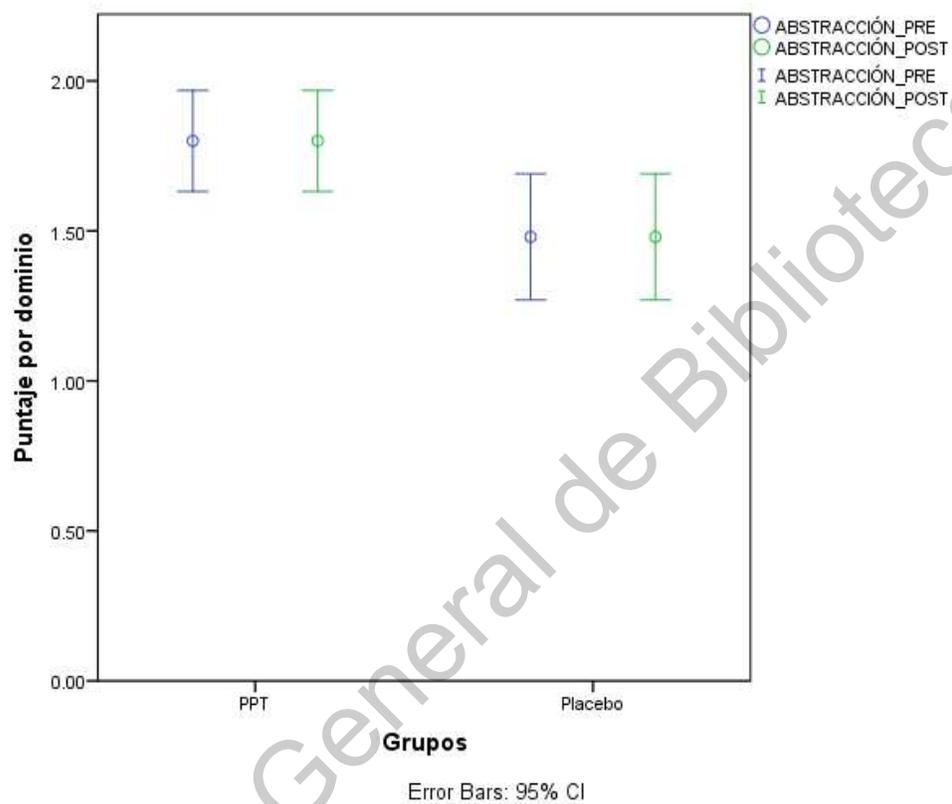
El dominio de lengua mide la capacidad verbal, consta de dos ejercicios, en el primero se le pide al paciente que repita una oración dada por el aplicador, en el segundo ejercicio se le pide que menciona la mayor cantidad de palabras con una letra específica inicial.



**Gráfico 6. Dominio de lenguaje.** No se encontraron diferencias entre ambos grupos, en ninguno de los dos momentos de la medición. Con un puntaje máximo de 3 puntos para este rubro, el grupo PPT tuvo una media inicial de  $2.76 \pm 0.43$  y final  $2.84 \pm 0.37$ , mientras que el grupo placebo mostró valor medio inicial y final de  $2.72 \pm 0.45$ . No habiendo diferencias entre grupos.

## Abstracción

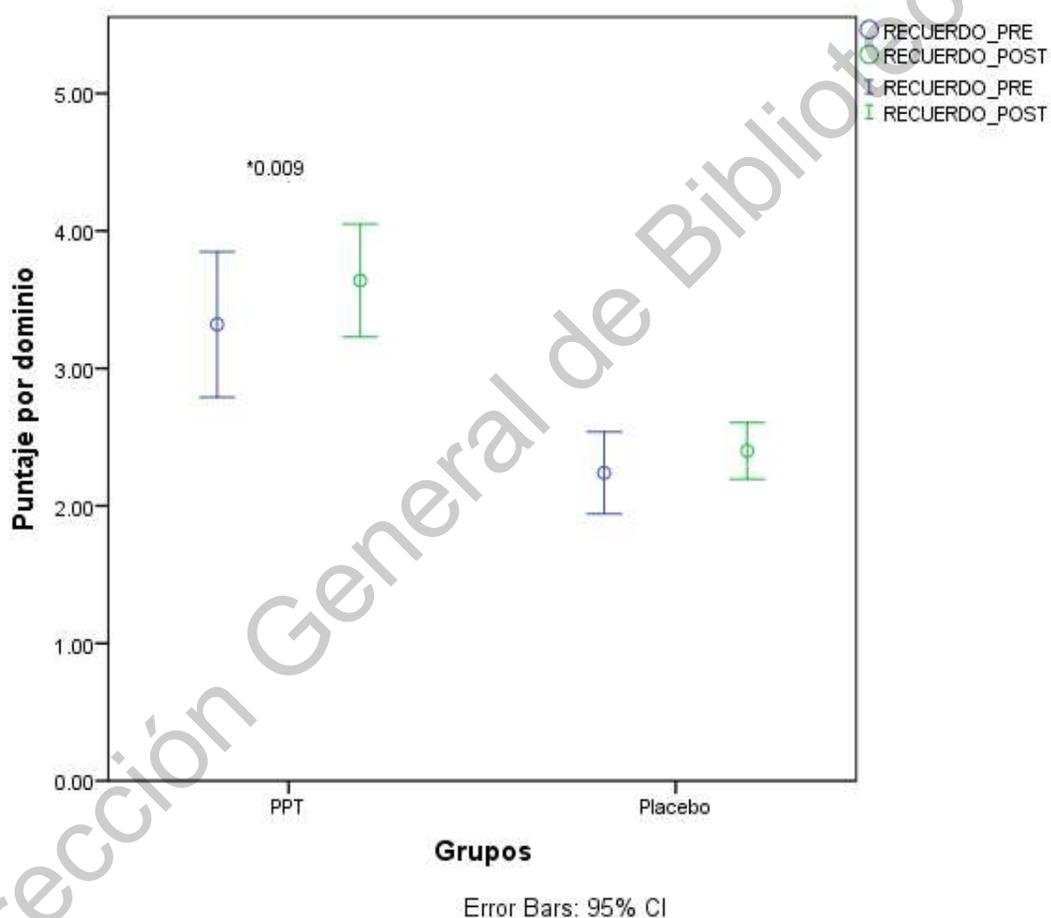
El razonamiento abstracto se midió por medio de metáforas. Con un puntaje máximo de 2 puntos en este ejercicio, no se encontraron diferencias entre grupos.



**Gráfica 7. Valores del dominio de razonamiento abstracto.** El grupo PPT mostró una media tanto inicial como final de  $1.80 \pm 0.40$ , por otro lado, el grupo placebo mostró una tendencia similar con valores iniciales y finales de  $1.48 \pm 0.50$ .

## Memoria o recuerdo diferido

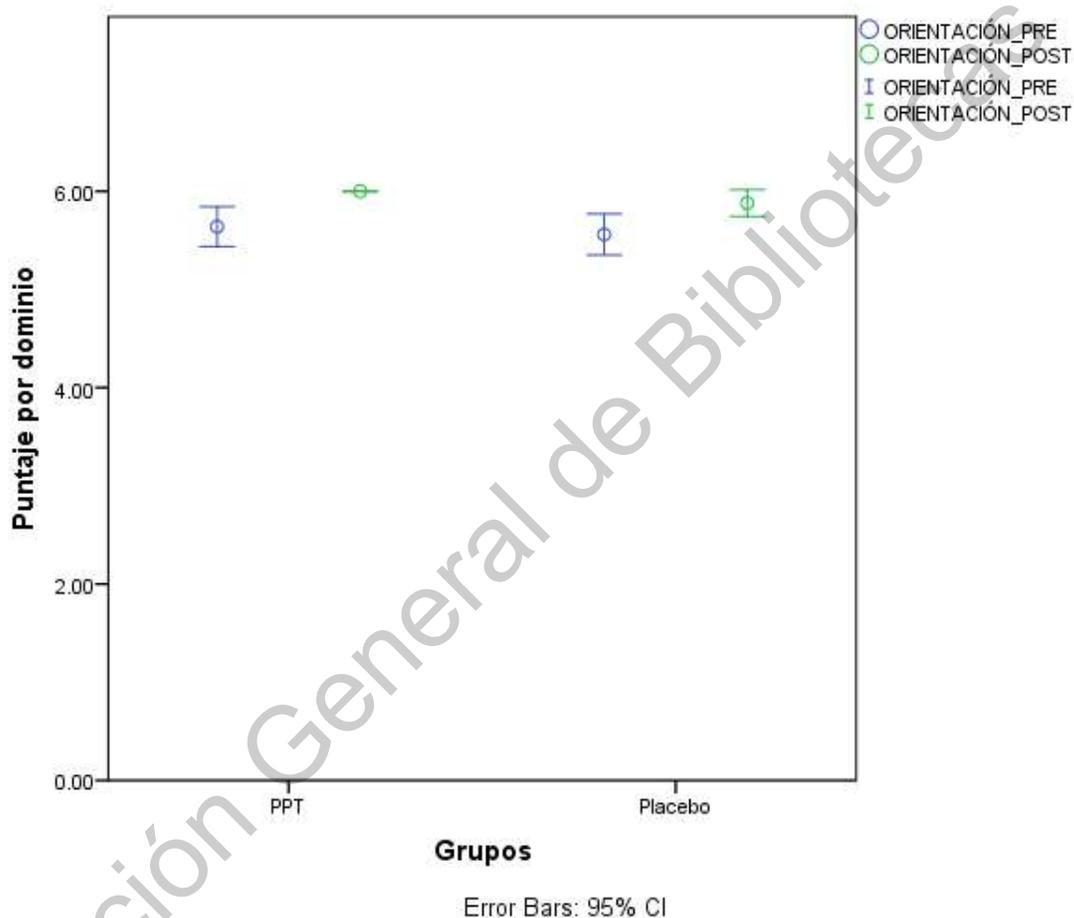
Uno de los dominios donde la expectativa se vio reflejada en el resultado tanto inicial y final, siendo una de las funciones cognitivas con mayor afectación en el deterioro cognitivo leve. El ejercicio constó de dos partes, en una primera se le pidió al paciente que memorizar unas palabras que posteriormente se le solicitaría articular. Los resultados arrojaron una diferencia significativa en el grupo PPT con un valor p de 0.009. El grupo placebo no mostró diferencias.



