



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE PSICOLOGIA

EL EFECTO DE LA DIABETES MELLITUS TIPO 2 SOBRE LA MEMORIA

TESIS PROFESIONAL
QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE:
LICENCIADA EN PSICOLOGÍA
P R E S E N T A:
MIRIAM GUADALUPE CRUZ GARCÍA

DIRECTORA DE TESIS:
DRA. SELENE CANSINO
REVISORA DE TESIS:
DRA. CAROLINA ESCOBAR
SINODALES:
DR. OSCAR ZAMORA
DR. FERNANDO PEÑA
DRA. EVELIA HERNÁNDEZ

MÉXICO, D.F.

2008



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

Este trabajo fue apoyado por el Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología (proyecto 46092-H) y por el programa de Apoyo en Proyecto de Investigaciones e Innovación Tecnológica (PAPITT) de la Dirección General de Asuntos del Personal Académico de la UNAM (Proyectos IN304202-IN300206)

Papá

Tuve mucha suerte de que Dios me eligiera para estar a tu lado, se que hubo muchos momentos perdidos y pensamientos que jamás se convirtieron en palabras. Lamento haberme instalado en la obscuridad de mi corazón y de mi mente buscando el amor y la aceptación de otros sin darme cuenta de que tú estabas a mi lado esperando una palabra, un abrazo, una sonrisa algo que te digiera que eras más que el que provee... discúlpame.

Papá, te prometo que nunca serás un pretexto sino una razón para seguir adelante, aprender a disfrutar de la vida, a pesar de los retos, incluso el reto que implica el estar vivo. Gracias por enseñarme a perdonar y mostrarme lo lejos que podemos llegar con esfuerzo y amor a lo que hacemos.

TE QUIERO PARA SIEMPRE

“Tu princesita de chocolate”

AGRADECIMIENTOS

A Dios por todo

A mi mamá y a mis hermanos por todo su amor, apoyo y paciencia.

A mis amigos por los pasos dados y por los que vienen ¡salud!

Contenido

Resumen	4
1. Introducción	5
2. Antecedentes	8
Memoria	
2.1.1. Definición	9
2.1.2. Los hallazgos derivados del caso HM	9
2.1.3. Taxonomía de la memoria	11
2.1.4. Los procesos que intervienen en la memoria	14
Diabetes Mellitus tipo 2	
2.2.1 Epidemiología	24
2.2.2. Definición y clasificación	25
2.2.3. Diagnóstico	27
2.2.4. Complicaciones	28
2.2.5. Diabetes y calidad de vida	29
Glucosa y sistema nervioso	
2.3.1. Importancia de la glucosa en la célula	30
2.3.2. Localización de las proteínas GLUT en el SNC	32
2.3.3. Mecanismos moleculares celulares afectados por las alteraciones de la homeostasis de la glucosa	36
2.3.4. Respuesta del Sistema Nervioso Central ante las alteraciones de la homeostasis de la glucosa	40
2.3.5. Glucosa y Cognición	43
2.3.6. Teoría de Claude Messier	45

Insulina	
2.4.1. Insulina y Sistema Nervioso Central	47
2.4.2. Insulina/ Receptor de insulina y Cognición	49
2.4.3. Resistencia a la insulina y Memoria	52
2.4.4. Receptor de Insulina y Enfermedad de Alzheimer	55
Diabetes Mellitus tipo 2 y cognición	
2.5.1. Relación entre el síndrome metabólico, diabetes mellitus y cognición	58
2.5.2. Substrato anatómico del deterioro cognitivo en pacientes con Diabetes Mellitus Tipo 2	61
2.5.3. Diabetes mellitus tipo 2 y envejecimiento cerebral acelerado	63
2.5.4. Diabetes mellitus tipo 2 y demencia	65
2.5.5. Diabetes mellitus tipo 2 y cognición	70
3.0. Justificación	72
4.0. Objetivos	73
5.0. Método	74
6.0. Resultados	75
7.0. Discusión	82
8.0. Conclusiones	97
9.0. Limitaciones y sugerencias	98
Referencias	100
Anexo	121

Abreviaturas

Ach	Acetilcolina	MAPK	Proteína cinasa activada por mitógenos
AD	Enfermedad de Alzheimer		
AGEs	Productos de glucosilación avanzada	MCI	Daño cognitivo ligero
AMPA	A-ampa-3-hidroxi-5-metil-4-isoxasolpropionato	MMSE	Mini-Examen de Estado Mental
ApoE	Apolipoproteína E	NAD	Dinucleótido de nicotinamida y adenina- oxidada
ATP	Adenosina-5-trifosfato		
AVC	Accidente vascular cerebral	NADH	Dinucleótido de nicotinamida y adenina- reducida
CAMKII	Cálcio-calmodulina tipo2		
cAMP	Adenosine-3-5-cíclica monofosfato	NMDA	N-metil-D-aspartato
CoA	Coenzima A	NO	Óxido nítrico
CREB-1	Factor transcripcional	OGTT	Prueba de Tolerancia a la Glucosa
CSF	Líquido cerebro-espinal	OMS	Organización Mundial de La Salud
DAG	Diacilglicerol	A β	Beta amiloide
DM	Diabetes mellitus	PKA	Proteína Cinasa A
DMT2	Diabetes mellitus tipo 2	PKB	Proteína Cinasa B
DNA	Ácido desoxirribonucleico	PKC	Proteína Cinasa C
EVC	Enfermedad Vascular Cerebral	RI	Receptor de insulina
FPG	Glucosa plasmática en Ayuno	RM	Razón de Momios
GLUT	transportadores de glucosa	ROS	Especies reactivas de oxígeno
HbA _{1C}	Hemoglobina glucosilada	RR	Riesgo Relativo
HDL	Lipoproteínas de alta densidad	SGLUT	Transportadores de sodio- glucosa
IGT	Daño en la tolerancia a la glucosa	SM	Síndrome Metabólico
IRS	Substrato del receptor de insulina	SNC	Sistema Nervioso Central
LTP	Potenciación a largo plazo	5- HT	Serotonina

Resumen

Los efectos de la diabetes mellitus tipo 2 sobre el sistema nervioso periférico están bien establecidos, sin embargo, sus efectos estructurales y funcionales sobre el sistema nervioso central aún se desconocen. El objetivo del presente trabajo fue describir las anormalidades en el metabolismo de la glucosa y la insulina, y el consecuente síndrome metabólico característico de la diabetes mellitus tipo 2; así como, describir los efectos de este síndrome en la memoria declarativa. El estudio consistió en revisar las investigaciones científicas publicadas en los últimos diez años, que involucran adultos de edad media diagnosticados con diabetes mellitus tipo 2, en las que se evaluaron procesos de memoria en estos pacientes. Se identificaron 22 estudios que cumplieron el criterio de inclusión, de un total de 95 investigaciones que arrojó la búsqueda en la base de datos *PubMed*. La diabetes mellitus tipo 2 ocasiona una *encefalopatía diabética* que se caracteriza por cambios neurofisiológicos, estructurales y funcionales en el sistema nervioso central, cuya etiología patogénica es multifactorial. Los estudios revisados evaluaron de manera predominante a la memoria declarativa y permitieron identificar que el deterioro en la memoria semántica y probablemente también en la memoria episódica, pueden manifestarse desde la edad adulta media, en los pacientes que padecen diabetes mellitus tipo 2. Estos deterioros, a su vez, se correlacionaron con la disminución del tamaño del hipocampo, estructura central en la memoria declarativa. Estos resultados apoyan la teoría de la “hipoglucemia funcional”, la cual propone que el hipocampo es una estructura vulnerable a los cambios metabólicos originados por la resistencia a la insulina.

1. Introducción

La diabetes mellitus tipo 2 (DMT2) es un desorden metabólico que se caracteriza por la presencia de concentraciones elevadas de glucosa en sangre, como consecuencia de la resistencia a la insulina y a su secreción compensatoria inadecuada (Leroith, Taylor y Olefsky, 2003).

Los efectos de la diabetes mellitus sobre el sistema nervioso periférico se encuentran bien establecidos, la neuropatía diabética, por ejemplo. Sin embargo, sus efectos sobre el sistema nervioso central son aún desconocidos. La glucosa es el sustrato energético más importante del cerebro y en algunas alteraciones, como en la enfermedad de Alzheimer, su consumo mejora la ejecución de los pacientes en tareas de memoria (Harvey y Champe, 2006; Messier, 2004; Messier y Gagnon, 1996). Sin embargo, la glucoregulación alterada, como ocurre en la diabetes mellitus tipo 2, se asocia a una disminución de los procesos cognoscitivos en general, y a una disminución en el desempeño de los pacientes en tareas de memoria declarativa y de velocidad perceptual (Gispén y Biesels, 2000). Estos hallazgos se han derivado de estudios con adultos mayores (Stewart y Liolista, 1999; Strachan, Deary, Swing y Frier, 1997), quienes han sido objeto de numerosas investigaciones debido a la alta incidencia de esta enfermedad en personas mayores de 60 años. Incluso, se han observado alteraciones estructurales en el hipocampo, estructura estrechamente vinculada a la memoria declarativa (Brands *et al.*, 2007_a; Convit *et al.*, 2003; Scoville y Milner, 1957).

También se ha reportado que el riesgo de padecer demencia se duplica en la DMT2 (Allen, Frier y Strachan, 2004; Biessels, Staekenborg, Brunner, Brayne y

Scheltens, 2006). Por ello, se introdujo el término *encefalopatía diabética* que se emplea para referirse a los efectos a largo plazo de la diabetes mellitus sobre el cerebro (Gispén y Biesels, 2000). Estos efectos se manifiestan a nivel estructural, neurofisiológico y neuropsicológico, y su etiología patogénica es multifactorial y poco conocida. El presente trabajo tuvo por objetivo analizar los estudios con pacientes diagnosticados con DMT2 de la edad media, es decir, entre 40 y 60 años, debido a que las consecuencias de este padecimiento en el sistema nervioso central en este grupo de edad son menos conocidas. Esto a pesar de que el 39% de la incidencia de esta enfermedad se localiza en este grupo de edad en nuestro país (Salinas *et al.*, 2003). Algunos autores (Biessels *et al.*, 2006) han calificado este periodo de la vida como poco crítico para el desarrollo de complicaciones cognitivas clínicamente relevantes. Sin embargo, no se han realizado revisiones de artículos científicos en adultos de edad media que permitan integrar los hallazgos de estos estudios a fin de precisar cuáles son las consecuencias de la DMT2 en los procesos cognoscitivos en este grupo de edad. La presente revisión se enfoca en los estudios que han evaluado procesos de memoria en pacientes diagnosticados con DMT2, debido a que esta función cognoscitiva es sumamente vulnerable a las alteraciones de la glucoregulación (Convit, 2005).

En primer término se define el concepto de *Memoria* y se describe su clasificación taxonómica derivada principalmente del famoso caso clínico HM. Posteriormente, se proporciona una descripción de los procesos de la memoria que intervienen en su consolidación. En seguida, se aborda la definición de *Diabetes Mellitus*, el procedimiento para su diagnóstico, y las complicaciones que se derivan de esta enfermedad. Posteriormente, en la sección *Glucosa y Sistema Nervioso Central*, se describe la importancia de la regulación de la glucosa en el funcionamiento de la memoria; así como, las consecuencias de su desequilibrio sobre este proceso

cognoscitivo. En la sección de *Insulina*, se hace referencia a la importancia de la insulina en las funciones cognitivas, también se señala como la resistencia a la insulina puede estar relacionada con el desarrollo de la enfermedad de Alzheimer.

En la sección de *Diabetes Mellitus tipo 2 y Cognición*, se integra la información sobre los factores cardiovasculares asociados a los deterioros cognoscitivos de los pacientes con diabetes, el daño estructural cerebral relacionado con la enfermedad, y los deterioros cognoscitivos más frecuentes de la enfermedad. Posteriormente se presenta el *Método*, los *Resultados*, la *Discusión* y las *Conclusiones*.

2. Antecedentes

Memoria

El estudio científico de la memoria comenzó hace más de un siglo con las investigaciones de Ebbinghaus (1885, citado en Bermúdez y Prado, 2001), quien desarrolló un experimento sencillo en el que utilizó listas de sílabas sin sentido. De esta forma, garantizó que la información fuera nueva y que no se asociara a ninguna experiencia o conocimiento previo. A través de sus experimentos, Ebbinghaus (1885, citado en Bermúdez y Prado, 2001) estableció algunos principios sobre la memoria que aún permanecen vigentes: la memoria se establece de manera gradual; el número máximo de sílabas recordadas tras un solo repaso es de siete; y existe un ahorro de tiempo en cada reaprendizaje.

Los experimentos de Ebbinghaus marcaron la división entre la perspectiva filosófica, que había predominado hasta ese entonces, y el comienzo del estudio experimental de la memoria. Y aún, a pesar de los avances en las investigaciones sobre la memoria desde distintas perspectivas como la psicología experimental y la psicología cognitiva; el empleo de distintas técnicas para su estudio, como los registros celulares unitarios o los registros de poblaciones neuronales con técnicas de neuroimagen; su exploración en pacientes con enfermedades que afectan estas funciones; y del desarrollo de las ciencias computacionales que proponen modelos de la actividad de las neuronas para entender la cognición (Milner, Squire y Kandel, 1998), en la actualidad, el término memoria aún continúa en construcción.

2.1.1. Definición de Memoria

Debido a que el aprendizaje y la memoria son procesos interdependientes, Bermúdez y Prado (2001) definen a ambos procesos como propiedades del sistema nervioso que permiten adquirir, retener y evocar diferentes tipos de información. Esto permite a los organismos tomar ventaja de las experiencias previas para resolver los problemas actuales que impone el medio ambiente: como reconocer estímulos familiares, predecir eventos, regresar a lugares específicos y evaluar las consecuencias de diversas conductas.

2.1.2. Los hallazgos derivados del caso H.M.

Platicar con nuestros amigos sobre las vacaciones pasadas, relatar un evento importante de nuestra infancia, hacer un examen de historia o describirle a un extraño la dirección para localizar una avenida, son situaciones evidentemente diferentes a las de conducir un automóvil, andar en patines, bailar o aprender jugadas en el basquetbol; sin embargo, a pesar de lo evidente que parezca esta diferencia entre “saber qué” y “saber cómo” (para conocer sobre la historia de la taxonomía de la memoria ver por ejemplo, Squire, 2004), las pruebas experimentales de este hecho se obtuvieron hasta el reporte del paciente H.M. (Scoville y Milner, 1957), quien tras varios años de presentar crisis epilépticas refractarias al tratamiento farmacológico, que incapacitaban su vida normal, fue sometido a una cirugía con el objetivo de disminuirlas. Al paciente H.M. se le retiró bilateralmente del lóbulo temporal medial las siguientes estructuras cerebrales: el uncus, la amígdala, dos terceras partes del hipocampo y la parte posterior del giro hipocampal (Scoville y Milner, 1957).

Las evaluaciones posteriores a la cirugía señalaron que H.M tenía las mismas características de personalidad y el mismo coeficiente intelectual, incluso superior al de las evaluaciones anteriores. Este hecho fue atribuido a una disminución de las crisis epilépticas. Lo más notable de las evaluaciones fue la amnesia anterógrada que H.M. presentaba, olvidaba cualquier evento tan rápido como éste ocurría; por lo tanto, era incapaz de recordar al personal del hospital que lo atendía, el lugar en donde se guardaba los objetos de uso cotidiano, repetía las mismas lecturas e inclusive no recordaba si ya había tomado el desayuno; no obstante, H.M era capaz de mantener una cifra de tres números durante 15 minutos, siempre y cuando, las repitiera verbalmente de manera constante y en ausencia de cualquier distracción. Aunque H.M también manifestó una amnesia retrógrada parcial de los años previos a la cirugía, su memoria de hechos tempranos se mantuvo intacta (Scoville y Milner, 1957).

Después del estudio de diversas tareas de aprendizaje en el paciente H.M, se observó que éste era capaz de dibujar el contorno de una estrella que observaba a través de un espejo. Con la práctica, H.M. mostró una curva típica de aprendizaje equivalente a cualquier individuo normal. Sin embargo, en cada sesión H.M no recordaba haber realizado la tarea previamente. La mejoría en la ejecución de H.M. fue demostrada por la disminución de los errores y del tiempo para realizar la tarea (Milner *et al.*, 1998).

El trabajo de Scoville y Milner (1957) es sobresaliente por tres razones: la primera, debido a que identificaron una estructura cerebral específica en donde se almacena la memoria. Desde la organología de Gall, los estudios de Pierre Florens, el principio de acción de masas propuesto por Karl Laschey, hasta las aportaciones

sobre el ensamblaje celular propuesto por Donald Hebb (Squire y Kandel, 2000), se había intentado establecer sin éxito la estructura cerebral en donde subyace la memoria, por lo que se propuso que no existía un centro único donde la memoria residiese. A partir del caso H.M se identificaron las estructuras del lóbulo temporal, principalmente el hipocampo, como una estructura crucial para la memoria reciente (Scoville y Milner, 1957). La segunda razón, debido a que H.M. recordaba hechos remotos fue posible descubrir que el lóbulo temporal está involucrado en la memoria sólo por un periodo de tiempo limitado después del aprendizaje. Por último, debido a que H.M. era capaz de aprender habilidades visomotoras, a pesar del daño en el lóbulo temporal medial, se sugirió que existía una distinción fundamental en la manera en que los organismos procesan y almacenan distintos tipos de información (Milner *et al.*, 1998).

De esta forma, se observó a la memoria no como una función unitaria sino dividida en diferentes sistemas. De hecho, un sistema de memoria se define por sus mecanismos de adquisición, retención y evocación, los cuales se rigen por reglas de operación únicas. Es decir, dos o más sistemas son caracterizados por reglas de operación fundamentalmente diferentes (Bermúdez y Prado, 2001). Sin embargo, también se propone que hay un sólo sistema de memoria en el que existen múltiples procesos de operación o múltiples formas de acceder a su contenido (Squire, 2004).

2.1.3. Taxonomía de la memoria

El tipo de memoria que se vio afectada por la ausencia de las estructuras del lóbulo temporal en el caso H.M, fue denominada memoria declarativa (Ver figura 1.1);

mientras que el tipo de memoria que quedó intacta construye un grupo heterogéneo de habilidades llamada memoria no declarativa (Squire, 2004).

La memoria declarativa se refiere a la capacidad para registrar de manera consciente los hechos generales del mundo (memoria semántica) y los eventos que ocurrieron en un contexto específico (memoria episódica). Este tipo de memoria se daña en la amnesia y depende de las estructuras del lóbulo temporal medial, de la línea media del diencéfalo, de los lóbulos frontales y de la amígdala, estructura que es capaz de modular la fortaleza de la memoria declarativa (Squire, 2004). La memoria declarativa permite no sólo recordar el material de manera consciente sino también compararlo y contrastarlo, ya que codifica la información en términos de la relación entre diferentes tipos de estímulos. Debido a que la información de la memoria declarativa es flexible puede ser falsa o verdadera, y puede expresarse de manera verbal o mediante una gran variedad de pruebas (Squire, 2004).

Las estructuras del lóbulo temporal medial, principalmente el hipocampo y la región parahipocampal, tienen un papel importante en la memoria de reconocimiento, en la formación de memorias espaciales a largo plazo y en las asociaciones entre estímulos, todas éstas son características propias de la memoria declarativa (Squire y Kandel, 2000).

La memoria declarativa es almacenada en las mismas estructuras neocorticales que estuvieron involucradas en el procesamiento de la información relevante durante el aprendizaje (Squire y Kandel, 2000). En un principio, el hipocampo une las regiones corticales involucradas en una experiencia y permite que la memoria se reactive a través del recuerdo. A través del tiempo y de los procesos de

reorganización, las conexiones entre las regiones corticales se fortalecen progresivamente hasta que la memoria cortical puede ser reactivada y recuperada independientemente del hipocampo. De esta forma, la memoria que inicialmente depende del hipocampo, llega a ser independiente de éste (Squire y Kandel, 2000).

En el caso de la memoria no declarativa, el aprendizaje cambia como resultado de la experiencia y la práctica, pero este cambio se presenta sin que exista conciencia de ello (Squire, 2004). Muchas formas de la memoria no declarativa, como la habituación, la sensibilización y el condicionamiento clásico, son filogenéticamente antiguas por lo que se encuentran desarrolladas en animales invertebrados. La memoria no declarativa también incluye los cambios en la habilidad para detectar estímulos que han sido experimentados previamente, fenómeno conocido como *priming*. Las diferentes formas de la memoria no declarativa dependen de estructuras neuronales específicas (Milner *et al.*, 1998).

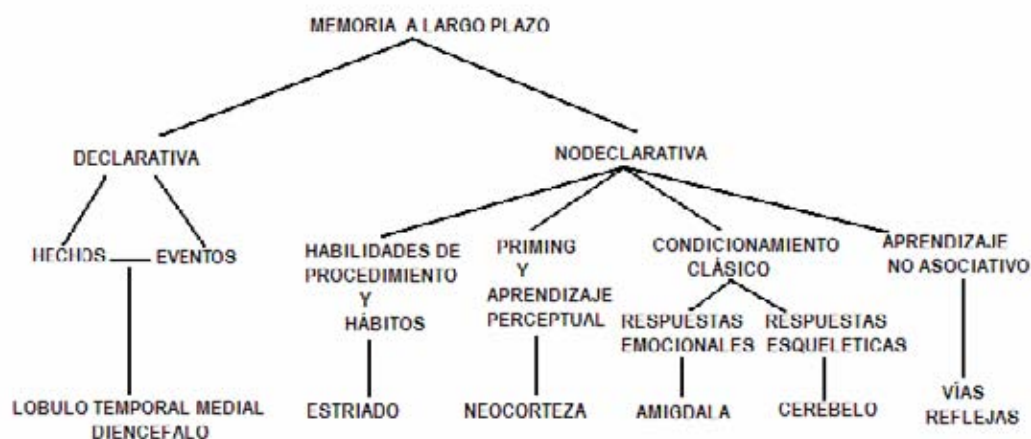


Fig.1.1 Taxonomía de la memoria a largo plazo en mamíferos. Esta lista subraya las estructuras cerebrales que son importantes para cada tipo de memoria declarativa y no declarativa. (Squire, 2004_pp.173).

2.1.4 Los procesos que intervienen en la memoria

El experimento de Ebbinghaus anticipó la distinción entre la memoria a corto y a largo plazo. Mediante la curva de aprendizaje y olvido, Ebbinghaus (1885 citado en Bermúdez y Prado, 2001) demostró que había una relación lineal positiva entre el número de repeticiones y la cantidad de sílabas recordadas a través del tiempo. Posteriormente, el caso H.M señaló la fragilidad de la memoria, pues la información no se almacena permanentemente durante el primer encuentro con ésta, sino que se requiere de un intervalo, llamado consolidación, para que la información permanezca de manera estable. A pesar de que el caso H.M permitió descubrir diferentes tipos de memoria con diversos sustratos neuroanatómicos, aún se desconoce con exactitud cómo ocurre la formación y el almacenamiento de la memoria.

A pesar de que desde 1894, Santiago Ramón y Cajal (citado en Milner *et al.*, 1998) propuso que el aprendizaje no era resultado del crecimiento de nuevas células nerviosas sino de la comunicación eficiente entre éstas, producto del crecimiento de sus ramificaciones dendríticas y de la fortaleza de sus conexiones (Milner *et al.*, 1998), el comienzo del estudio de la biología celular y de los mecanismos moleculares de la memoria no comenzó hasta 1949, cuando Donald Hebb (citado en Milner *et al.*, 1998) propuso que la memoria estaba relacionada con cambios morfológicos en las sinapsis y sugirió que éstas podían experimentar cambios funcionales como resultado de su uso, “*sinapsis hebbiana*”. Es decir, a través de la repetición de una sinapsis, ésta se refuerza y se hace más eficaz (Squire y Kandel, 2000). Debido a lo anterior, en un principio el estudio de los mecanismos

moleculares y celulares de la memoria buscaba respuestas a preguntas como:

¿Cuáles son los mecanismos moleculares que participan en la formación de la memoria? ¿Los mecanismos difieren entre los diferentes tipos de memoria? ¿Qué procesos moleculares se requieren para transferir la información de la memoria a corto plazo a la memoria de largo plazo?

Para responder a estas preguntas se han utilizado modelos animales con un sistema nervioso simple, como la *Aplysia californica*, invertebrado cuyas neuronas son inusualmente grandes y fácilmente identificables. A pesar de que este invertebrado tiene un número reducido de neuronas (20 mil neuronas), posee la capacidad de modificar su conducta a través de diferentes formas de aprendizaje: habituación, sensibilización, condicionamiento clásico y operante (Milner *et al.*, 1998).

Para estudiar los cambios en las sinapsis de la *Aplysia* se estimula el sifón (órgano que este organismo utiliza para expulsar el agua de mar) y se mide el tiempo en que las branquias permanecen contraídas, lo cual es un reflejo protector en respuesta a los estímulos ambientales (Pinsker *et al.*, citado en Squire y Kandel, 2000) A continuación, la cola de la *Aplysia* recibe un choque eléctrico y se estimula nuevamente el sifón, lo cual provoca una contracción de las branquias más prolongada (Pinsker *et al.*, citado en Squire y Kandel, 2000). Esta respuesta se debe a que la piel del sifón está inervada por neuronas sensoriales que mandan una proyección directa a las neuronas motoras encargadas de retraer las branquias (Pinsker *et al.*, citado en Squire y Kandel, 2000). A su vez, la piel de la cola también posee neuronas sensoriales (las que reciben directamente el choque eléctrico) que envían sus axones hacia las neuronas sensoriales del sifón, tras un relevo en una población de interneuronas moduladoras (Pinsker *et al.*, citado en

Squire y Kandel, 2000). De esta forma, la estimulación de la cola de la *Aplysia* actúa sobre la vía nerviosa entre el sifón y las branquias (Squire y Kandel, 2000).

[Ver figura 1.2].