**Gráfica 8. Dominio de memoria.** El grupo PPT tuvo un puntaje medio inicial fue de  $3.32 \pm 1.28$  frente a un final de  $3.64 \pm 0.99$ , el grupo placebo mostró un puntaje inicial medio de  $2.24 \pm 0.72$  y final de  $2.40 \pm 0.50$ .

## Orientación

Se le solicita al paciente que mencione el día, mes, año y lugar en el que se encuentra. Sin mayor problema, la población total respondió adecuadamente, no encontrándose diferencias entre grupos ni tampoco puntajes por debajo de la media. El valor máximo de este ejercicio es de 6 puntos.

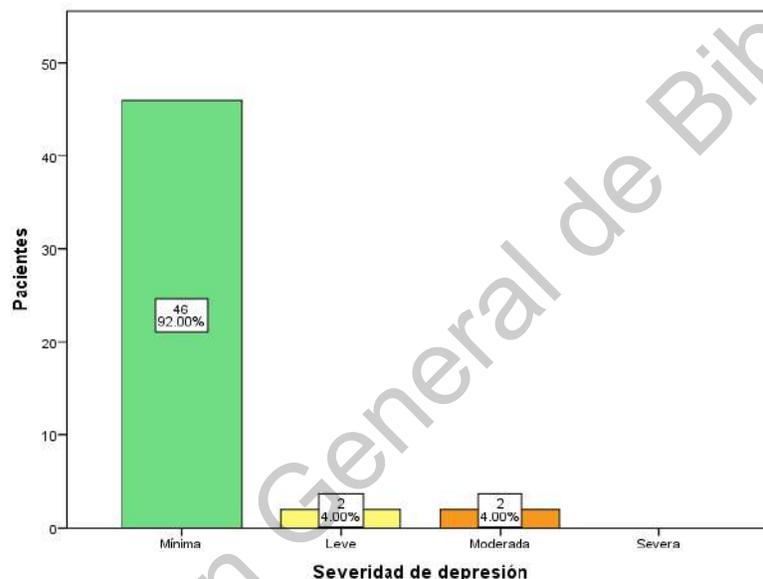


**Gráfica 9. Dominio de orientación.** No mostró diferencias significativas, con puntajes medios para el grupo PPT de 5.64 inicial y 6.0 final, frente a un grupo placebo que inicialmente mostró una media en su puntaje de 5.56 y final de 5.88.

### 6.3. Inventario de depresión de Beck (IDB)

Se ha reportado a la depresión como parte del espectro de morbilidades de los pacientes con DCL, la prevalencia se sitúa entre el 30 al 65% (Becerril y col., 2012). A fin de poder establecer una posible relación entre el DCL y la depresión en la población de estudio, se determinó usar una herramienta de tamizaje para dicho síntoma. Por lo cual se aplicó el instrumento clinimétrico de Beck, el cual es un autocuestionario de 42 reactivos, validado para la población mexicana (Robles y col., 2014).

**Tabla 4. Valores de referencia del inventario de Beck**



Nivel de depresión	Puntaje
Mínima	0-9
Leve	10-16
Moderada	17-29
Severa	30 a 63

**Gráfica 10. Resultados inventario Beck.** Se pudo determinar que el 92 % de los participantes tuvieron tamizaje negativo para detección de síntomas depresivos (<9 puntos), ningún paciente tuvo puntuación compatible con depresión severa.

#### 6.4. Velocidad de conducción nerviosa en miembros inferiores

El total de la población analizada para este parámetro fue de 23 pacientes, aleatorizados de la siguiente manera: 12 pacientes en el grupo PPT (52.2 %) y 11 pacientes en el grupo placebo (47.8 %).

Se estudió la velocidad de conducción nerviosa del nervio sural y peroneo, con funciones sensitivas y motoras respectivamente. Dicho parámetro fue el que tuvo diferencias significativas posterior a la terapia con PPT en una población con DM2 de menos de 10 años de evolución, según lo reportado por nuestro laboratorio (Valdovinos, 2017).

Los datos se analizaron con la prueba de Shapiro-Wilk, que resulto en un grado de significación menor a 0.05, por lo cual se procedió a utilizar pruebas no paramétricas para el contraste de hipótesis (Wilcoxon, U-Mann Whitney).

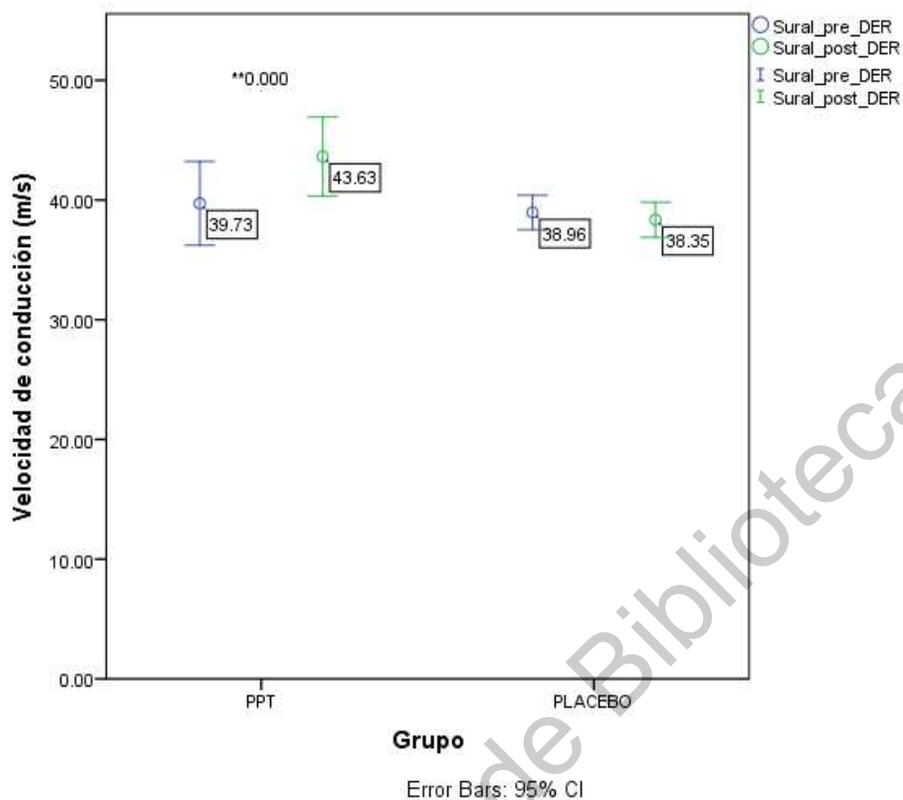
##### 6.4.1. Nervio sural

Tabla 5. Cambios electrofisiológicos en el nervio sural

Parámetro electrofisiológico	Miembro	Grupo PPT			Grupo Placebo		
		Pre-intervención	Post-intervención	p-valor	Pre-intervención	Post-intervención	p-valor
Velocidad de neuroconducción (m/s)	Derecho	39.72 ± 5.52	43.63 ± 5.19	*0.00	38.96 ± 2.14	38.35 ± 2.18	.928
	Izquierdo	40.07 ± 4.98	40.29 ± 5.35	0.715	39.29 ± 1.87	39.48 ± 1.60	0.740