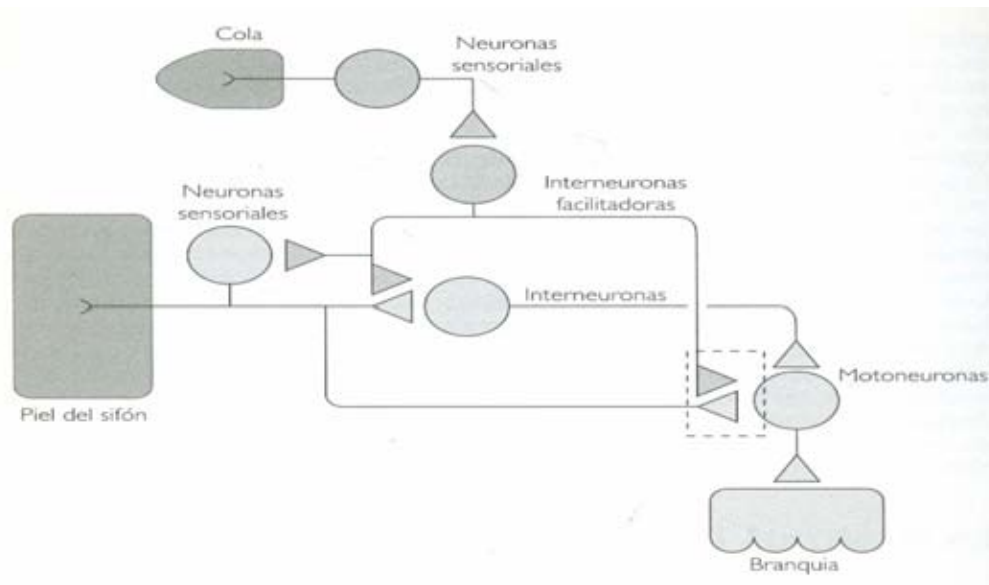


Fig. 1.2._Circuito neuronal que subyace a la sensibilización en la *Aplysia* descrita por Kandel

La piel del sifón está inervada por neuronas sensoriales que mandan una proyección directa a las neuronas motoras encargadas de retraer las branquias. La piel de la cola posee neuronas sensoriales, las que reciben directamente el choque eléctrico y envían su axón hacia las neuronas sensoriales del sifón. Así la estimulación de la cola es capaz de actuar sobre la vía nerviosa entre el sifón y las branquias (Bermúdez y Prado, 2001, pp. 128).

El estudio de la facilitación del reflejo de contracción de la branquia en la *Aplysia*, al igual que los estudios conductuales de la memoria, demuestran que ésta puede mantenerse por un periodo a corto plazo (minutos) o por un periodo a largo plazo (días a semanas), lo cual depende de la cantidad y frecuencia del estímulo sensibilizador (Bliss y Lomo, 1973; Squire y Kandel, 2000). La aplicación de un solo choque eléctrico en la cola de la *Aplysia* provoca la liberación del

neurotransmisor Serotonina (5-hidroxi-triptamina o 5-HT) de las neuronas sensoriales. Una vez que la 5-HT ha sido liberada de la membrana presináptica por exocitosis, cruza la hendidura sináptica y se une a sus receptores postsinápticos de tipo metabotrópico. Estos receptores están unidos a proteínas G que aumentan la concentración de Adenosín monofosfato cíclico (cAMP) (Sutherland y Rall, 1959 citado en Squire y Kandel, 2000). El cAMP se sintetiza a partir de adenosina trifosfato (ATP) mediante una enzima unida a la membrana, la Adenilciclase. El cAMP activa a la proteína cinasa A (PKA) al unirse a las dos subunidades reguladoras de la proteína, lo que cambia la conformación de la proteína y libera a las dos subunidades catalíticas restantes (Sutherland y Rall, 1959 citado en Squire y Kandel, 2000). Estas subunidades actúan como una cinasa activa que fosforila a otras proteínas, como a los canales de K^+ , llamado canal S (por serotonina) lo que aumenta la duración del potencial de acción y permite un mayor flujo de Ca^{2+} a la terminal presináptica, lo que a su vez incrementa la liberación del neurotransmisor sobre las motoneuronas de las branquias. El incremento del cAMP también fosforila a las proteínas relacionadas con la movilización de las vesículas sinápticas (Squire y Kandel, 2000) [Ver figura 1.3].

La facilitación del reflejo de contracción de la branquia demuestra que el almacenamiento de la memoria no declarativa no depende de neuronas especializadas sino de los cambios que experimentan las mismas neuronas de la vía refleja (Milner *et al.*, 1998).

A pesar de que el aumento en la liberación de la 5-HT, el aumento subsiguiente de cAMP y la activación de PKA son mecanismos importantes para el aprendizaje no asociativo y por lo tanto, para la memoria no declarativa, mecanismos moleculares similares también participan en la memoria declarativa.

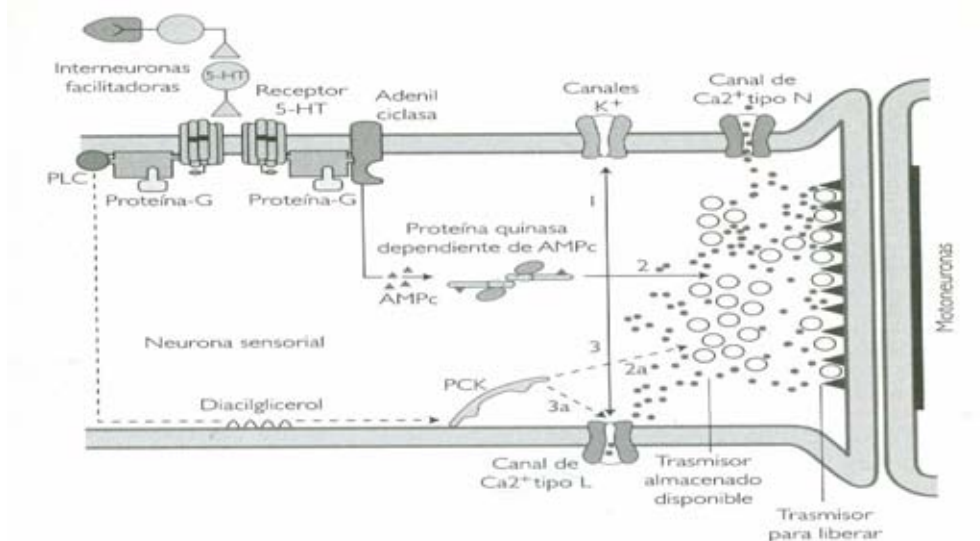


Fig.1.3. Cambios durante la facilitación a corto plazo en la *Aplysia* descritos por Kandel

Cuando la cola recibe el choque eléctrico, las neuronas que se activan liberan 5-HT. Los receptores de éste neurotransmisor son metabotrópicos y están acoplados a la síntesis de AMPc, un segundo mensajero necesario para la síntesis de PKA que fosforila al canal de K^+ lo que reducen el flujo de K^+ e incrementa la duración del potencial de acción permitiendo el incremento de Ca^{2+} y consecuentemente un incremento en la liberación del neurotransmisor. (Bermúdez y Prado, 2001, pp.129).

La memoria declarativa, por definición, implica la recolección consciente de la información y la expresión verbal del conocimiento adquirido. Además, ésta posee otras propiedades como el reconocimiento de objetos, lugares y olores. Por ello, la memoria declarativa puede ser evaluada en otro tipo de animales, como en los roedores (Milner *et al.*, 1998).

La potenciación a largo plazo o LTP (por sus siglas en inglés *Long Term Potentiation*) es el modelo experimental preferido para estudiar la formación de la memoria en el cerebro de los mamíferos (Cooke y Bliss, 2006). La LTP es resultado de la actividad simultánea pre-sináptica y post-sináptica que conduce a la facilitación de la transmisión química y al fortalecimiento de la sinapsis, la cual

puede durar horas o hasta meses en animales intactos (Cooke y Bliss, 2006). Aunque la LTP fue inicialmente descubierta en las sinapsis glutamatérgicas de la vía perforante del hipocampo en conejos (Bliss y Lomo, 1973), la mayoría de los experimentos sobre los mecanismos celulares que intervienen en la LTP se han efectuado en la vía de las colaterales de Shaffer, conexión entre los axones de las células piramidales del área CA3 del hipocampo y las neuronas piramidales del área CA1 (Bermúdez y Prado, 2000).

La LTP se induce mediante la aplicación de una ráfaga de estimulación de alta frecuencia (estímulo tetanizante) a las colaterales de Shaffer (Bliss y Lomo, 1973). Al igual que en el fenómeno de facilitación de la *Aplysia*, la LTP tiene una fase a corto plazo y otra a largo plazo, las cuales dependen de la cantidad de estímulos que se apliquen (Bliss y Lomo, 1973). Un tren de estímulos produce una fase temprana o inicial denominada E-LTP (por sus siglas en inglés *Short Term Early Phase*) con una duración de una a tres horas. En esta fase, el glutamato liberado por las colaterales de Shaffer produce LTP y actúa postsinápticamente en dos tipos de receptores, los receptores tipo AMPA (α-ampa-3-hidroxi-5-metil-4-isoxasolpropionato) y los receptores tipo NMDA (N-metil-D-aspartato). En un principio, el glutamato liberado en la hendidura presináptica activa a los receptores postsinápticos tipo AMPA, lo que permite el paso de Na^+ y la salida de K^+ . Esto conduce a una disminución del potencial de reposo y permite la liberación del ion Mg^{2+} que bloquea al receptor tipo NMDA. Por lo tanto, la activación del receptor tipo NMDA requiere de dos señales simultáneas: la unión del glutamato al receptor y la despolarización de la célula postsináptica. Una vez que el receptor tipo NMDA ha sido activado, comienza el flujo de Ca^{2+} al interior de la célula e inicia la LTP a partir de la activación de tres cinasas: la proteína cinasa dependiente de calcio

calmodulina tipoII (CaMKII), la proteína cinasa C (PKC) y tirosina cinasa Fyn (Squire y Kandel, 2000).

La CaMKII fosforila a los receptores tipo AMPA, lo que incrementa su capacidad para responder al glutamato (Glanzman *et al.*, 1974, citado en Squire y Kandel, 2000). Esta proteína también es capaz de insertar receptores tipo AMPA en la membrana postsináptica en donde sólo había receptores tipo NMDA de esta forma las sinapsis silenciosas se convierten en sinapsis funcionales (Glanzman *et al.*, 1974, citado en Squire y Kandel, 2000). A su vez, el incremento de la concentración de Ca^{2+} provoca la activación de segundos mensajeros y de mensajeros retrógrados como el óxido nítrico (NO), el cual viaja de la hendidura postsináptica a la presináptica e incrementa la liberación del neurotransmisor (Squire y Kandel, 2000).

Mientras que la E-LTP requiere de la modificación de proteínas preexistentes para aumentar la eficacia sináptica por periodos moderados, estos mecanismos no son suficientes para mantenerla por periodos prolongados. Al parecer, tanto la facilitación a largo plazo en la *Aplysia* como la L-LTP (*Late phase of LTP*) requieren de la síntesis de nuevas proteínas. El periodo de tiempo que se requiere para trasladar la información de un estado frágil a un estado estable corresponde al periodo necesario para que se lleve a cabo la síntesis de proteínas (Milner *et al.*, 1998)[Ver figura 1.4].

Como se mencionó anteriormente, la aplicación de un estímulo nocivo en la *Aplysia* es capaz de provocar la liberación momentánea de 5-HT; empero, la estimulación frecuente, de la misma vía, libera una mayor cantidad de 5-HT y

como consecuencia, se incrementa la concentración de cAMP (Sutherland y Rall, 1959, citado en Squire y Milner, 2000). Ésta se une a las subunidades reguladoras de PKA, las cuales se activan y dirigen al núcleo para promover una cascada genética de procesos de automantenimiento y de cambio en la arquitectura celular (Squire y Kandel, 2000).

La PKA fosforila a CREB-1, factor transcripcional que se une a sus elementos de respuesta de la región de control del ADN, lo que activa a los genes de respuesta inmediata y la producción de proteínas necesarias para el mantenimiento de la facilitación a largo plazo en la *Aplysia* y del L-LTP (Squire y Kandel, 2000).

Asimismo, la PKA inhibe la represión de CREB-2, factor transcripcional que evita la activación de CREB-1, mediante la fosforilación de la proteína cinasa activada por mitógenos MAPK (por sus siglas en inglés, *mitogen activated protein kinase*) (Squire y Kandel, 2000). La ubiquitina hidrolasa, inducida por CREB-1, destruye a la subunidad reguladora de PKA para mantenerla activada. La activación de ubiquitina hidrolasa es importante porque permite que los niveles de cAMP regresen a su estado basal rápidamente y por consiguiente, la PKA regresa también a un estado inactivo, al igual que las proteínas fosforiladas por ésta. De tal forma que al ser activado CREB-1 se induce la formación de ubiquitina hidrolasa, la cual permite el automantenimiento de PKA y asegura la inhibición de CREB 2. El crecimiento de nuevas conexiones entre las neuronas es provocado por la inducción de CREB (Squire y Kandel, 2000).

A pesar de que a nivel conductual y cognoscitivo, la memoria declarativa difiere de la memoria no declarativa debido a que utilizan principios y estructuras cerebrales diferentes, los mecanismos moleculares que intervienen en la transferencia de la

información de corto a largo plazo son equivalentes en ambos tipos de memoria:

cAMP-PKA-MAPK-CREB (Milner *et al.*, 1998).

Sin embargo, no debe asumirse que la LTP es específica de la memoria declarativa, se trata sólo de un modelo experimental que representa un ejemplo de la clase de mecanismos que permiten cambiar la fortaleza sináptica. Mecanismos que quizá podrían ser utilizados durante el almacenamiento de la memoria. Aunque algunos estudios conductuales han descubierto una correlación significativa entre la alteración de la vía cAMP-PKA-MAPK-CREB y los deterioros en el aprendizaje espacial o en el mantenimiento de mapas espaciales en roedores (O'Keefe, 1976), no se puede establecer que la LTP es el modelo que explica la formación de la memoria (Bermúdez y Prado, 2000).

Los cambios de larga duración en las sinapsis, resultado de la actividad sináptica constante, de los cambios en la eficacia de las sinapsis existentes, de la activación de sinapsis silenciosas y del crecimiento de nuevas sinapsis, se denominan plasticidad sináptica, y son responsables de nuestra flexibilidad cerebral adaptativa, de las modificaciones del comportamiento, de la habituación y de la sensibilización a los estímulos (Brailowsky, Stein y Hill, 1998).

A pesar de que la mayoría de las investigaciones sobre la memoria se han desarrollado en laboratorios dentro de ambientes controlados tanto en humanos como en otras especies animales, la memoria no es un tema exclusivo del dominio científico. La memoria es una función indispensable en la vida de los organismos que requiere de un constante esfuerzo constructivo y reconstructivo, a fin de que las nuevas experiencias adquieran sentido dentro de la organización de la memoria

preexistente, e interactúan con otros procesos cognoscitivos como la comprensión, la categorización y la discriminación (Eichenbaum, 1997).

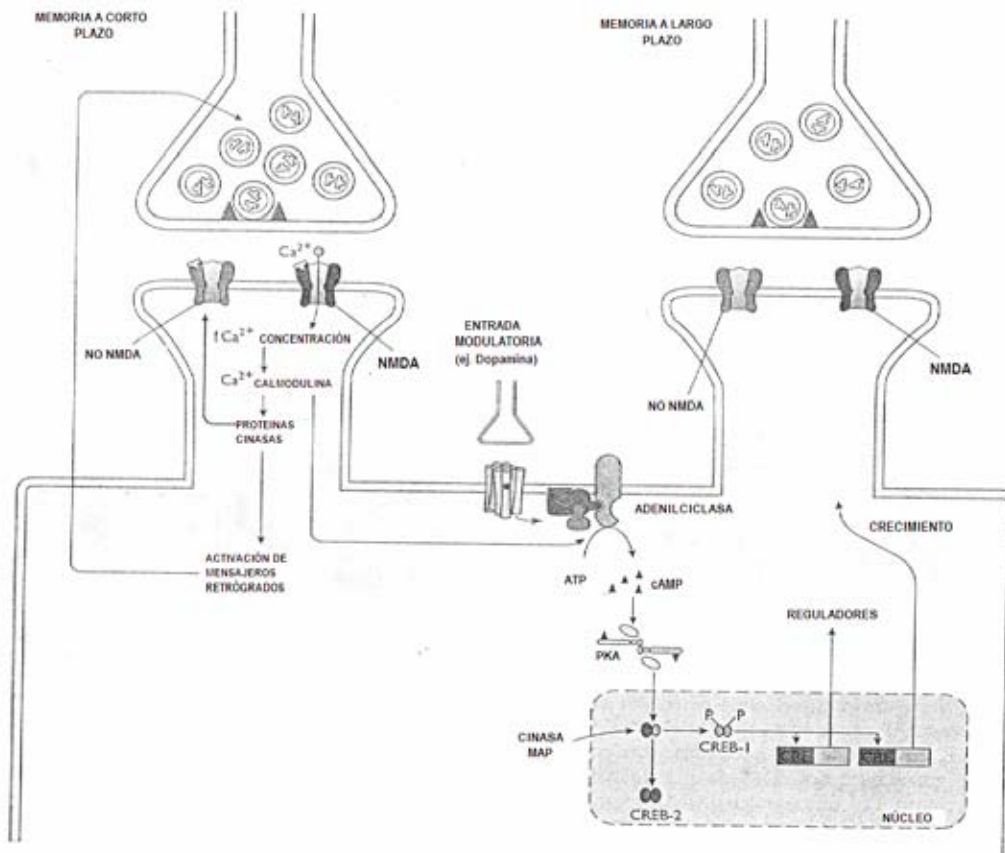


Fig. 1.4. Modelo que señala los cambios de la E-LTP y L-LTP.

Un único tren de estimulación conduce a la activación de la LTP temprana a través de la activación de los receptores tipo NMDA y la introducción de Ca^{2+} en la membrana postsináptica. La unión del Ca^{2+} con la proteína calmodulina activa a un conjunto de proteínas cinasas que a su vez activan a los mensajeros retrógrados capaces de viajar de la presinápsis a la postsinápsis e incrementa la liberación del neurotransmisor. Además, la entrada continua de Ca^{2+} permite la síntesis de adenilciclasa necesaria para la activación de PKA la cual se transloca al núcleo en donde fosforila a CREB el cual activa ciertos genes para la expresión de proteínas relacionados con los cambios morfológicos de la neurona (Squire y Kandel, 2000, pp. 150).

Los desbalances metabólicos y las deficiencias vitamínicas ocasionan cambios cognoscitivos (Corsi, 1996). La diabetes mellitus tipo 2 es un trastorno endocrino (Leroith, Taylor y Olefsky, 2003) que tiene un efecto importantante sobre los procesos cognoscitivos, especialmente sobre la memoria (Strachan *et al.*, 1997). En seguida se realizará una breve descripción esta enfermedad.

Diabetes Mellitus Tipo 2

2.2.1. Epidemiología

La Diabetes mellitus tipo 2 (DMT2) afecta a 250 millones de personas en el mundo y cada año se reportan seis millones de casos nuevos (Leroith *et al.*, 2003). En el año 2001, la Diabetes Mellitus (DM) ocupaba el tercer lugar dentro de las principales causas de muerte en el país (SSA, 2002). Actualmente, México ocupa el noveno lugar a nivel mundial con 5 millones de pacientes diabéticos, y se estima un incremento de hasta 11.7 millones para el año 2025 (Rull, Aguilar, Rojas, Rios, Gómez y Olaiz, 2005). Asimismo, el índice de mortalidad por diabetes ha incrementado, tan solo del año 1998 al 2002, de 43.3 a 53.2 muertes por 100 000 habitantes (SSA, 2002).

De acuerdo con el segundo reporte de la Encuesta Nacional de Salud (2003) la prevalencia de la enfermedad aumenta paralelamente con la edad, siendo el grupo de 60 a 69 años de edad el más vulnerable. Aunque el 14% de los casos se presenta en sujetos menores a 40 años de edad, quienes por tener una exposición prolongada a los efectos adversos de la diabetes, son altamente susceptibles a las complicaciones crónicas, como manifestaciones más severas de la enfermedad que

requieren de tratamiento a través de insulina para evitar que lleguen a la incapacidad antes de los 50 años de edad (Rull *et al.*, 2005). Además, las cifras reportadas en los estudios no consideran a la población con DMT2 asintomática, lo que determina que muchos pasen inadvertidos y sin diagnóstico (Leroith *et al.*, 2003).

2.2.2. Definición y Clasificación

La Diabetes Mellitus (DM) es un síndrome, es decir, un grupo de síntomas y signos que se caracteriza por hiperglucemia, ya sea por deficiencia insulínica, irregularidades en la eficacia de la acción insulínica o una combinación de ambas (Leroith *et al.*, 2003). La Asociación Americana de Diabetes (1997) propuso una clasificación en donde se elimina la distinción según la edad de comienzo o el tipo de tratamiento, y se designa a los dos variantes principales de diabetes tipo 1 y tipo 2 que difieren por sus patrones de herencia, respuesta a la insulina y origen.

La DM tipo 1A constituye entre el 5 y el 10% de los casos de este síndrome y es resultado de la destrucción autoinmunitaria de las células beta que producen insulina (Leroith *et al.*, 2003). Los individuos con DM tipo 1B idiopática, carecen de inmunomarcadores, por lo que se desconoce si es producto de un proceso autoinmunitario destructivo de las células beta pancreáticas (Leroith *et al.*, 2003). Existen otras variedades de la DM que explican entre el 1 y 2 % del síndrome diabético, que se definen según la relación causal conocida o supuesta, o su vinculación con otras enfermedades como defectos genéticos de las células beta (Leroith *et al.*, 2003), defectos genéticos de la acción de la insulina (Leroith *et al.*, 2003), enfermedades del páncreas exócrino, endocrinopatías inducidas por

medicamentos o químicos, infecciones u otros síndromes genéticos (Leroith *et al.*, 2003). La diabetes gestacional es ocasionada por la resistencia a la insulina y la deficiencia relativa a la insulina durante el embarazo. Ocurre en 3 a 5% de los embarazos (Leroith *et al.*, 2003).

La DMT2 comprende alrededor del 90% del síndrome diabético (Leroith *et al.*, 2003). Se caracteriza por tres alteraciones fisiopatológicas: trastorno de la secreción de insulina, resistencia periférica a ésta y producción hepática excesiva de glucosa (Braunwald, Fauci y Kasper, 2005). Este tipo de DM posee un fuerte componente genético aunque se desconocen los genes específicos que participan en la enfermedad. Se han identificado los genes de la DM tipo MODY, que al igual que la DMT2 muestra un perfil de herencia dominante y una patogenia similar (Braunwald *et al.*, 2005). En particular, se han identificado genes en los cromosomas 2 y 15 para la población mexicano-estadounidense (Leroith *et al.*, 2003).

Aunque la predisposición genética parece ser un requisito para la manifestación de la DMT2, la expresión definitiva de la enfermedad depende en gran medida de factores ambientales como: disminución de la actividad física, dieta hipercalórica con un alto consumo de grasas saturadas, obesidad, factores que por sí mismos incrementan el riesgo de otras enfermedades y aumentan la resistencia a la insulina determinada genéticamente por la DM tipo 2 (Braunwald *et al.*, 2005).

La génesis de la DMT2 es progresiva y se resume en un modelo bifásico (Saad, Knowler, Pettit, Nelson, Charles y Bennet, 1991). En el primero, los sujetos tienen una predisposición genética que conduce a una resistencia progresiva a la insulina y ésta, al interactuar con otros factores ambientales, empeora la resistencia a la

insulina hasta que se presenta la tolerancia alterada a la glucosa (Saad *et al.*, 1991). En el segundo, la DMT2 aparece cuando las células beta dejan de percibir los mayores grados de hiperglucemia y no reaccionan de manera normal ante ellos (Saad *et al.*, 1991). Una vez que se produce la insuficiencia funcional, ocurre una mayor producción de glucosa por el hígado, resultado directo de la deficiencia de insulina (Leroith *et al.*, 2003). También surge hiperglucemia en ayunas, lo que constituye una evidencia para el diagnóstico de DMT2 (Saad *et al.*, 1991)

2.2.3 Diagnóstico

Identificar a una persona con DMT2 equivale a identificar a una persona con mortalidad prematura y con riesgo de experimentar complicaciones cardiovasculares y microvasculares (OMS, 2006). Los niveles de glucosa que se designan como normales (≤ 5.6 mmol/l o 100mg/dl), son aquellos niveles en los cuales no existe o existe un riesgo bajo para desarrollar diabetes o enfermedad cardiovascular. La Organización Mundial de la Salud (OMS) recomienda establecer el diagnóstico de la DMT2 bajo los siguientes criterios: tras una prueba de glucosa en ayuno se debe obtener ≥ 7.0 mmol/l (126 mg/dl) o ≥ 11.1 mmol/l (200mg/dl) tras una prueba de tolerancia oral a la glucosa (OMS, 2006).

La medición de la glucosa en ayuno ha desplazado a la prueba oral de tolerancia a la glucosa y a la medición de la hemoglobina glucosilada (HbA1c) como método diagnóstico de la DM, ya que es una prueba sencilla que requiere de una sola medición y tiene procedimientos estandarizados (Braunwald *et al.*, 2005). El diagnóstico de la enfermedad puede facilitarse cuando existen manifestaciones del exceso de glucosa: sed intensa (polidipsia), aumento del volumen de orina

(poliuria), rápida pérdida de peso y algunas veces coma (Braunwald *et al.*, 2005).

También pueden presentarse otros síntomas característicos, como aumento del apetito (polifagia), sensación de cansancio (astenia o fatiga), visión borrosa, adormecimiento o cosquilleo en manos o pies (mirmestesia), prurito vaginal, acidosis, infecciones frecuentes, cortadas o lesiones que tardan en cicatrizar e impotencia sexual (Cotran *et al.*, 2003).

2.2.4. Complicaciones de la Diabetes Mellitus tipo 2

Las complicaciones de la DMT2 se pueden clasificar en agudas, aquellas que afectan al individuo de manera inmediata debido a que alteran su metabolismo, y crónicas, las cuales aumentan conforme se incrementa la duración de la hiperglucemia (Cotran, Kumar y Robbins, 2003). Estas últimas pueden dividirse en vasculares y no vasculares (Cotran *et al.*, 2003). A su vez, las complicaciones vasculares se subdividen en microangiopatía (retinopatía y neuropatía) y macroangiopatía (cardiopatía isquémica, enfermedad vascular periférica y enfermedad cerebrovascular) (Cotran *et al.*, 2003).

En el sistema nervioso el patrón más frecuente es la neuropatía periférica simétrica de las extremidades inferiores que altera la función motora y sensorial (Cotran *et al.*, 2003). Otras formas son la neuropatía autónoma que origina alteraciones de la función intestinal y a veces impotencia sexual (Cotran *et al.*, 2003).y la moneuropatía diabética, que puede manifestarse como una caída brusca del pie o la muñeca, o una parálisis aislada de los músculos asociados a un par craneal (Cotran *et al.*, 2003). Las alteraciones pueden deberse a la microangiopatía y al aumento de permeabilidad de los capilares que irrigan a los vasos, así como a lesión axonal directa (Cotran *et al.*, 2003). En el encéfalo se desarrolla una extensa microangiopatía (Cotran *et al.*, 2003). Estas alteraciones

microvasculares pueden provocar una degeneración generalizada de las neuronas (Mooradian, 1997). Además existe una predisposición a los infartos cerebrovasculares y a las hemorragias cerebrales, quizá en relación con la hipertensión arterial y la aterosclerosis frecuente en los diabéticos (Braunwald *et al.*, 2005).