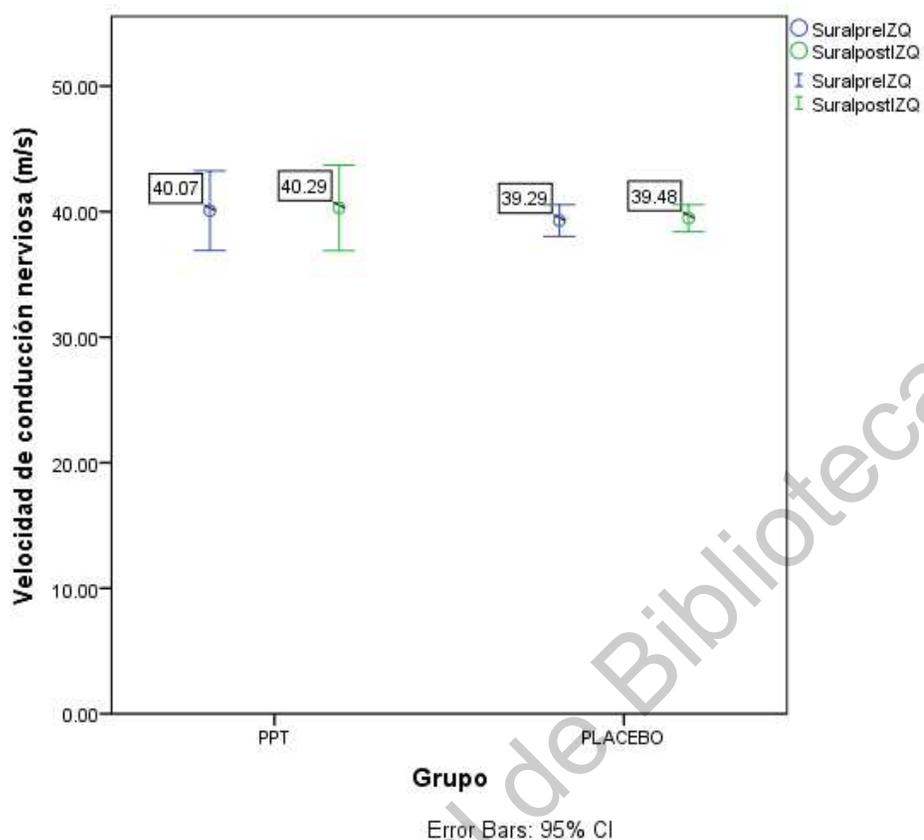
Valores expresados como media ± desviación estándar \*\* Nivel de significación al 99% (p<0.01) y \* al 95 % (p<0.05).

## Nervio sural derecho



**Gráfica 11. VCN sural derecho.** El grupo PPT tuvo un valor promedio inicial de 39.72 m/s (DE 5.52) y final de 43.63 m/s (DE 5.19). El grupo placebo no mostró mejoría (38.96 m/s vs 38.35 m/s). Se encontró una diferencia significativa en el grupo PPT ( $p=0.024$ ).

## Nervio sural izquierdo



**Gráfica 12. VCN sural izquierdo.** El grupo PPT tuvo un valor promedio inicial de 40.07 m/s (DE 4.98) y final de 40.29 m/s (DE 5.35). El grupo placebo no mostró mejoría (39.29 m/s vs 39.48 m/s). Por lo tanto no fue posible establecer alguna diferencia significativa ( $p$  valor = 0.715).

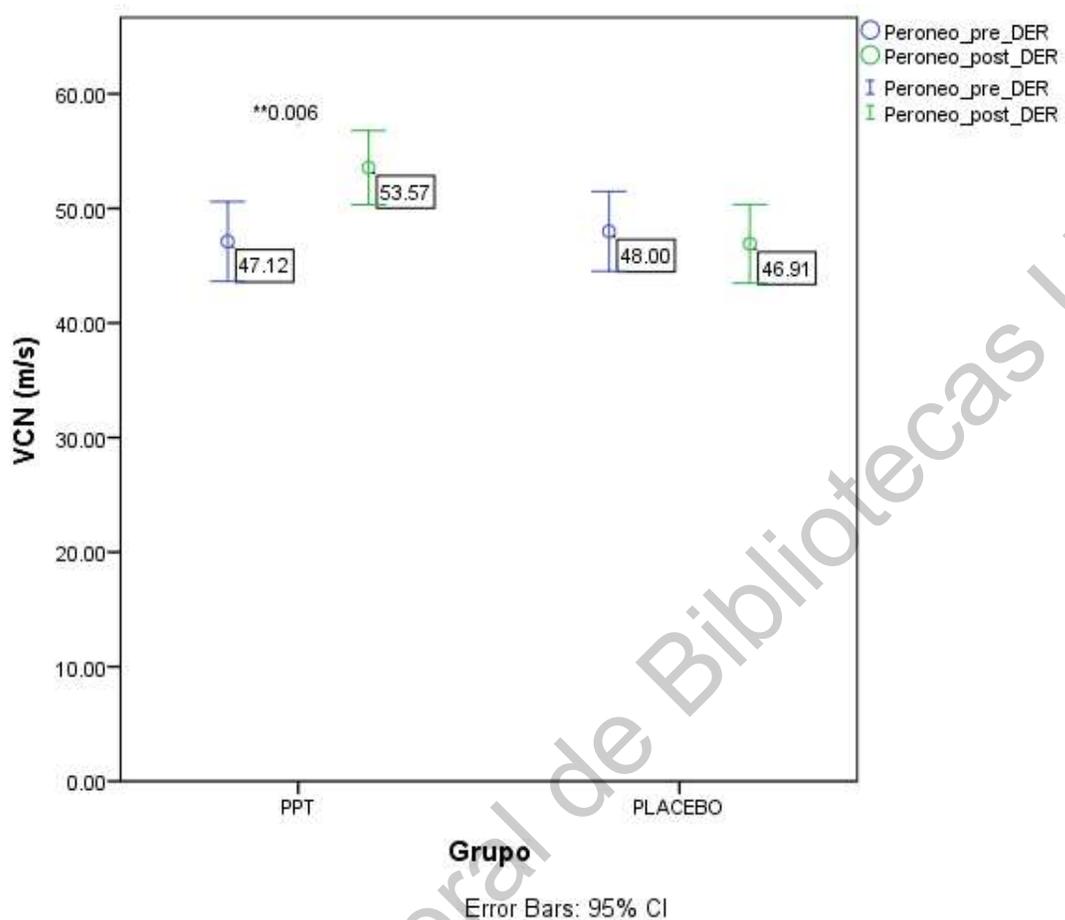
## Nervio peroneo

Tabla 6. Cambios electrofisiológicos en el nervio peroneo

Parámetro electrofisiológico	Miembro	Grupo PPT			Grupo Placebo		
		Pre	Post	p-valor	Pre	Post	p-valor
Velocidad de neuroconducción (m/s)	Derecho	39.72 ± 5.52	43.63 ± 5.19	<b>**0.006</b>	38.96 ± 2.14	38.35 ± 2.18	.651
	Izquierdo	40.07 ± 4.98	40.29 ± 5.35	<b>*0.037</b>	39.29 ± 1.87	39.48 ± 1.60	0.413

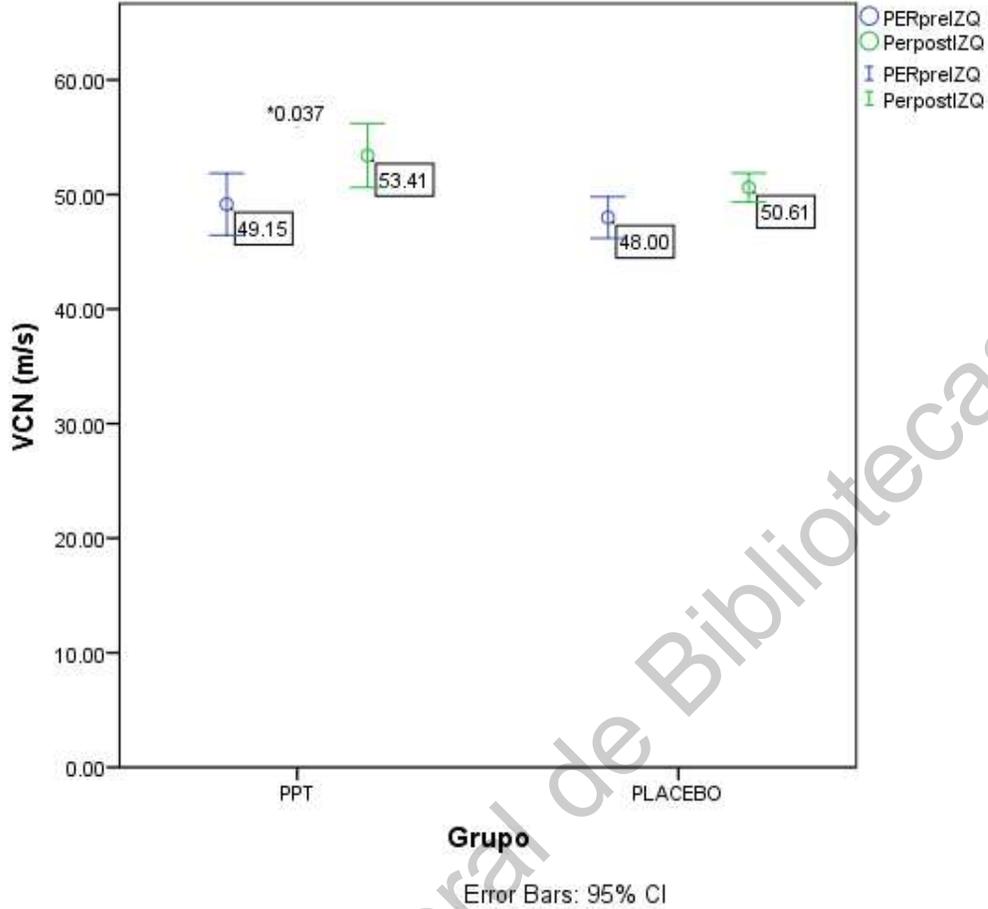
Valores expresados como media ± desviación estándar \*\* Nivel de significación al 99% (p<0.01) y \* al 95 % (p<0.05)

## Nervio peroneo derecho



**Gráfica 13. VCN peroneo derecho.** El grupo PPT tuvo un valor promedio inicial de 47.12 m/s (DE 5.47) y final de 53.56 m/s (DE 5.08). El grupo placebo por el contrario disminuyó su velocidad de conducción (48.00 m/s vs 46.91 m/s). Se encontró una diferencia significativa en el grupo PPT ( $p=0.005$ ).

### Nervio peroneo izquierdo

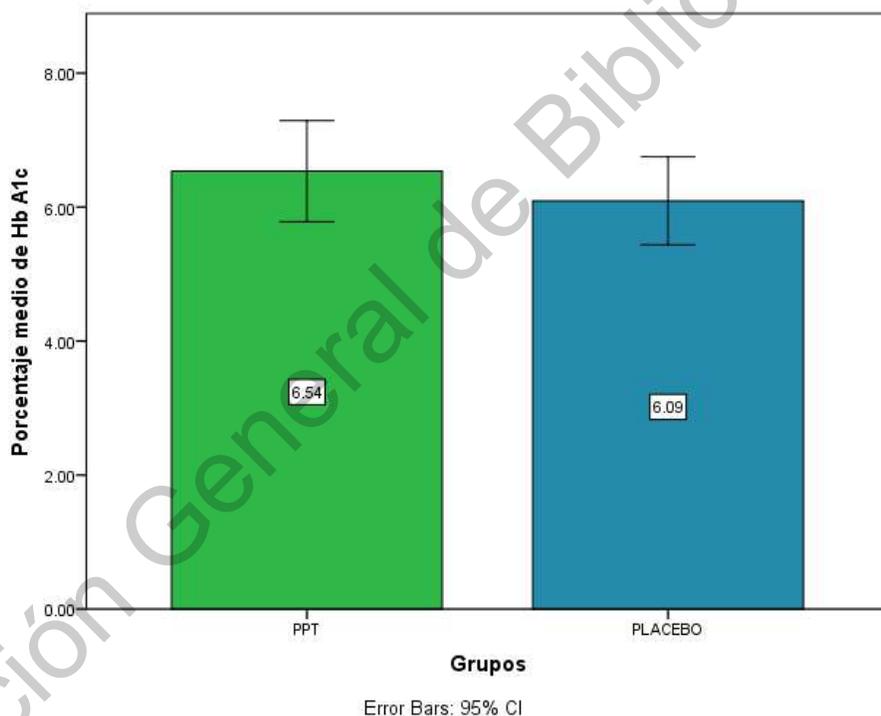


**Gráfica 16. VCN peroneo izquierdo.** El grupo PPT tuvo un valor promedio inicial de 49.15 m/s (DE 4.26) y final de 53.40 m/s (DE 4.40). El grupo placebo no mostró mejoría (48.00 m/s vs 50.60 m/s). No se encontró diferencia significativa en ningún grupo (valor p de grupo PPT= 0.063 y placebo = 0.427).

## 6.5. Determinación de hemoglobina glucosilada

Se realizó determinación de Hb A1c a la población total a fin de establecer el grado de control glucémico. Este parámetro está validado por las guías internacionales de diabetes (ADA, 2010), las cuales establecen un rango menor o igual 7% para determinar que el paciente con diabetes se encuentra en control glucémico. La HbA1c representa el 3 a 6% de la hemoglobina total y es la más proporcional a la concentración de glucosa sérica (Vargas y col., 2014).

En nuestra población (n=50) se determinó que el 70% de los pacientes mostraron una cifra menor a 7%. El rango mínimo fue de 3.30 % y 11.60 % como máximo, con una media global de 6.31 %.

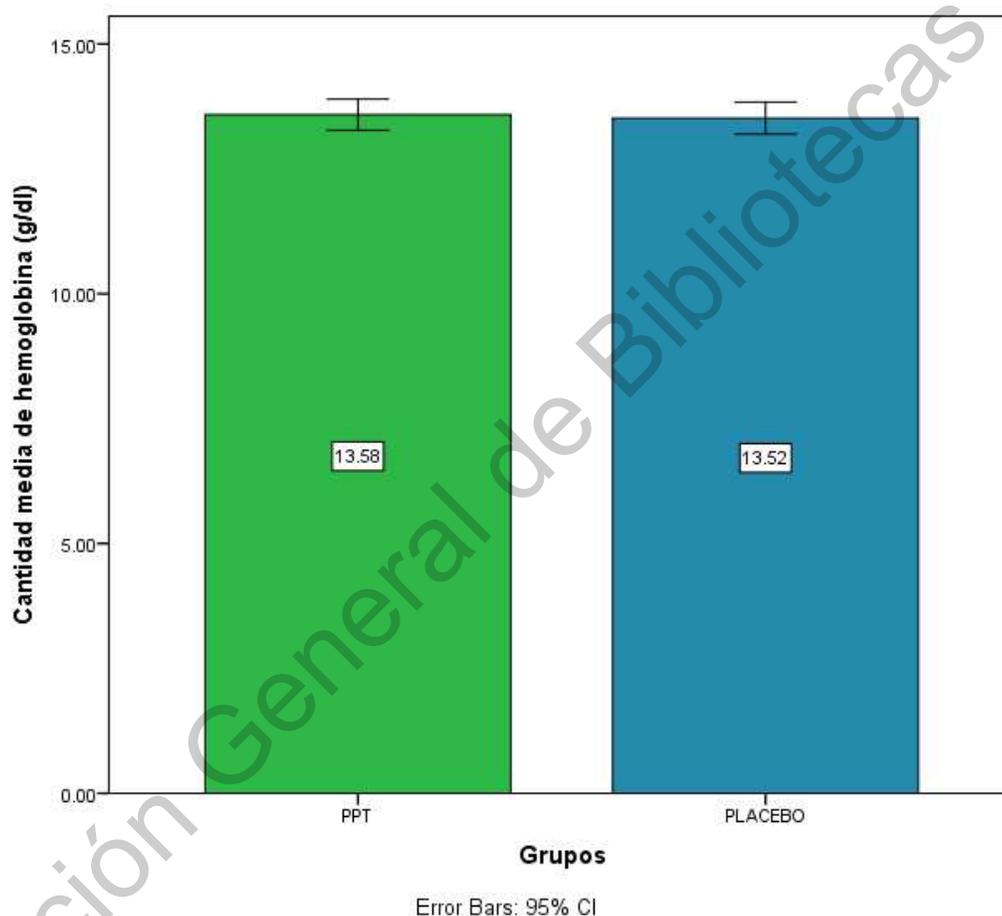


**Gráfica 15. Cuantificación de Hb A1c.** Se puede observar que ambos grupos (n=50) arrojaron un porcentaje medio dentro del punto de control (<7%). El grupo PPT reportó un valor promedio de 6.54 % (DE 1.82), por otro lado en el grupo placebo se estimó un porcentaje medio de 6.09 (DE 1.59).

## 6.6. Determinación de hemoglobina

A fin de descartar un proceso anémico que pudiera alterar las cifras de hemoglobina glucosilada, se realizó la cuantificación de hemoglobina a fin de corroborar dicho parámetro en rangos normales (Félix-Bulman y col., 2018).

De la población total (n=50) se obtuvo un valor promedio de 13.55 g/dl (DE 0.75), con un rango mínimo de 12.50 g/dl y máximo de 15.40 g/dl.



**Gráfica 16. Cuantificación de hemoglobina.** Ambos grupos se encontraron dentro del rango de referencia. El grupo PPT tuvo un valor medio de 13.58 g/dl (DE 0.75), el grupo placebo con valor medio de 13.51 g/dl (DE 0.77).

Valores de referencia para población entre 1500 y 2000 msnm (Mayo Clinic):

Mujeres: 12 a 15.5 g/dl

Hombres 13.5 a 17.5 g/dl

## 7. DISCUSIÓN

Actualmente, la esperanza de vida ha aumentado, provocando también, un aumento de las enfermedades crónico degenerativas, por lo cual, la atención a las personas mayores se considera primordial. Siendo éste un grupo etario en crecimiento y con potencial riesgo de múltiples enfermedades relacionadas con el metabolismo y el sistema nervioso. El deterioro cognitivo presentado en pacientes con DM2 es una queja que va en aumento de los casos, ambos se relacionan, por un lado la diabetes como el origen metabólico de una enfermedad neurodegenerativa que desembocara al cabo de unos años, en alteraciones permanentes, tanto estructurales como funcionales, evolucionando a demencia (Bishop, 2010). A su vez, se ha reportado que los pacientes en cuestión, presentan deficiencias nutrimentales que se relacionan con el agravamiento de su estado metabólico y que a su vez, afectan el correcto funcionamiento del sistema nervioso. Uno de estos micronutrientes es la vitamina B12, de la cual hay múltiples estudios donde reportan su deficiencia y como ésta, repercute en ambos sistemas, endocrino y nervioso. Sin embargo, en la última década, se ha puesto especial interés en otras vitaminas con un papel importante para el metabolismo energético y neuronal, tal es el caso de la vitamina B1 o también llamada tiamina, de la cual hay escasa literatura y la existente, pone de manifiesto que los pacientes con diabetes, podrían tener una deficiencia marcada, que alteraría en primer lugar, el metabolismo de la insulina y posteriormente, la utilización de glucosa por los tejidos u órganos blanco, como lo es el cerebro (Mannu y Songini, 2016).