La meta del tratamiento de la DMT2 es mantener las concentraciones de glucosa en sangre entre límites normales y evitar el desarrollo de complicaciones de la enfermedad a largo plazo. La reducción de peso, ejercicio y modificaciones en la dieta disminuyen la resistencia a la insulina y corrigen la hiperglucemia de la diabetes tipo 2 en algunos pacientes. No obstante, la mayoría depende de la intervención farmacológica con agentes hipoglucemiantes orales. A veces se requiere terapéutica con insulina para lograr concentraciones satisfactorias de glucosa en suero (Cotran *et al.*, 2003).

2.2.5. Diabetes Mellitus y Calidad de Vida

La calidad de vida se define, en términos generales, como el bienestar, felicidad y satisfacción de un individuo, que le otorga a éste cierta capacidad de actuación, funcionamiento o sensación positiva de su vida (Robles, 2002). Su realización es muy subjetiva, ya que se ve directamente influida por la personalidad y el entorno en el que vive y se desarrolla el individuo (Robles, 2002). En 1995 el grupo de evaluación de calidad de vida de la Organización Mundial de la Salud o WHOQOL (por sus siglas en inglés, *The World Health Organization Quality of Life assessment*) definió a la calidad de vida como la percepción que un individuo tiene sobre su existencia, en el contexto de la cultura y del sistema de valores en los que vive y en relación con sus expectativas, sus normas y sus inquietudes. Se trata de

un concepto que está influido por la salud física del sujeto, su estado psicológico, su nivel de independencia y sus relaciones sociales.

Los sujetos con DM experimentan un mayor decremento en su calidad de vida en comparación con los sujetos sanos (Robles, 2002). Asimismo, estos pacientes presentan mayores índices de depresión y el decremento en su calidad de vida aumenta conforme se incrementa la severidad de las complicaciones médicas (Robles, 2002). Por último, la calidad de vida influye sobre el control metabólico de la diabetes (Robles, 2002).

Las anomalías metabólicas de la DM2 tales como la insuficiencia de la insulina o la subsecuente elevación de la glucosa afectan a diferentes órganos entre los que se incluyen el SNC, especialmente el encéfalo (Gispén y Biessels, 2000). Aunque la glucosa es el principal combustible de las neuronas (Harvey y Champe, 2006) la concentración elevada o baja de este carbohidrato conducen a alteraciones estructurales y funcionales en el encéfalo (McCall, 2005).

Glucosa y Sistema Nervioso Central

2.3.1 Importancia de la glucosa en la célula

Para que las células mantengan su nivel de organización y sean capaces de desempeñar correctamente sus funciones necesitan un aporte continuo de energía (Nason y Dehaan, 1990). Los organismos vivos extraen, transforman y usan energía de su entorno. Los seres humanos obtienen generalmente esta energía a partir de los nutrientes químicos que se encuentran en los alimentos. La energía permite a los organismos construir y mantener sus estructuras complejas, y realizar

trabajo mecánico, químico y osmótico (Nason y Dehaan, 1990). La energía contenida en los alimentos se utiliza para sintetizar moléculas complejas y para mantener una adecuada diferencia de iones en la membrana celular (Nason y Dehaan, 1990).

Para la producción de ATP, molécula indispensable en muchas de las reacciones que se llevan a cabo en las células, se necesitan varios sustratos energéticos, entre los cuales la glucosa es el de mayor importancia (Harvey y Champe, 2006).

La D-glucosa es un monosacárido y es el principal combustible de las células (Harvey y Champe, 2006). En los animales, la glucosa es la fuente de energía preferida de las células cerebrales (Harvey y Champe, 2006). Las fuentes alimentarias de las que se extrae la glucosa provienen del almidón de las plantas y de los disacáridos lactosa, maltosa y sacarosa (Harvey y Champe, 2006).

Debido a que la glucosa no se difunde a través de la bicapa lipídica de la membrana celular, existen dos grupos de proteínas que realizan este transporte: los transportadores de sodio-glucosa o SGLT (por sus siglas en inglés *sodium-glucose transporters*) son proteínas que efectúan un transporte acoplado, es decir, ingresan conjuntamente sodio y glucosa a las células encargadas de la absorción de los nutrientes; y los transportadores de glucosa GLUT (por sus siglas en inglés *glucose transporters*) que se encargan del ingreso de los monosacáridos a todas las células del organismo (Harvey y Champe, 2006). Los GLUT tiene isoformas diferentes con ubicación y características cinéticas únicas que se adaptan a las necesidades metabólicas de los distintos tejidos del organismo (Harvey y Champe, 2006).

2.3.2 Localización de las proteínas GLUT en el SNC

El cerebro depende de un suministro continuo de glucosa (Clark y Sokoloff, 1999). La glucosa debe ser transportada desde la periferia hacia el cerebro, atravesando la membrana de fosfolípidos de las células endoteliales, del plexo coroideo y, membrana aracnoides que forman la barrera hematoencefálica para poder alcanzar a las células neuronales y glia (Park, 2001). La glucosa entra al cerebro por tres vías. La primera es a través del GLUT₁ que se localiza en las células endoteliales y representan la vía por la cual la glucosa ingresa al cerebro (McEwen y Reagan, 2004). Posteriormente, la glucosa es transportada fuera de las células endoteliales hacia el fluido extracelular cerebral y una pequeña porción de ésta es transportada hacia los astrocitos mediante el GLUT₁ de bajo peso molecular (45 kDa) (Duelli y Kuschinsky, 2001). Una vez que la glucosa es capturada por los astrocitos, ésta es almacenada como glucógeno, que de nuevo se desdobla en glucosa antes de regresar al fluido extracelular (Clark y Sokoloff, 1999); los astrocitos también pueden liberar lactato hacia las neuronas (Pellerin *et al.*, 2002 citado en McCall, 2004). Finalmente, el transportador GLUT₃, que se encuentra específicamente en las neuronas, permite el transporte de glucosa del fluido extracelular hacia las neuronas (Messier, 2004).

Las proteínas GLUT se clasifican en tres clases, clase I (GLUT 1-4) Clase II (GLUT-5) y Clase III (GLUT-6, 8, 10) (McEwen y Reagan, 2004). La expresión, regulación y actividad de las proteínas GLUT juegan un papel esencial en la homeostasis de la glucosa y al igual que en la periferia, exhiben una localización específica dentro cerebro (McEwen y Reagan, 2004) (ver tabla 2.1).

Tabla. 2.1. Expresión de los transportadores de glucosa GLUT en el sistema nervioso central (Mc Ewen y Reagan, 2004)

Proteína transportadora de glucosa (GLUT)	Características	Localización
GLUT ₁ (transportador de glucosa a través de la barrera hematoencefálica)	Representa el pasillo por el cual ingresa la glucosa al cerebro y regula la disponibilidad del combustible metabólico para las neuronas	Isoforma GLUT-55- Células endoteliales que forman la barrera hematoencefálica. Isoforma GLUT1-45- Astrocitos.
GLUT ₂	Sensor de los niveles de glucosa	Astrocitos y núcleos del hipotálamo: núcleo paraventricular del hipotálamo, hipotálamos lateral, hipotálamo ventromedial y núcleo arcuato
GLUT ₃	Proteínas transportadoras de glucosa específicamente para las neuronas	Expandidas a través de todo el cerebro
GLUT ₄	Transportador de glucosa sensible a la insulina. Estas proteínas son similares a los receptores de insulina centrales.	Cerebelo, hipotálamo, corteza e hipocampo.
GLUT ₅	Proteínas con alta afinidad para la fructosa y participan poco en el transporte de glucosa.	Microglía
GLUT ₆ (Antes GLUT ₉)	Se desconoce el rol funcional	No posee ningún patrón característico
GLUT ₈ (Antes GLUT _{x1})	Transportadores que mantienen la homeostasis intracelular de la glucosa. Sensibles a la insulina.	Hipocampo, corteza, cerebelo, amígdala, núcleo hipotalámico ventricular y núcleo supraóptico

Los transportadores GLUT ingresan la glucosa a la célula a través de cuatro etapas: 1) la glucosa se une al transportador en la cara externa de la membrana; 2) el transportador cambia de conformación y la glucosa junto con su sitio de unión quedan localizados en la cara interna de la membrana; 3) el transportador libera la glucosa al citoplasma; y 4) el transportador libre de glucosa cambia nuevamente de conformación y expone el sitio de unión a la glucosa en la cara externa, es decir, retorna a su estado inicial (Harvey y Champe, 2006).

El flujo sanguíneo cerebral controla la captura de glucosa (McCall, 2004). Un incremento en el flujo sanguíneo cerebral conduce a una concentración alta de glucosa, lo que facilita la entrada de glucosa hacia las células endoteliales (Messier, 2004). El incremento de la captura de glucosa durante la actividad neuronal se debe a la función sináptica, ya que las neuronas requieren de una gran cantidad de energía para mantener la actividad de las bombas iónicas involucradas en la neurotransmisión, así como de los sistemas de recaptura de neurotransmisores, especialmente del glutamato, y finalmente para mantener la síntesis de proteínas (Messier, 2004; McCall, 2004).

La captura de glucosa a través de los transportadores de glucosa está limitada por las enzimas glucolíticas fosfofructocinasa y hexocinasa I, cuya actividad depende del contenido de ATP, que a su vez depende de la captura de glucosa (Harvey y Champe, 2006). Una baja concentración de ATP incrementa la actividad de la fosfofructocinasa y hexocinasa, lo que conduce a un incremento en el transporte de glucosa (Messier, 2004).

Cuando la glucosa se encuentra en el citoplasma de la célula comienza el proceso de la glucólisis, cuyo objetivo es el desdoblamiento de la glucosa para obtener energía (ATP) e intermediarios de otras vías metabólicas (Harvey y Champe, 2006). En el metabolismo de la glucosa, la mayoría de los átomos de carbono e hidrógeno de los carbohidratos se transforman en piruvato, que posteriormente penetra en las mitocondrias para transformarse en los grupos acetilo de acetil coenzima A (CoA) (Harvey y Champe, 2006). Esta coenzima es usada para producir CO₂, H₂O y ATP en el ciclo de Krebs; para la formación del neurotransmisor acetilcolina; y para la formación del colesterol, el cual es el principal esteroide en la membrana celular y un componente básico de los neuroesteroides (Hoyer, 2002).

En el ciclo de Krebs los grupos acetilo de las moléculas de acetil CoA son oxidados hasta generar CO₂ y NADH (Harvey y Champe, 2006). A continuación, en el proceso de fosforilación oxidativa, el NADH reacciona con oxígeno (O₂) para producir ATP y H₂O (Michel, 1961 citado en Harvey y Champe, 2006). Esto ocurre a través de una serie de etapas que implican el transporte de electrones a través de la membrana celular (Harvey y Champe, 2006). El ATP, producto de la fosforilación oxidativa, hace posible la síntesis de proteínas, el mantenimiento de la homeostasis de los iones intracelular y extracelular, el transporte y la degradación de proteínas, el mantenimiento de la transmisión sináptica, y el trabajo de diversos organelos, como el retículo endoplásmico y el aparato de Golgi (Hoyer, 2002).

2.3.3 Mecanismos moleculares del daño celular provocado por las alteraciones de la homeostasis de la glucosa

Hiperglucemia

Tanto la hipoglucemia como la hiperglucemia pueden tener efectos adversos sobre la función del cerebro (McCall, 2005). La hiperglucemia es la característica principal de todas las formas de diabetes y ha sido asociada fuertemente a las complicaciones crónicas que afectan a la retina, al riñon y a los nervios (Brownlee, 2001). Aunque todas las células de cada tejido están expuestas a la hiperglucemia, ésta sólo afecta a un grupo particular de ellas, en particular a las células neuronales y a las células de Schwann en los nervios periféricos (Brownlee, 2001).

Brownlee (2005) sugiere que la mayoría de las células son capaces de reducir su transporte de glucosa cuando son expuestas a la hiperglucemia, lo que mantiene la concentración de glucosa intracelular estable. En contraste, aquellas células dañadas por la hiperglucemia no pueden realizar esta función eficientemente. De acuerdo con este mismo autor, existen cuatro vías a través de las cuales la hiperglucemia afecta a las células: 1) incremento de la vía de polyol, lo que reduce el poder antioxidante intracelular de la glutathion reductasa e incrementa la susceptibilidad de la célula al estrés oxidativo (Xia *et al.*, 1995 citado en Brownlee, 2001); 2) formación de productos de glucosilación avanzada (AGEs) que dañan a las células por tres mecanismos: el primero altera a las proteínas involucradas en la transcripción de genes (Degenhardt *et al.*, 1998 citado en Brownlee, 2001), el segundo modifica la señalización entre la matriz extracelular y la célula, y el tercero es producto de la interacción de proteínas sanguíneas como la albumina y la

AGEs, lo que activa a los receptores de estos últimos y provoca la producción de citocinas inflamatorias y factores de crecimiento que predisponen la patología vascular; 3) la hiperglucemia intracelular induce el incremento de diacilglicerol (DAG), el cual activa a la proteína cinasa PKC. Esta proteína tiene un efecto importante sobre la expresión de ciertos genes que pueden conducir a una gran variedad de alteraciones, como anormalidades en el flujo sanguíneo, permeabilidad vascular (Tsuji et al., 1998 citado en Brownlee, 2001), angiogénesis, oclusión capilar y vascular, activación de citocinas inflamatorias e incremento de especies reactivas de oxígeno (ROS), que aumentan el estrés oxidativo de las células; 4) incremento de la actividad de la vía de hexosamina, lo que activa el factor de crecimiento β_1 , involucrado en el daño de los vasos sanguíneos (Brownlee, 2001, 2005).