En el presente trabajo, se estudiaron a 50 pacientes adultos, hombres y mujeres con diagnóstico de DM2, pertenecientes a la Unidad de Medicina Familiar número 13 del Instituto Mexicano del Seguro Social de la ciudad de Santiago de Querétaro, que además, presentaran algún tipo de queja cognitiva. Se les realizaron evaluaciones bioquímicas y cognitivas para determinar su estado metabólico y desempeño en tareas mentales. Posteriormente, se les dividió en dos grupos, aplicándose uno de ellos PPT y al otro, un placebo. La duración del estudio fue de 12 semanas, en las cuales, semanalmente se les aplicaba la

sustancia indicada en un consultorio habilitado dentro de la Facultad de Medicina de la UAQ, posterior a las 12 semanas, se les realizó una evaluación final.

Se realizaron un total de 50 pruebas iniciales y 46 finales. Al aplicar la prueba de MoCA versión 7.3 al inicio, se detectó deterioro cognitivo leve en el 90% de los pacientes. Al finalizar el tratamiento, posterior a 12 semanas, se volvió a aplicar la prueba pero la versión 7.2, resultando en un incremento en el puntaje obtenido en aquellos pacientes que recibieron la vitamina, comparado con el grupo placebo el cual tuvo un cambio mínimo en el puntaje. Durante el tratamiento se monitorizó cualquier tipo de tarea cognitiva realizada por el paciente y que pudiera repercutir en el desempeño medido. Sin embargo, ningún paciente mostró haber realizado alguna de estas actividades. También se evaluó su control metabólico a través de las consultas semanales que se tenían, verificando que la mayoría de ellos se mantuvieran dentro de los rangos esperados para considerarse en control metabólico, esto se validó por mediciones capilares de glucosa.

Caracterizando las variables sociodemográficas con los resultados de la prueba, se pudo relacionar también que el DCL fue más acentuado en aquellos pacientes con una menor escolaridad y a mayor edad, apareciendo las puntuaciones más altas en aquellos individuos con escolaridad alta y más jóvenes. En cuestión de sexo, el diagnóstico fue positivo con mayor número de casos en las mujeres, sin embargo cabe resaltar que el 74% de la población es de sexo femenino.

Analizando los dominios que evalúa la prueba de MoCA, se encontró que el más afectado antes y después de la prueba fue el recuerdo o memoria diferida, siendo la puntuación normal de 6, el media del resultado inicial fue de 2.7 y la media final de 3.02. El dominio que menos se vio afectado en ambos grupos, fue la nominación de objetos el cual no tuvo diferencia alguna antes y después del estudio

Debido a que algunos estudios relacionan la depresión con enfermedades crónicas degenerativas (Fisher 2015), se aplicó el inventario de depresión de Beck para la

detección de síntomas depresivos en nuestra población y poder establecer, si el deterioro presentado estaba relacionado con esta variable. Por lo cual, se les aplicó al inicio del tratamiento, arrojando que solamente 2 pacientes de los 50, presentaron síntomas depresivos, por lo cual el 96% de los pacientes presentaron síntomas mínimos, estableciéndose así, que la depresión no forma parte del espectro clínico de nuestros pacientes. Es de notar que los pacientes tienen de 1 a 5 años de evolución de la enfermedad y por lo tanto, se espera que no presenten complicaciones crónicas, factor que influye dentro de su psique.

Con base en los resultados presentados, se observa que el DCL tiene alta prevalencia en la población con diabetes y que factores como el sexo y la escolaridad, intervienen dentro del desarrollo del mismo. Con la terapia aplicada, también se comprobó que tuvo un efecto significativo en aquellos pacientes que la recibieron, mostrando cambios favorables medidos por el desempeño cognitivo. Teniendo estos resultados como antesala, se presenta una oportunidad novedosa en el tratamiento de enfermedades crónico degenerativas, especialmente en el binomio diabetes-demencia. Haciendo uso de esta base de información, se podría recomendar que para próximos estudios se aplicaran nuevas métricas para aumentar así la consistencia y darle robustez a esta vitamina, que por sus mínimos efectos secundarios, resultaría en una herramienta terapéutica eficaz y segura tanto para el control metabólico como neuronal.

Las perspectivas de nuestro estudio son aquellas dirigidas en establecer el tiempo adecuado para el inicio de la suplementación, así como determinar cuántas semanas son las necesarias para alcanzar la corrección de los niveles séricos de la misma, para lo cual se recomienda para futuros estudios, la medición sérica de este metabolito para determinar de forma más precisa la posología del tratamiento y de esta manera, hacer un uso más preciso de la vitamina en términos de tiempos.

## 8. Conclusiones

- El grupo que recibió el PPT mostró una mejoría significativa en el puntaje total de la prueba MoCA al término de 3 meses de tratamiento respecto al grupo placebo.
- Los dominios que mostraron mejoría significativa fueron construcción visuoespacial, razonamiento abstracto y memoria diferida. El lenguaje y la orientación fueron los dominios más preservados y por tanto, mejor puntuados en ambos grupos.
- La depresión no forma del espectro de deterioro cognitivo leve de la población estudiada.
- La velocidad de conducción nerviosa mejoró notablemente en aquellos pacientes que recibieron PPT, especialmente en el nervio peroneo, ya que ambos nervios, izquierdo y derecho mostraron diferencias significativas respecto a su estado previo. Mientras que únicamente el nervio sural derecho mostró diferencias significativas.

## 8. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Alzheimer's & Dementia 9. 2013 Alzheimer's disease facts and figures. 208–245.
2. Andrea Tumminia, Federica Vinciguerra, Miriam Parisi and Lucia Frittitta. Type 2 Diabetes and Alzheimer's disease: Role of insulin signalling and therapeutic implications. International Journal of Molecular Sciences. 2018, 19, 3306.
3. Belén Julieta Velasco-Guzmána, Verónica Marilú Brena-Ramos. Diabetes Mellitus Tipo 2: Epidemiología y Emergencia en Salud.
4. Bishop, Lu, Yanker. Neural mechanism of ageing and cognitive decline. Nature Vol. 464. March 2010.
5. Brandy R. Matthews, MD, FAAN. Memory dysfunction. American Academy of Neurology, 2015.
6. Carla Mannu. Marco Songini. Brain Diabetes. Diabetes Case reports. ISSN: 2572-5629.
7. Chandler Marrs Diabetes and Thiamine: A Novel Treatment Opportunity. [https://www.researchgate.net/publication/283721583\\_Diabetes\\_and\\_Thiamine\\_A\\_Novel\\_Treatment\\_Opportunity](https://www.researchgate.net/publication/283721583_Diabetes_and_Thiamine_A_Novel_Treatment_Opportunity).
8. Cheng G<sup>1</sup>, Huang C, Deng H, Wang H. Diabetes as a risk factor for dementia and mild cognitive impairment: a meta-analysis of longitudinal studies. Intern Med J. 2012 May;42(5):484-91. doi: 10.1111/j.1445-5994.2012.02758.x.
9. Christopher R. Carpenter, MD, MS, Elizabeth R. Bassett, Grant M. Fischer, Jonathan Shirshekan, James E. Galvin, MD, MPH, and John C. Morris, MD. Four Sensitive Screening Tools to Detect Cognitive Dysfunction in Geriatric Emergency Department Patients: Brief Alzheimer's Screen, Short Blessed

- Test, Ottawa 3DY, and the Caregiver-completed AD8. *Acad Emerg Med.* 2011 April ; 18(4): 374–384. doi:10.1111/j.1553-2712.2011.01040.x.
10. Dan Ziegler, Agustín Mesa José. Benfotiamina: Un derivado liposoluble de la vitamina B1 para el tratamiento de la polineuropatía diabética. *Rev. ALAD*: 2018; 8:67-80.
11. Daniel Shalev, Melissa R. Arbuckle. Metabolismo and memory: Obesity, diabetes and dementia. *Alzheimers Dement.* 2018 May; 14(5): 601–609.
12. Diabetes in mild cognitive impairment and Alzheimer's disease: Results from a prospective population-based study in Germany *J Alzheimers Dis*, 16 (Apr, 2009), pp. 687-691 <http://dx.doi.org/10.3233/JAD-2009-0981> Medline.
13. Erika Calvo Ochoa, David Heras-Sandoval, Clorinda Arias. Diabetes Tipo 3, resistencia a la insulina y enfermedad de Alzheimer. *Arch. Neurociencias* 2016. Vol 21. Suplemento especial-I 83-87.
14. Francesc Formiga, Manuel Pérez Maraver. Type 3 Diabetes Mellitus. The revival of inhaled insulin? Elsevier. Vol 61 Núm. 4 Abril 2014.
15. Gary E. Gibson, Joseph A. Hirsch, Pasquale Fonzetti, Barry D. Jordon, Rosanna T. Cirio, Jessica Elder Ann N Y Acad Sci. Vitamin B1 (thiamine) and dementia. *PMC* 2017 Mar 11.
16. Georgina Page, David Laight, Mike Cummings. Thiamine deficiency in diabetes mellitus and the impact of thiamine on glucose metabolism and vascular disease. *International Journal of Clinical Practice*, Wiley, 2011, 65 (6), pp.684.
17. Gonzalo Muñoz A.a, Christina Degenb, Johannes Schröderb,c, Pablo Toro E. Diabetes mellitus y su asociación con deterioro cognitivo y demencia. Vol. 27. Núm. 2. Marzo 2016.
18. GPC sobre la Diabetes tipo 2. Guías de práctica clínica en el SNS. Ministerio de sanidad y consumo. Primera edición, julio 2018.