El mecanismo que subyace a estas cuatro vías es la producción de radical superóxido, un tipo de ROS formado en la cadena transportadora de electrones en la mitocondria, que daña al DNA de la célula y provoca la activación de poly-ADP-ribosa polimerasa (PARP), que a su vez divide la molécula de NAD^+ en dos partes: ácido nicotínico y ADP-ribosa (Brownlee, 2001, 2005). Esta última se acumula en la enzima glucolítica gliceraldehido-3-fosfato deshidrogenasa (GAPDH), disminuye su actividad y aumenta los intermediarios glucolíticos, como el gliceraldehido-3-fosfato que activa a la vía de AGEs y PKC (Brownlee, 2001, 2005). También se incrementa el metabolito glucolítico fructosa-6-fosfato, el cual incrementa la vía hexosamina (Brownlee, 2001, 2005). Por último, el incremento de los niveles de glucosa activa la vía de polyol (Brownlee, 2005).

Hipoglucemia

La glucosa es el principal combustible para las neuronas y éstas son poco tolerantes a su disminución prolongada, ya sea inducida por un ayuno prolongado 60-40 ml/dl (hipoglucemia moderada) o como consecuencia del sobretratamiento con insulina en pacientes diabéticos, que puede provocar hipoglucemia severa (menor de 20 ml/dl), que se acompaña del cese de la actividad eléctrica del cerebro o coma hipoglucémico, y hasta muerte neuronal si éste se prolonga por más de 15 minutos (Haces y Massieu, 2005).

Cuando el aporte de glucosa al cerebro se interrumpe, por ejemplo durante la isquemia o la hipoglucemia, se puede presentar daño neuronal (Haces y Massieu, 2005). La corteza, el hipocampo y el cuerpo estriado son las regiones más sensibles a este daño (Convit, 2005).

El aumento en los niveles extracelulares de aminoácidos excitatorios, la pérdida de la homeostasis del Ca^{2+} , la deficiencia energética, la disfunción mitocondrial y el estrés oxidativo son eventos asociados a la muerte neuronal provocada por hipoglucemia (Haces y Massieu, 2005) [Ver figura 2.5].

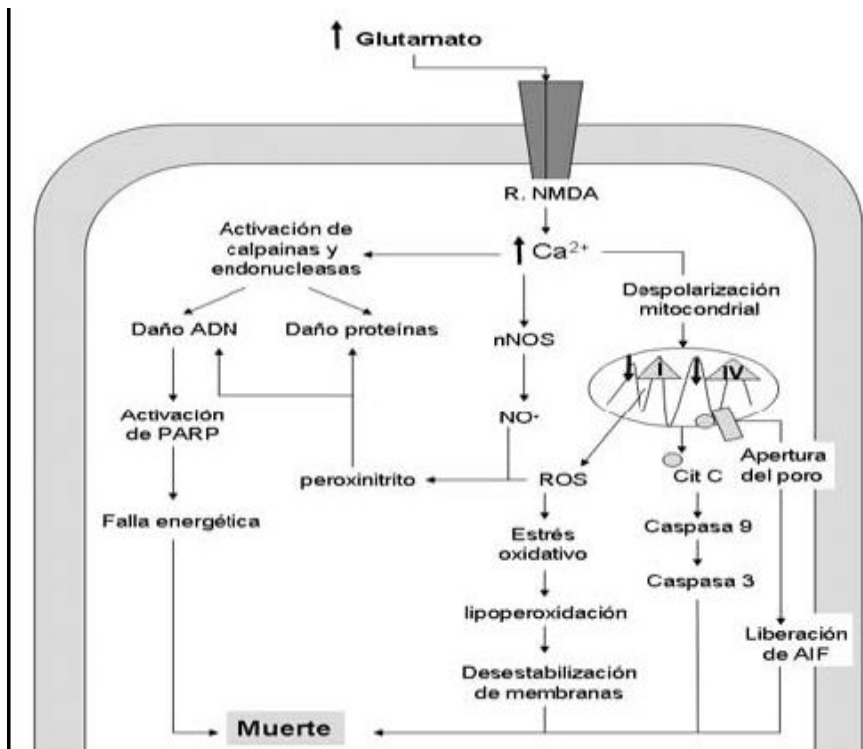


Fig. 2.5 Daño neuronal provocado por hipoglucemia

El aumento en la concentración extracelular de glutamato, así como la sobreactivación de sus receptores, principalmente los de tipo NMDA induce muerte neuronal de tipo excitotóxico después de un periodo de hipoglucemia severa. Cuando el glutamato se une a su receptor de tipo NMDA permite la entrada de Ca^{2+} que induce la activación de proteínas que provocan muerte celular (Haces y Massieu, 2005, pp. 88).

Después de un periodo de hipoglucemia severa, aumenta la concentración extracelular de glutamato y la sobreactivación de sus receptores, principalmente los de tipo NMDA, lo que induce muerte neuronal de tipo excitotóxico. La unión del glutamato a los receptores tipo NMDA, aumenta la permeabilidad al Ca^{2+} , y el aumento intracelular de este ión activa diversas enzimas: endonucleasas y proteasas. Las primeras provocan daño al ADN y las segundas se han asociado a la activación de algunas cascadas de muerte neuronal. El aumento de Ca^{2+} es amortiguado por la mitocondria, pero si ésta se sobrecarga de Ca^{2+} , interrumpe la síntesis de ATP y se induce la apertura del poro de transición de la permeabilidad

mitocondrial; a partir de éste pueden salir moléculas involucradas en algunas vías de muerte, como el factor inductor de la apoptosis y el citocromo C. El citocromo C y la caspasa 9 forman parte de un complejo, que al ensamblarse se autoactiva y es capaz de activar a la caspasa 3, la cual induce la muerte apoptótica. La actividad de la cadena transportadora de electrones, en especial la de los complejos I y IV disminuye y esto aumenta la liberación de especies reactivas de oxígeno (ROS por sus siglas en inglés *Reactive Oxygen Species*). Las ROS reaccionan en el citosol con el NO produciendo peroxinitrito, el cual es capaz de causar daño al ADN. El daño al ADN activa a la enzima poli-ADP ribosa polimerasa, la cual al sobreactivarse consume NAD y ATP, lo que induce una falla energética. Las ROS generan un estado de estrés oxidativo que favorece la lipoperoxidación de la membrana y contribuye al daño hipoglucémico (Haces y Massieu, 2005).

2.3.4 Respuesta del Sistema Nervioso Central a las alteraciones de la homeostasis de la glucosa

Los niveles alterados de glucosa afectan al metabolismo cerebral y como consecuencia, a la función cerebral (McCall, 2004). Ante la alteración de la homeostasis de la glucosa, el cerebro puede reaccionar mediante un mecanismo compensatorio que le permita una liberación adecuada de glucosa al cerebro (McCall, 2004). Algunos estudios con animales han mostrado que durante la hiperglucemia disminuye el flujo cerebral principalmente en la corteza; mientras que en la hipoglucemia, existe un aumento de este flujo (McCall, 2004). Sin embargo, los estudios en humanos han mostrado resultados contradictorios, los cuales pueden deberse a la presencia de enfermedades vasculares en estos pacientes (McCall, 2004).

Durante la hipoglucemia las proteínas GLUT₁ y GLUT₃, responsables del transporte de glucosa a las neuronas y dependientes de los niveles de glucosa, incrementan su síntesis (Hou *et al.*, 2007). En cambio, su respuesta frente a la hiperglucemia es inversa. Es decir, ocurre una regulación a la baja de los transportadores GLUT₁ y GLUT₃ como consecuencia de la hiperglucemia crónica asociada a la DM (Hou *et al.*, 2007). Lo cual obedece a un mecanismo protector, ya que la disminución del flujo de la glucosa reduce los efectos citotóxicos provocados por la concentración alta de glucosa (Messier, 2004). Sin embargo, esto también conduce a una insuficiencia de glucosa en el cerebro que puede afectar a la función cerebral e incluso, provoca daño cerebral, el cual puede revertirse a través del control de la hiperglucemia (Hou *et al.*, 2007).

Aunque el transporte de la glucosa al cerebro no depende de la insulina, se ha demostrado que la expresión de transportadores GLUT₄ y GLUT₈ son sensibles a la insulina (Alquier, Leloup, Lorsignol y Pénicaud, 2006; Mc Ewen y Reagan, 2004). Estos transportadores son también vulnerables a los cambios metabólicos que ocurren durante la DM, como la resistencia a la insulina, caracterizada por hiperinsulinemia, hiperglucemia y un incremento de los transportadores GLUT₄ en el cerebelo. Por su parte, la disminución de la insulina se acompaña del decremento de la expresión de estos mismos transportadores (Alquier *et al.*, 2006). Debido a que los transportadores GLUT₄ muestran una distribución similar a los receptores de insulina (IR) centrales, se piensa que su función es análoga en la periferia (Alquier *et al.*, 2006). Es decir, la señal de insulina induce la translocación de los transportadores GLUT₄ en la membrana celular, lo que permite la entrada de glucosa a las células (Alquier *et al.*, 2006). Los transportadores GLUT₄ también se localizan en el cerebro basal, principalmente en las neuronas GABAérgicas y

colinérgicas (Alquier *et al.*, 2006). Debido a que la glucosa sirve como un sustrato para la síntesis de acetilcolina, se piensa que a través de los transportadores GLUT₄, las neuronas obtienen la glucosa necesaria para restablecer los niveles de Acetilcolina (ACh) (Alquier *et al.*, 2006).

Los transportadores GLUT₈ mantienen la homeostasis intracelular de la glucosa (Mc Ewen y Reagan, 2004). La estimulación por glucosa produce la translocación del transportador del citoplasma hacia el retículo endoplásmico; mientras que la falta de insulina altera este proceso (McCall, 2004). Se ha propuesto que al menos en el hipocampo, los transportadores GLUT₈ ayudan a reducir los niveles de glucosa en el retículo endoplásmico, lo que reduce el estrés de éste y permite el funcionamiento adecuado de la célula (Alquier *et al.*, 2006).

La importancia de las proteínas GLUT para la cognición se ha observado en la enfermedad de Alzheimer (AD por sus siglas en inglés *Alzheimer Disease*) y en el daño cognoscitivo moderado (McEwen, 2004). En estos padecimientos existe una disminución de la expresión de los transportadores GLUT₁ y ₃, y una disminución de la concentración de insulina (McEwen, 2004). El decremento del uso de glucosa en pacientes con AD es consecuencia de un daño en las actividades glucoregulatorias y de la disminución de la expresión de los transportadores GLUT sensibles a la insulina (Messier, 2004). La administración de glucosa o insulina mejora la función cognitiva en estos pacientes (Messier, 2004).

2.3.5. Glucosa y Cognición

La glucosa interactúa con las funciones cerebrales y de esta manera influye a los procesos cognoscitivos. Algunos experimentos han mostrado que la administración de dosis específicas (100 mg/kg y 2-3 g/kg) de glucosa mejora algunas tareas de memoria en animales (Messier y Gagnon, 1996). En humanos, las dosis de 25 a 75 g han mostrado ser efectivas (Messier, 2004); y estos efectos son independientes de la capacidad reforzadora de la glucosa (Messier, 2004). Algunos de los mecanismos por los cuales la glucosa mejora la memoria sugieren que la glucosa trabaja a nivel periférico, el hígado envía una señal al sistema nervioso central que influye en los procesos fisiológicos que subyacen a la memoria (Banks, 2004), otra teoría sugiere que la administración de glucosa incrementa la eficiencia de los mecanismos de intercambio iónico en la membrana (Banks, 2004); sin embargo, hasta ahora las teorías con mayor aceptación involucran la interacción entre la glucosa y neurotransmisores, en especial con procesos colinérgicos (Ragozzino *et al.*, 1996 citado en Park, 2001). Esto con base en que la glucosa ha mostrado disminuir la amnesia provocada por antagonistas muscarínicos como la escopolamina (Messier y Destrade, 1996), en esta teoría se sugiere (que la glucosa es tomada por las terminales colinérgicas presinápticas y transformada en acetil coenzima, uno de los dos precursores para la síntesis de ACh (Messier y Gagnon, 1996).

La administración de glucosa parece tener efectos benéficos sobre la memoria, en sujetos sanos (Parsons y Gold, 1992). Sin embargo el efecto de la glucosa sobre la memoria actúa en forma de una U invertida, las dosis bajas (10 g) no tienen efecto, las dosis intermedias (25 g) incrementan la memoria y las dosis altas (50 g) no

tienen efecto o dañan la memoria declarativa (Parsons y Gold, 1992). Sin embargo esto no es un estado constante, ya que sus efectos dependen de la edad, sexo y sobre todo del estado de glucoregulación periférica del sujeto (Award y Gagnon, 2002).

La administración de glucosa (25 g) en humanos mejora el desempeño de las personas en tareas de memoria episódica, memoria de movimientos y memoria visual para dibujos (Parson y Gold, 1992). Asimismo, se ha observado que la administración de glucosa tiene un efecto positivo mayor sobre la memoria cuando la tarea tiene un alto nivel de complejidad (Messier, 2004). También se ha demostrado que las dosis más bajas de glucosa (25 g) son más efectivas en adultos jóvenes, mientras que las dosis más altas (50 a 75 g) frecuentemente mejoran la memoria en sujetos ancianos (Parsons y Gold, 1992; Messier, 2004). Así mismo, se ha reportado que la administración de 75 g de glucosa daña la ejecución en tareas de memoria semántica ($P < 0.001$) en individuos de edad media sin alteración en su estado de glucoregulación (Rolandsson, Backestrom, Ericsson, Hallmans y Nilson, 2008). Mientras que la administración de 25 g de glucosa a individuos mayores de 65 años mejoró la ejecución en tareas de memoria semántica ($P < 0.05$) (Riby, Meikle y Glover, 2004). El efecto de la administración de glucosa sobre la memoria se correlacionó con el incremento de la glucosa sanguínea, de tal forma que Parsons y Gold (1992) sugirieron que los niveles óptimos de glucosa que favorecen el almacenamiento de la memoria varían entre 150 y 175 g.

2.3.6 Teoría de Claude Messier

Messier (2004) propuso que la acción positiva de la glucosa sobre la memoria es la manifestación de un deterioro preexistente. Es decir, la administración de glucosa mejora la memoria sólo en individuos con deterioros latentes, consecuencia de un daño en la glucoregulación.

El daño en la tolerancia a la glucosa (IGT por sus siglas en inglés *impairment glucose tolerance*) es una condición prediabética. En estos casos, los niveles de glucosa son más altos de lo normal, pero no lo suficientemente altos como para diagnosticar DM (entre 7.8 mmol/l y 11.1 mmol/l). La tolerancia a la glucosa se determina mediante una prueba oral de glucosa (OMS, 2006) que permite explorar la resistencia a la insulina periférica (Leroith *et al.*, 2003).

Los adultos mayores con IGT que también presentaron altos niveles de colesterol y triglicéridos, tuvieron un menor desempeño en pruebas de memoria de trabajo, de memoria declarativa, en especial la memoria episódica (Rolandsson *et al.*, 2008), y de funciones ejecutivas bajo condiciones de ayuno en comparación con los sujetos sin IGT (Messier, 2005). Sin embargo, estos deterioros se redujeron tras la ingestión de una solución con glucosa (Messier, 2005). También se ha reportado el desempeño menor en tareas de memoria declarativa en sujetos jóvenes con IGT comparados con sujetos jóvenes sin este padecimiento pero los deterioros en la memoria son más pequeños en comparación con los sujetos ancianos (Messier, 2005). De tal forma que el daño cognoscitivo asociado a la IGT se incrementa con la edad (Messier, 2005).

Messier, Gagnon y Knott (1997) evaluaron el efecto de la ingestión de una solución con glucosa (50 g) sobre la memoria declarativa en sujetos adultos sanos, quienes fueron divididos de acuerdo a su estado de glucoregulación. Los resultados demostraron que los sujetos con buena glucoregulación no presentaron ningún efecto sobre la memoria. En cambio, los sujetos con pobre glucoregulación mostraron un menor desempeño en algunas tareas de memoria; por ejemplo, en recuperación inmediata y demorada de una historia, parte del subtest de memoria lógica de la escala de memoria de Wechsler. Sin embargo, la ingestión de glucosa en estos mismos pacientes mostró un efecto positivo sobre la ejecución de la tarea de recuerdo de una lista de palabras, parte de la prueba de la escala de evaluación de la Enfermedad de Alzheimer. Estos resultados concuerdan con los de Vanhanen et al. (1997,1998), quienes reportaron que los individuos con IGT tienen puntajes más bajos en MMSE (*Mini-Mental State Examination*) y una ejecución más deficiente en tareas de memoria visual y espacial en comparación con los sujetos sanos.

Awad, Gagnon, Desrochers, Tsiakas y Messier (2002) evaluaron la misma condición pero en sujetos jóvenes sanos. En general, los sujetos con pobre glucoregulación tuvieron una ejecución deficiente en las tareas de memoria en comparación con los sujetos con buena glucoregulación. Sin embargo, este deterioro fue atenuado por la ingestión de glucosa, principalmente en las tareas de alta complejidad. Los pacientes con buena glucoregulación no obtuvieron efectos benéficos de esta ingestión.

Otra teoría que explica la relación entre memoria y glucosa es la propuesta por Park (2001). Ésta propone que la insulina modula indirectamente a la memoria a

través del hipocampo, ya que éste posee una gran concentración de receptores de insulina. Al menos en el hipocampo, la insulina tiene un efecto similar al que tiene en la periferia. Los transportadores de glucosa sensibles a la insulina GLUT₄ se expresan en el hipocampo (Mc Ewen y Reagan, 2004). El incremento de la glucosa periférica conduce a un aumento de insulina, lo que a su vez transloca los receptores GLUT₄ en la membrana celular, y produce una mayor utilización de glucosa (Park, 2001). Sin embargo, debido a que los transportadores GLUT₃ son los principales encargados de transportar glucosa a las neuronas, y éstos no dependen de la insulina, Park (2001) sugirió que el efecto positivo de la glucosa sobre la memoria es un reflejo de que el cerebro no trabaja de manera óptima durante la normoglucemia. Este mismo autor propuso que en la medida en que la insulina afecte la captura de glucosa, ésta influye también sobre el incremento de ciertos neurotransmisores, como la ACh.

Insulina

2.4.1. Insulina y Sistema Nervioso Central

La insulina es una hormona polipeptídica producida por las células beta de los islotes de Langerhans del páncreas (Cotran *et al.*, 2003). La insulina es la hormona más importante que coordina el uso de combustible en los tejidos. Sus efectos metabólicos son anabólicos, favorecen la síntesis de glucógeno, triglicéridos y proteínas (Harvey y Champe, 2006).

Durante mucho tiempo, el cerebro fue considerado como un órgano insensible a la insulina, sin embargo, en 1978 los estudios de Havrankova y Roth demostraron la existencia tanto de insulina como de receptores para ésta en el cerebro. Los receptores de

insulina (RI) se expresan de manera diferencial a través de todo el cerebro; las zonas de mayor densidad son el plexo coroideo, bulbo olfatorio, hipotálamo, núcleo arcuato, corteza cerebelar, corteza cerebral e hipocampo (Havrankova y Roth, 1978; Zhao y Alkon, 2001 y Zhao, Chen, Quon y Alkon, 2004).

Existen dos tipos de receptores a la insulina en el sistema nervioso central (SNC), uno con características similares a los receptores del tejido periférico localizados en la glía y otro localizado únicamente en las neuronas; sin embargo, ambos tipos de receptores tienen las mismas propiedades de transducción (Park, 2001). Los RI centrales no muestran una regulación a la baja cuando se exponen a concentraciones elevadas y constantes de insulina como ocurre con los RI de la periferia (Zhao y Alkon, 2001).

La captura de insulina dentro del SNC parece ocurrir mediante un transportador transendotelial activo específico para la insulina que atraviesa la barrera hematoencefálica (Baura *et al.*, 1993 citado en Park, 2001). El índice de captura de insulina es sensible a diferentes estados fisiológicos; por ejemplo, la hipoinsulinemia inducida farmacológicamente incrementa la captura de insulina dentro del cerebro (Park, 2001). Sin embargo, los resultados son contradictorios, ya que el ayuno también disminuye al transportador endotelial para la insulina en la barrera hematoencefálica (Banks, 2004). Así mismo, condiciones tales como la obesidad o los altos niveles de glucocorticoides disminuyen el transporte al SNC. Ambas condiciones están asociadas a la resistencia a la insulina en la periferia (Convit, 2005). El origen de la insulina central, si es de origen pancreático y penetra por la barrera hematoencefálica o si es sintetizada en el mismo tejido neuronal (Park, 2001).

La insulina es una hormona principalmente conocida por sus efectos en el metabolismo de carbohidratos, grasas y proteínas; sin embargo, ésta ejerce una acción importante dentro del cerebro y es considerada como un factor neurotrófico en etapas tempranas del desarrollo (Zhao *et al.*, 1999, citado en Zhao *et al.*, 2004), y un neuromodulador capaz de afectar la recaptura de algunos neurotransmisores como epinefrina y serotonina (Schulingkamp, Pagano, Hung y Raffa, 2000). Además, también se ha señalado a la insulina como un factor de protección contra el daño en la memoria provocado por accidentes isquémicos (Zhao *et al.*, 2004).

2.4.2. Insulina/ Receptor de insulina y Cognición

La localización de los receptores de insulina en diferentes áreas cerebrales sugieren que la insulina afecta una variedad de funciones desde glucoregulación (Zhao *et al.*, 2004), ingesta de alimento (Porte, Basking y Scherbaum, 2000), peso corporal (Porte *et al.*, 2000), fertilidad y reproducción (Gerozissis, 2003), aprendizaje (Zhao *et al.*, 2004), memoria y atención (Stockhorst, Fries, Steingrueber y Scherbaum, 2004). Por ejemplo, se demostró que las ratas a las que se les administró insulina dentro del tercer ventrículo, después de la realización de una tarea de evitación pasiva, mostraron mayores niveles de retención que aquellas ratas a las que se les administró una solución salina (Park, 2001). Debido a que la solución salina fue administrada después de la adquisición, se piensa que la insulina participa en los procesos de consolidación de la memoria (Park, 2001).

Los resultados de la administración intraperitoneal de insulina son difíciles de evaluar debido a que pueden provocar hipoglucemia si no se acompaña de la administración simultánea de glucosa (Stockhorst *et al.*, 2004; Zhao *et al.*, 2004). La coadministración de insulina y glucosa ha reportado efectos positivos sobre la memoria verbal y atención

selectiva en adultos mayores (Zhao *et al.*, 2004). La administración de insulina por vía intranasal permite que la insulina acceda de manera directa al líquido cerebroespinal y sea capaz de alcanzar a los RI centrales 10 minutos después de la administración, sin afectar los niveles de glucosa periféricos (Fehm, Perras, Smolnik, Kern y Born, 2000). La insulina administrada mediante esta vía ha reportado efectos benéficos sobre la memoria declarativa (Stockhorst *et al.*, 2004). Estos resultados sugieren la participación de la insulina en los procesos de memoria y son congruentes con los resultados obtenidos por Zhao *et al.* (1999), quienes reportaron que el número de receptores de insulina en el hipocampo incrementó después del entrenamiento en una tarea de memoria espacial, esto indica la plasticidad funcional que presentan estos receptores. Además, también se ha reportado que la insulina central afecta la actividad neuronal en el hipocampo, induciendo un incremento en la potenciación a largo plazo (Biessels, Kamal, Urban, Sprujit, Erkelens y Gispen, 1998). La insulina también incrementa la utilización de la glucosa en la corteza entorrinal y el hipocampo (Park, 2001; Stockhorst *et al.*, 2004). Áreas relevantes para los procesos de memoria (Scoville y Miler, 1957).

Como en la periferia, la acción de la insulina en el SNC está mediada por el receptor de la insulina y actúa en tres niveles. En el nivel I actúa sobre la superficie celular, la insulina se une a su receptor, se activa la cinasa de tirosina del receptor de insulina y se produce la fosforilación de los sustratos del receptor de insulina (IRS), posteriormente, estos sustratos interactúan con varias moléculas corriente abajo. Las acciones del nivel II consisten en la fosforilación de proteínas y la consecuente activación de enzimas, entre las que se encuentran Raf-1, cinasa de proteincinasa activada por mitógeno (MAPKK también llamada MEK), PKC, y Akt (también llamada proteincinasa B, PKB). Los efectos finales de la insulina son de orden biológico y constituyen las acciones del nivel III. En este nivel se

incluyen el movimiento de transportadores GLUT sensibles a la insulina y a los fenómenos nucleares (Leroith *et al.*, 2003).

De acuerdo con Zhao *et al.* (2004), durante el aprendizaje la insulina se une al RI y provoca la activación de la cinasa de tirosina de la subunidad β del receptor. El RI activado se involucra en la formación de la memoria a través de diversos mecanismos: (1) Modula la transmisión GABAérgica y glutamatérgica (Liu, Brown, Webster, Moriste, Monaghan, 1995). La activación de RI provoca la potenciación de los receptores tipo NMDA (Liu *et al.*, 1995) y la translocación de receptores tipo AMPA (Liu *et al.*, 1995), necesarios para la despolarización de la membrana, y la eliminación del ion Mg^{2+} de los receptores tipo NMDA. La entrada de Ca^{2+} a la célula inhibe la actividad de la cinasa de tirosina e inactiva al RI (Liu *et al.*, 1995). Del mismo modo, el RI es capaz de activar a las subunidades NR2A y 2B del receptor tipo NMDA en el hipocampo (Liu *et al.*, 1995). Esto tiene una implicación relevante en la plasticidad sináptica, debido a que estos receptores participan en la formación de la LTP, modelo experimental asociado a la formación de la memoria (Cooke y Bliss, 2006). (2) la activación del RI también puede activar la vía Shc-MAPK (Olefsy, 1990). Después del aprendizaje, esta vía regula la expresión de los genes que se requieren para la memoria a largo plazo (Zhao *et al.*, 2004). (3) el RI interactúa también con la proteína G_q (Zhao *et al.*, 2004), que a su vez activa a la PKC involucrada en la facilitación a corto plazo. (4) la vía IRS/PI-3 dirige la síntesis de NO, mensajero retrogrado que participa en la liberación de neurotransmisores (Montagnani., 2001). El NO también tiene una participación importante en el modelo de la LTP (Squire y Kandel, 2000). (Ver figura 4.1).