- 19.GPC Tratamiento Diabetes Mellitus tipo 2. IMSS-718-14. 2014
- 20.GPC. Diagnóstico y tratamiento de la demencia tipo Alzheimer. IMSS-393-10
- 21.Jerzy Leszek, Elżbieta Trypka, Vadim V. Tarasov, Ghulam Md Ashraf , and Gjumrakch Aliev. Type 3 Diabetes Mellitus: A Novel Implication of Alzheimers Disease. *Current Topics in Medicinal Chemistry*, 2017, 17, 1331-1335.
- 22.Jesper S Neergaarda,b,c, MSc, Katrine Dragsbaka,b, MSc, Claus Christiansena4 , MD, DMSc, Henning B Nielsenc, MD, DMSc, Susanne Brixb, PhD, Morten A Karsdala, PhD, Kim Henriksena PhD. Insulin Resistance and Cognitive Dysfunction.
- 23.Ji Yeon Chung, Hyung Seok Kim, Juhyun Song. Iron metabolism in diabetes-induced Alzheimer's disease. *Biometals* (2018) 31:705-714.
- A. Jiménez, J. Pegueroles<sup>b</sup>, A. Pané<sup>a</sup>, V. Montal<sup>b</sup>, E. Vilaplana<sup>a</sup>, J. Vidal<sup>a</sup>, V. Moizé<sup>a</sup>, R. Blesa<sup>b</sup> y J. Fortea· OBESIDAD Y DETERIORO COGNITIVO: ¿Realmente existe la paradoja de la obesidad? Barcelona, 18-20 octubre 2017.
- 24.Ken Shaw. 'Type 3' diabetes: a brain insulin-resistant state linked to Alzheimer's disease. *Practical diabetes* vol. 34 no. 6.
- 25.Luong et al. *J Clin. The Impact of Thiamine Treatment in the Diabetes Mellitus. Med Res* • 2012; 4(3):153-160.
- 26.Mika Kivimäki, Ritva Luukkonen, G. David Batty,<sup>a</sup> Jane E. Ferrie,<sup>e</sup> Jaana Pentti,<sup>b,c</sup> Solja T. Nyberg,<sup>b,c</sup> Martin J. Shipley,<sup>a</sup> Lars Alfredsson,<sup>f,g</sup> Eleonor I. Fransson,<sup>f,h,i</sup> Marcel Goldberg,<sup>j</sup> Anders Knutsson,<sup>k</sup> Markku Koskenvuo,<sup>b</sup> Eeva Kuosma,<sup>b</sup> Maria Nordin,<sup>i,l</sup> Sakari B. Suominen,<sup>m,n,o</sup> Töres Theorell,<sup>i</sup> Eero Vuoksimaa,<sup>b,p</sup> Peter Westerholm,<sup>q</sup> Hugo Westerlund,<sup>i</sup> Marie Zins,<sup>j</sup> Miia Kivipelto,<sup>r,s</sup> Jussi Vahtera,<sup>o,t</sup> Jaakko Kaprio,<sup>b,p</sup> Archana Singh-Manoux,<sup>a,j,1</sup> and Markus Jokela· Body mass index and risk of dementia: Analysis of

- individual-level data from 1.3 million individuals. *Alzheimers Dement.* 2018 May; 14(5): 601–609.
27. Mónica Andrews-Guzmán Nutricionista, Magíster en Ciencias de la Nutrición. Recomendaciones de micronutrientes, vitaminas y antioxidantes en diabetes *Rev ALAD.* 2017;7.
28. N. Zhao et al. Impaired hippocampal neurogenesis is involved in cognitive dysfunction induced by thiamine deficiency at early pre-pathological lesion stage. / *Neurobiology of Disease* 29 (2008) 176–185.
29. Nasser M Al-Daghri<sup>1, 2</sup>, Mohammed Alharbi<sup>3</sup>, Kaiser Wani<sup>1,2</sup>, Sherif H Abd-Alrahman<sup>1,2</sup>, Eman Sheshah<sup>4</sup>, Majed S Alokail. Biochemical changes correlated with blood thiamine and its phosphate esters levels in patients with diabetes type 1 (DMT1). *Int J Clin Exp Pathol* 2015;8(10):13483-1348/ISSN:1936-2625/IJCEP0014924.
30. Nutrición y demencia. *Alzheimer's Disease International (ADI)*, Londres, Abril 2014.
31. Ochoa, Sandoval, Arias. Diabetes Tipo 3: Resistencia a la insulina y enfermedad de Alzheimer. *Archivos de Neurociencias*, Vol. 21. 2016.
32. Ohara T, Doi Y, Ninomiya T, et al. Glucose tolerance status and risk of dementia in the community: the Hisayama study. *Neurology* 2011;77:1126–1134.
33. P. J. Thornalley & R. Babaei-Jadidi & H. Al Ali & N. Rabbani & A. Antonysunil & J. Larkin & A. Ahmed G. Rayman & C. W. Bodmer. High prevalence of low plasma thiamine concentration in diabetes linked to a marker of vascular disease. *Diabetologia* (2007) 50:2164–2170.
34. Pereira. Factores neurotróficos y el ejercicio físico y mental. Mayo 2017.
35. R Overshott, A Burns. Treatment of dementia. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2005;76(Suppl V):v53–v59. doi: 10.1136/jnnp.2005.082537.

36. Rojas-Martínez, Rosalba; Basto-Abreu, Ana; Aguilar-Salinas, Carlos A; Zárate-Rojas, Emiliano; Villalpando, Salvador; Barrientos-Gutiérrez, Tonatiuh Prevalencia de diabetes por diagnóstico médico previo en México Salud Pública de México, vol. 60, 2018, pp. 1-9 Instituto Nacional de Salud Pública. Salud y Administración Volumen 1 Número 2 Mayo-Agosto 2014.
37. Rosa María Salinas Contreras, Marcia Hiriart, Isaac Acosta. Diabetes Mellitus y su asociación con demencia y deterioro cognitivo leve en adultos mayores mexicanos de la población urbana y rural. Archivo Neurociencias 2013. Volumen 18, suplemento I:1-7.
38. Rosa María Salinas-Contreras<sup>1</sup>, Marcia Hiriart-Urdanivia<sup>2</sup>, Isaac Acosta-Castillo, Ana Luisa Sosa-Ortiz. Diabetes mellitus y su asociación con demencia y deterioro cognitivo leve en adultos mayores mexicanos de población urbana y rural. Arch Neurocién (Mex) Vol. 18, Supl-I: 1-7; 2013.
39. Ruy David Arjona-Villicaña, Ramón Ignacio Esperón-Hernández, Gloria, María Herrera-Correa, Nelly Eugenia Albertos-Alpuche. Asociación de diabetes mellitus con deterioro cognitivo en adultos mayores. Rev Med Inst Mex Seguro Soc. 2014;52(4):416-21.
40. Saadia Shahzad Alam<sup>1</sup>, Samreen Riaz<sup>2\*</sup> and Waheed Akhtar M. Effect of High Dose Thiamine Therapy on Risk Factors in Type 2 Diabetics. Alam et al., J Diabetes Metab 2012, 3:1. DOI: 10.4172/2155-6156.1000233.
41. Scott M. Grundy. Metabolic syndrome update. Trends in cardiovascular medicine. Volume 26, Issue 4, may 2016, pages 364-373.
42. Sheila Black, Kyle Kraemer, Avani Shah, Gaynell Simpson. Diabetes, depression and cognition. Current diabetes reports 2018, 18:118.
43. Silvia Gra Menéndez, Noel Padrón Pérez, Juan de Dios Libre Rodríguez. Péptido beta amiloide, proteína Tau y enfermedad de Alzheimer. Rev. Cubana 2002:21 (4) 253:61.

44. Strachan MW<sup>1</sup>, Deary IJ, Ewing FM, Frier BM. Is type II diabetes associated with an increased risk of cognitive dysfunction? A critical review of published studies. *Diabetes Care*. 1997 Mar;20(3):438-45.
45. Suzanne M. de la Monte, M.D., M.P.H. and Jack R. Wands, M.D. Alzheimer's Disease Is Type 3 Diabetes—Evidence Reviewed. *J Diabetes Sci Technol*. 2008 Nov; 2(6): 1101–1113.
46. Thornalley PJ<sup>1</sup>. The potential role of thiamine (vitamin B1) in diabetic complications. *Curr Diabetes Rev*. 2005 Aug;1(3):287-98.
47. Tripathi. New cellular and molecular approaches to ageing brain. *Annals of Neurosciences*. 2012.
48. Vincenzo Monda, Marco La Marra, Raffaella Perrella, Giorgio Caviglia, Alessandro Iavarone, Sergio Chieff, Giovanni Messina, Marco Carotenuto, Marcellino Monda, Antonietta Messina. Obesity and brain illness: from cognitive and psychological evidences to obesity paradox. *Diabetes, Metabolic Syndrome and Obesity: Targets and Therapy* 2017;10 473–479.
49. Yu et al. Thiamine deficiency contributes to synapse and neural circuit defects. *Biol Res* (2018) 51:35.

## 10. ANEXOS

### Anexo 1. ABREVIATURAS

**DMT2:** Diabetes Mellitus tipo 2

**DCL:** Deterioro cognitivo leve

**PND:** Polineuropatía diabética

**PPT:** Pirofosfato de tiamina

**SNC:** Sistema nervioso central

**EA:** Enfermedad de Alzheimer

**DT3:** Diabetes Tipo 3

**SM:** Síndrome metabólico

**RI:** Resistencia a la insulina

**HAS:** Hipertensión arterial sistémica

**ATP:** Adenosín trifosfato

**DT:** Deficiencia de tiamina

**MCP:** Memoria a corto plazo

**MLP:** Memoria a largo plazo

**PLP:** Potenciación a largo plazo

**EO:** Estrés oxidativo

## Anexo 2. Prueba de MoCA

### MONTREAL COGNITIVE ASSESSMENT (MOCA)

(EVALUACIÓN COGNITIVA MONTREAL)

Versión Mexicana 7.3. Versión Alternativa

NOMBRE: \_\_\_\_\_

Nivel de estudios: \_\_\_\_\_

Fecha de nacimiento: \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_

Sexo: \_\_\_\_\_

Fecha: \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_

VISOESPACIAL/EJECUTIVA		Copiar el cilindro		Dibujar un Reloj (Nueve y diez) (3 puntos)		Puntos								
<p>Comienzo</p> <p>Final</p>				<input type="checkbox"/> Contorno <input type="checkbox"/> Números <input type="checkbox"/> Agujas		<input type="checkbox"/> /5								
DENOMINACIÓN														
						<input type="checkbox"/> /3								
MEMORIA		Lea la lista de palabras, el paciente debe repetirlas. Haga dos intentos. Recuérdese las 5 minutos más tarde.		TREN	HUEVO	SOMBRERO	SILLA	AZUL	Sin puntos					
		1er intento												
		2º intento												
ATENCIÓN		Lea la serie de números (1 número/seg.) El paciente debe repetirla. <input type="checkbox"/> 5 4 1 8 7 El paciente debe repetirla a la inversa. <input type="checkbox"/> 1 7 4					<input type="checkbox"/> /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.		<input type="checkbox"/> 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			<input type="checkbox"/> /1							
		Restar de 7 en 7 empezando desde 80 <input type="checkbox"/> 73 <input type="checkbox"/> 66 <input type="checkbox"/> 59 <input type="checkbox"/> 52 <input type="checkbox"/> 45		4 o 5 sustracciones correctas: 3 puntos, 2 o 3 correctas: 2 puntos, 1 correcta: 1 punto, 0 correctas: 0 puntos			<input type="checkbox"/> /3							
LENGUAJE		Repetir: Ella escuchó que el abogado de él fue el primero en demandar después del accidente <input type="checkbox"/> Las niñas que recibieron demasiados dulces tuvieron dolores de estómago <input type="checkbox"/>					<input type="checkbox"/> /2							
		Fluidez del lenguaje. Decir el mayor número posible de palabras que comiencen por la letra "M" en 1 min. <input type="checkbox"/> _____ (N ≥ 11 palabras)					<input type="checkbox"/> /1							
ABSTRACCIÓN		Similitud entre p. ej. plátano – naranja= fruta <input type="checkbox"/> ojo – oído <input type="checkbox"/> trompeta – piano					<input type="checkbox"/> /2							
RECUERDO DIFERIDO		Debe acordarse de las palabras SIN PISTAS		TREN	HUEVO	SOMBRERO	SILLA	AZUL	Puntos por recuerdos SIN PISTAS únicamente					
		Pista de categoría												
		Pista elección múltiple												
ORIENTACIÓN		<input type="checkbox"/>	Día del mes (fecha)	<input type="checkbox"/>	Mes	<input type="checkbox"/>	Año	<input type="checkbox"/>	Día de la semana	<input type="checkbox"/>	Lugar	<input type="checkbox"/>	Ciudad	<input type="checkbox"/> /6
Adaptación: L. Ledesma PhD.		© Z. Nasreddine MD		www.mocatest.org		Normal ≥ 26 / 30		TOTAL		<input type="checkbox"/> /30 Añadir 1 punto si tiene ≤ 12 años de estudios				
Administrado por: _____														

### Anexo 3. Consentimiento informado

<p>UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE QUERÉTARO Facultad de Medicina Clínica del Sistema Nervioso</p>
<p><b>CONSENTIMIENTO INFORMADO</b></p>
<p>Nos complace informarle que Ud. ha sido invitado a participar en el estudio llamado "<b>Valoración del efecto del pirofosfato de tiamina (PTT) en pacientes con Diabetes Mellitus tipo 2 y deterioro cognitivo leve</b>". El presente estudio tiene como finalidad determinar la eficacia de las terapias con PTT en la mejoría de las funciones cognitivas afectadas, detectas mediante pruebas neuropsicológicas, a pacientes con deterioro cognitivo leve.</p> <p><b>Procedimiento:</b> Su participación en el siguiente estudio constará de los siguientes pasos: realización de historia clínica, extracción de una muestra sanguínea para determinaciones bioquímicas, caracterización antropométrica y determinación de signos vitales; aplicación de pruebas neuropsicológicas para detección de deterioro cognitivo leve, aplicación de pirofosfato de tiamina vía intramuscular, una vez por semana durante tres meses. Todos estos estudios se realizarán sin costo alguno para usted.</p> <p><b>Participación Voluntaria:</b> Su participación es voluntaria; si desea retirarse del estudio, podrá hacerlo en cualquier momento (con previo aviso a los responsables del estudio) sin ninguna consecuencia para usted o sus familiares. Se le otorgará un documento llamado "Carta de retiro del estudio" para que en el momento de solicitada su salida, esta sea mediante el llenado del formato mencionado.</p> <p><b>Reacciones y molestias:</b> Al participar en el estudio podría presentar dolor leve en el sitio de la punción para la extracción sanguínea y existe un riesgo de la aparición de un hematoma (moretón) o una infección en el sitio de la punción. El personal que lo atenderá durante su estancia en la "Clínica del Sistema nervioso" está capacitado para el manejo clínico de pacientes y es experto en técnicas aplicadas. En todo momento estará bajo vigilancia médica.</p> <p><b>Confidencialidad y resultados:</b> Se realizará un manejo confidencial de todos sus datos personales y clínicos, los cuales serán utilizados exclusivamente para fines de investigación. Los resultados le serán entregados por escrito si usted así lo desea para poder consultarlos con su médico tratante.</p> <p><b>Responsables:</b> Los responsables del estudio son: Dr. Hebert Luis Hernández Montiel (cel. 442 1578142, LM. Gerardo Fabián González Quemada (cel. 4426687004), docentes e investigadores adscritos a la Clínica del Sistema Nervioso de la Facultad de Medicina de esta Universidad. Puede resolver dudas, solicitar aclaraciones o consultar por reacciones o molestias con cualquiera de los responsables o al teléfono 192 12 00 extensión 6252</p>
<p><b>Firmas de conformidad</b></p>
<p>Yo _____ (nombre completo) y _____ (firma del participante) en el estudio: _____, declaro libre y voluntaria mi aprobación en la participación en el presente estudio. Así mismo se me informo la libre decisión de retirarme voluntariamente del estudio en el momento que así lo desee, sin que esto afecte mi atención médica.</p>
<p>Nombre y firma del padre, madre, familiar responsable, tutor o representante legal: _____</p>
<p>Nombre y firma del investigador: _____</p>
<p>Testigo 1. Nombre y firma: _____</p>
<p>Testigo 2. Nombre y firma: _____</p>
<p>Santiago de Querétaro, Qro., a _____ de _____ del 2019.</p>

## Anexo 4. Carta de aprobación del Comité de Bioética



UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE QUERÉTARO  
FACULTAD DE MEDICINA

Facultad de Medicina a 14 de junio del 2019

Gerardo Fabián González Quemada

Presente

Por medio de la presente le hacemos llegar las observaciones y recomendaciones al protocolo:

"Evaluación del efecto del difosfato de tiamina en función cognitiva en pacientes con Diabetes Mellitus tipo 2 y deterioro cognitivo leve"

Que ha turnado a este Comité de Bioética, tras haberlo adecuado a las sugerencias de este Comité:

Ninguna observación

Con base en lo anterior el dictamen correspondiente es de:

APROBADO

"EDUCO EN LA VERDAD Y EN EL HONOR"

"POR LA VIDA Y LA SALUD"

  
Dr. Carlos Francisco Sosa Ferrera  
Presidente del Comité de Bioética  
Facultad de Medicina

  
MIMEM Claudia Verónica Cabeza Cabrera  
Secretaria del Comité de Bioética  
Facultad de Medicina

Cp Consejo de Investigación y Posgrado



Ciudad No. 200 Frances de la Cruz, San Andrés de Cholula, México, C.P. 76170  
Tel. 01 442-192 12 00 Ext. 5100 y 192 12 73

## Anexo 5. Carta posgrado

**Universidad Autónoma de Querétaro**  
 Dirección de Investigación y Posgrado  
 Registro del Protocolo de Investigación del Estudiante de Posgrado

Espacio exclusivo para la Dirección

No. Registro de Proyecto:	10906
Fecha de Registro:	21/06/2019
Fecha de inicio de proyecto:	Julio 2019
Fecha de término de proyecto:	Diciembre 2019

**1. Datos del solicitante:**

No. de expediente:	261482	
Nombre:	González Quemada Gerardo Fabián	
Apellido Paterno:	Apellido Materno	Nombre(s)

Dirección:	Zona Centro	
Albino García # 166	Colonia	
Calle y número	Guanajuato 4616105793	
Estado	Teléfono (incluír cada)	

**2. Datos del proyecto:**

Facultad:	Facultad de Medicina
-----------	----------------------



(Escribir el nombre completo del posgrado en el que está inscrito)

Especialidad en: \_\_\_\_\_

Maestría en: Maestría en Ciencias en Neummetabolismo

Doctorado en: \_\_\_\_\_

Tema específico del proyecto:	Evaluación del efecto del difosfato de tamina en la función cognitiva en pacientes con Diabetes Mellitus tipo 2 y deterioro cognitivo leve
-------------------------------	--

 Dr. Heber Luis Hernández Montes Director de Tesis	Codirector:	Dr. Nicolás Camacho Calderón Jefe de Investigación y Posgrado de la Facultad
--	-------------	---

Lic. Gerardo Fabián González Quemada Alumno <sup>1</sup>	Dra. Guadalupe Zaldivar Lelo de Larrea Directora de Facultad <sup>1</sup>	Dra. M <sup>a</sup> Guadalupe Flavia Flores Piña Directora de Investigación y Posgrado <sup>1</sup>
---	--	--

<sup>1</sup> Forjar nombre completo y firma

## Anexo 6. Movilidad académica UNAM Juriquilla tercer semestre



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO



**DR. HEBERT LUIS HERNÁNDEZ-MONTIEL**  
Profesor Investigador y  
Coordinador de la Clínica del Sistema Nervioso  
De la Facultad de Medicina de la UAQ.  
Presente

Por este conducto hago constar que el alumno **GERARDO FABIÁN GONZÁLEZ QUEMADA**, asistió de manera ininterrumpida y presentó los exámenes del Curso Fundamental Optativo **"FORMACIÓN HIPOCAMPAL: ESTRUCTURA Y FUNCIÓN"** Clave 70151, del Programa del Posgrado en Ciencias de la UNAM, impartido en el Instituto de Neurobiología y correspondiente al Semestre 2020-1.

El citado alumno González obtuvo calificación aprobatoria de **DIEZ (10)**.

Atentamente,  
*"Por mi Raza Hablará el Espíritu"*  
Campus UNAM-Juriquilla, Querétaro, Qro., 29 de noviembre de 2019

  
Dra. Sofia Yolanda Díaz Miranda  
Profesor del Curso  
Inv. Titular C, t.c. S.N.I. Nivel III



Vo.Bo.

  
Dra. Maricela Luna Muñoz  
Coordinadora de la Maestría en Ciencias

Instituto de Neurobiología UNAM  
Tel: 761 5622 4028

Campus Juriquilla, 62000 Querétaro, Qro.  
[www.inb.unam.mx](http://www.inb.unam.mx)

Tel: 052 25 231663 y 2412 200110  
[coordinacion@unam.mx](mailto:coordinacion@unam.mx)

*Somos Investigación*

CIENCIAS NATURALES Y EXACTAS

# ¿QUÉ ES LA DIABETES TIPO 2 Y 3?

INTRO. GERARDO FABIÁN GONZÁLEZ

ESTUDIANTE, MAESTRÍA EN CIENCIAS EN NEUROMETABOLISMO, FACULTAD DE MEDICINA  
gerardo@helo.com

La Diabetes Tipo 3 es un término que engloba 2 enfermedades con un alto impacto en la salud de la población mundial. En primer lugar, Diabetes Mellitus tipo 2, la cual es una enfermedad crónica degenerativa, caracterizada principalmente por dos factores: altos niveles de glucosa en la sangre y resistencia a la insulina. Ambos se relacionan a complicaciones a largo plazo como ceguera, enfermedad renal, pérdida de la sensibilidad en extremidades y demencia. En segundo lugar, a la demencia tipo Alzheimer, enfermedad neurodegenerativa e irreversible donde ocurre una pérdida gradual de la memoria a tal grado de incapacitar al individuo para realizar tareas sencillas como ponerse los zapatos, orientarse en la calle o no poder recordar su domicilio e incluso su nombre.

Por lo tanto, el término significa la asociación entre ambas

enfermedades, en donde numerosas investigaciones concluyen que la Diabetes Mellitus tipo 2 es un factor de riesgo muy importante para desarrollar demencia tipo Alzheimer.

La Diabetes Mellitus tipo 2 deriva de una dieta alta en azúcares simples (dulces, refrescos, pasteles, galletas) y grasas saturadas (carne roja, comida rápida, embutidos), poca o nula actividad física y estrés emocional; sin embargo, también hay casos donde se origina por herencia genética. Lo anterior produce que el cerebro tenga menos capacidad de regenerarse. Estos cambios se acentúan en áreas del cerebro donde se procesa la información, como el hipocampo, estructura que participa en procesos de aprendizaje y memoria.

Para evitar ambas enfermedades, propongo tres puntos que han demostrado disminuir el riesgo de padecer tanto diabetes como demencia. Mediante la estimulación de factores protectores para nuestro cerebro, éste se vuelve más resistente ante los daños ocasionados por el envejecimiento, la mala alimentación y el estrés emocional.

El primer punto es fundamental ya que, para una enfermedad crónico-neuro-degenerativa, una adecuada nutrición es la base. Se debe procurar tener una alimentación equilibrada, variada y con buen aporte de nutrientes. Hay que incluir en las comidas abundantes vegetales de color verde, consumo regular de frutas, cereales integrales y leguminosas; optar por proteínas con poca grasa, como pescados o pollo sin piel y grasas saludables como almendras, nueces o aguacate.

El segundo punto se enfoca en la actividad física regular. La práctica de sesiones de ejercicio 5 días a la semana, durante 30 minutos cada una, beneficia al buen desarrollo del cuerpo. Van desde caminar al aire libre o usar la bicicleta como medio de transporte; no es necesario sudar exageradamente, simplemente disfrutar de la actividad.

Por último, el tercer punto abarca la estimulación cognitiva, es decir, toda aquella actividad que ejercite el pensamiento creativo y crítico, para lo cual recomiendo aprender algo nuevo cada día: leer un libro, realizar pinturas o resolver crucigramas.

## Anexo 8. Convocatoria a la población en general



FACULTAD DE MEDICINA  
UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE QUERÉTARO



### ¿ERES DIABÉTICO Y TIENES SÍNTOMAS DE POLINEUROPATÍA? ¿CONOCES TUS NIVELES DE TIAMINA?

La polineuropatía es una afección de los nervios causada por la diabetes, que se caracteriza por debilidad, dolor, ardor, entumecimiento y sensación de hormigueo en piernas y pies.



#### ¿QUÉ ES LA TIAMINA?

La tiamina o vitamina B1 forma parte del Complejo B y ayuda al metabolismo de los carbohidratos, además de tener propiedades antioxidantes. Estudios han reportado que los pacientes diabéticos pueden tener bajos niveles de tiamina, pudiendo ser causa de alteraciones en el organismo.

#### SI CUENTAS CON:

- Menos de 10 años de diagnóstico
- Mayor de 18 años
- Control regular de glucosa
- Síntomas de polineuropatía

#### TE INVITAMOS A PARTICIPAR EN NUESTRO PROTOCOLO

Permitirá conocer el grado de deficiencia de tiamina en pacientes diabéticos y su relación con la polineuropatía

#### Interesados comunicarse con:

- Dr. Fabián González Quemada 442 668 7004
- Dr. Hebert Luis Hernández Montiel: 4421578144

#### Clínica del Sistema Nervioso

En calle Clavel 200, Prados de La Capilla, Santiago de Querétaro, Qro., al interior de la Facultad de Medicina  
Teléfono: (442) 192-12-00, Extensión 6252