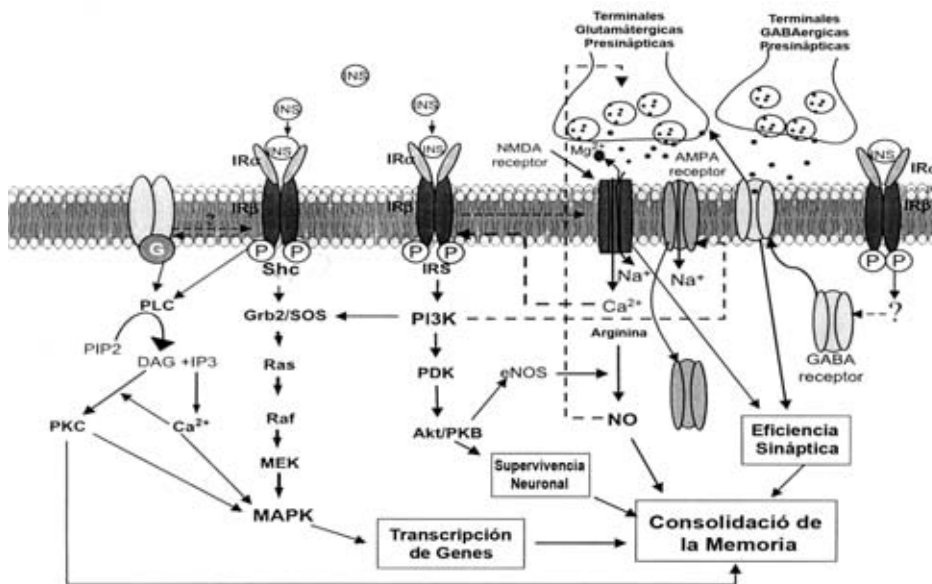


Fig. 2.6. Modelo esquemático de la actividad de la Insulina y los IR asociada al proceso de la memoria. Durante el aprendizaje la insulina se une a la subunidad β de su receptor activando la proteína tirosina cinasa subsecuentemente la vía de la transmisión GABAérgica y glutamatérgica, la vía de SHC.MAP, la vía que activa la PKC y la vía IRS/PI3K interactúan mejorando la eficiencia sináptica, la sobrevivencia neuronal y la transcripción de genes involucrados en la memoria conduciendo una mejor consolidación de esta. (De Zhao, Chen, Quon y Halcón, 2004, pp. 77).

2.4.3. Resistencia a la insulina y Memoria

La resistencia a la insulina se define como una respuesta biológica inadecuada a la insulina endógena y exógena (Leroith *et al.*, 2003). La resistencia a la insulina tiene un papel esencial en la patogénesis de muchos transtornos, como la obesidad, diabetes mellitus, hipertensión y síndrome metabólico (Leroith *et al.*, 2003).

De acuerdo con el modelo de Saad *et al.* (2001) la resistencia a la insulina es un estado prediabético que posteriormente se convierte en el eje fisiopatológico central de la DMT2.

Los pacientes con IGT, estado prediabético que se caracteriza por altos niveles de insulina, frecuentemente padecen aterosclerosis, trombosis y procesos hemodinámicos anormales que conducen a infartos lacunares y a la alteración de las funciones cognitivas (Vanhanen *et al.*, 1998). Asimismo, el síndrome de resistencia a la insulina ha sido fuertemente vinculado a la AD (Hoyer, 2001).

Los pacientes ancianos con IGT obtienen puntuaciones bajas en el MMSE, que se asocian a los altos niveles de insulina ($P < 0.05$) (Vanhanen *et al.*, 1998). Estos resultados podrían también deberse a las características propias de la población.

Los pacientes ancianos con IGT tienen altos niveles de glucosa, insulina y colesterol; bajos niveles de lipoproteínas de alta densidad (HDL); y frecuentemente padecen de hipertensión (Vanhanen *et al.*, 1998). Por su parte, Okereke, Hankinson, Hu y Grodstein (2008) han reportado que la concentración elevada de insulina, medida a través del péptido C en mujeres sin DMT2, se asocia negativamente con la memoria verbal, y este daño ocurre de manera independiente de los factores cardiovasculares. Estos autores también reportaron que las mujeres con una concentración de 2.61 ng/mL de péptido C tuvieron el triple de probabilidad de presentar daño en la memoria verbal y puntajes más bajos en la evaluación cognitiva global en comparación con las mujeres que presentaron 0.60 ng/mL (Okereke *et al.*, 2008).

Aunque la evaluación cognitiva de sujetos adultos jóvenes con IGT, que no padecen las alteraciones propias del envejecimiento, también se asoció a deficiencias cognitivas similares a las observadas en adultos mayores (Convit, Wolf, Tarshish y Leon, 2003). Los adultos jóvenes con IGT presentaron una ejecución pobre en tareas de memoria a corto plazo (Convit *et al.*, 2003). La disminución de la glucoregulación periférica en estos pacientes se asoció a su

desempeño pobre en tareas de memoria y al grado de atrofia del hipocampo (Convit *et al.*, 2003). Estos resultados sugieren que el hipocampo es vulnerable a las alteraciones de la glucoregulación periférica, ya que ésta puede afectar su estructura y funcionamiento (Convit *et al.*, 2003). También se ha señalado (Starr y Convit, 2007) que el deterioro cognoscitivo y la disminución del tamaño del hipocampo son fenómenos independientes de la enfermedad macrovascular, debido a que estas alteraciones también se presentaron en adolescentes obesos con DMT2. Convit (2005) propuso el modelo de “hipoglucemia funcional” para explicar las alteraciones en la memoria provocadas por la resistencia a la insulina. De acuerdo con este autor, la resistencia a la insulina causa anomalías en la vasodilatación, lo que reduce la capacidad de compensar la disminución de glucosa intersticial provocada por la activación del hipocampo. Además, la disminución de la glucosa intersticial es proporcional a la dificultad de la tarea. Esta hipoglucemia funcional puede agravarse por la exposición a glucocorticoides, los cuales inhiben el transporte de glucosa hacia las neuronas del hipocampo (Convit, 2005). Además esta teoría se ve apoyada por los resultados de Sandeep *et al.* (2004), quienes reportaron una mejoría en tareas de memoria declarativa tanto en sujetos sanos de edad media como en sujetos con DMT2 después de la administración de carbenoxolona, inhibidor de la enzima 11β -HSD1, la cual se encarga de incrementar los niveles de glucocorticoides (Sandeep *et al.*, 2004). Los ARNm de esta enzima se han reportado tanto en hipocampo, como en la corteza prefrontal, estructuras importantes para la cognición (Scoville y Milner, 1997).

2.4.4. Receptor de Insulina y Enfermedad de Alzheimer

La resistencia a la insulina y la hiperinsulinemia periférica son mutuamente reforzantes (Cotran *et al.*, 2003) La hiperinsulinemia reduce la captura de insulina por el cerebro (Craft, 2005). El efecto de la hiperinsulinemia sobre la memoria ha sido evaluado a través de la técnica de abrazadera hiperglucemia- euglucemia (*Hyperinsulinemia- euglycemic clamp*) que consiste en administrar simultáneamente, por vía intravenosa, insulina con dextrosa para mantener la euglucemia (Watson *et al.*, 2003). En sujetos adultos sanos, la administración de dosis bajas de insulina facilita la memoria, mientras que los pacientes con AD requieren de dosis mayores para mostrar una mejora en la memoria (Craft, 2005). Con esta técnica también se ha demostrado que la hiperinsulinemia induce un incremento en los niveles del péptido A β en el líquido cerebro espinal, independientemente de la edad, comparado con una condición control en la que se administro solución salina (Craft, Peskind, Shawartz, Schellenberg, Raskind y Porte, 1998). Además del incremento del péptido A β debido a la administración de insulina, se observó una atenuación de la insulina y una disminución de la memoria declarativa en los sujetos (Watson *et al.*, 2003).

Los pacientes con AD tienen niveles más bajos de glucosa en el líquido cerebro espinal y niveles más altos de insulina en el plasma comparados con los sujetos controles, además la concentración de insulina es inversamente proporcional a la gravedad de la AD (Craft *et al.*, 1998).

La hiperinsulinemia tiene un efecto importante sobre el proceso de inflamación del SNC. En la periferia, las dosis bajas de insulina tienen efectos antiinflamatorios, sin embargo, las dosis altas tienen el efecto contrario (Craft, 2005). La

hiperinsulinemia incrementa los niveles de citocinas inflamatorias (IL-1 β , IL-6 y TNF- α). La citosina TNF- α inhibe el transporte del péptido A β del cerebro a la periferia, lo que incrementa el riesgo de padecer la AD (Craft, 2005).

La relación entre resistencia a la insulina y AD se apoya también por los estudios (Watson y Craft, 2006) que han demostrado que los agentes farmacológicos del tipo de las tiazolidinedionas, hipoglucemientes que actúan como sensibilizadores de la insulina e incrementan las acciones de esta última en el hígado y en el músculo esquelético, mejoran la ejecución cognitiva de estos pacientes (Watson y Craft, 2006).

El 95% de los casos de AD tiene un inicio tardío (Hoyer, 2002). En este tipo de AD (tipo II) existen susceptibilidad genética, anormalidades en el gen de la Apolipoproteína E (APOE) en el cromosoma 19 (Hoyer, 2002), algunos factores del estilo de vida y la edad, que es uno de los principales factores de riesgo para desarrollar AD (Hoyer, 2002). Los marcadores morfológicos de la enfermedad son las placas de amiloide, marañas neurofibrilares, pérdida celular y un estado de hipometabolismo celular (Hoyer, 2002).

Como se mencionó, la insulina participa en el metabolismo de la glucosa cerebral (Havrankova y Roth, 1978). La inyección de insulina directamente en los ventrículos estimula enzimas claves de la glucólisis y del ciclo de Krebs para producir ATP y mantener un adecuado funcionamiento celular (Hoyer, 2004). Por lo que es de esperarse que la inhibición del RI conduzca a algunas anormalidades en el metabolismo oxidativo de la glucosa y por lo tanto, en la función celular (Hoyer, 2004).

La activación por la insulina de los RI inicia la vía de señalización PI3K/PKB, la cual inhibe a la enzima GSK3. Esta enzima regula la producción de la proteína precursora de amiloide (APP), y los derivados de ésta, como el A β , reducen la unión de insulina al RI aquí hay un problema de redacción del enunciado (Hoyer, 2004). La enzima degradadora de insulina IDE (por sus siglas en inglés, *Insulin-degrading enzyme*) es capaz de actuar como una amiloidasa, que degrada a la proteína A β para evitar su acumulación y prevenir sus efectos neurotóxicos. Sin embargo, el exceso de insulina inhibe la degradación de la proteína A β (Hoyer, 2002). La proteína tau, componente importante de las marañas neurofibrilares, es también activada por GSK3 (Hoyer, 2004). Por lo tanto, la exposición a la insulina por un período corto fosforila a la proteína tau e incrementa la actividad de la GSK3 (Hoyer, 2004). En cambio, la exposición prolongada a la insulina desinhibe la actividad de la GSK3 (Hoyer, 2004), lo que conduce a una hiperfosforilación de la proteína tau y a una alteración del metabolismo APP, por lo que aumentan las concentraciones de A β (Hoyer, 2004).

En la AD de inicio tardío, el principal factor de riesgo es el envejecimiento, y éste, por sí mismo, se asocia a diferentes alteraciones metabólicas: decremento en la producción de ATP (Hoyer, 2004), reducción del uso de energía (Hoyer, 2004), disminución de la acción de la insulina y de la Ach, así como incremento en el tono simpático (Hoyer, 2002, 2004). Las anormalidades neuronales en el metabolismo de la glucosa en la AD se relacionan con una alteración en las vías de señalización del RI (Zhao *et al.*, 2004). Los pacientes con AD presentan una baja concentración de insulina en el CSF y una baja actividad en la vía PI3K del RI (Zhao *et al.*, 2004). Estas características también se observan en individuos mayores de 60 años sin AD, por lo que se consideran anormalidades asociadas a la edad más que a la

enfermedad (Hoyer, 2001, 2004). Sin embargo, los pacientes con AD presentan un regulación a la alza de los RI, lo que sugiere una alteración en la cascada de señalización del RI, lo que puede asociarse a la desensibilización de estos receptores (Hoyer, 2002, 2004). Debido a esto, la AD se considera un estado de DMT2 cerebral, incluso los pacientes con AD presentan algunas características de la DMT2, como hiperinsulinemia periférica (Hoyer, 2004).

En resumen, la administración de insulina central o periférica facilita la memoria debido a que se incrementa la expresión del receptor de insulina (Biessels *et al.*, 1998) El metabolismo de la glucosa en ciertas regiones cerebrales aumenta la expresión de los neurotransmisores, la potenciación a largo plazo y los efectos neurotróficos de la insulina (Biessels *et al.*, 1998). En cambio, la resistencia a la insulina y la hiperinsulinemia que acompaña a la DMT2, afecta a la memoria debido a que disminuye la insulina en el cerebro (Convit, 2005), incrementa la respuesta inflamatoria (Craft, 2005), aumenta la acumulación del péptido A β (Hoyer, 2001, 2004), cambia la vía de señalización de RI, y se altera el metabolismo de la glucosa y de la expresión de la ACh (Watson y Craft, 2006).

Diabetes Mellitus tipo 2 y cognición

2.5.1. Relación entre el síndrome metabólico, diabetes mellitus y cognición

La DMT2 frecuentemente se acompaña de hipertensión, obesidad, dislipidemia e incremento de citocinas inflamatorias (Leroith *et al.*, 2003). La presencia simultánea de estos factores en un individuo se denomina síndrome metabólico (SM) y frecuentemente precede a la DMT2 (Maiz, 2005). La presencia del SM incrementa cinco veces la probabilidad de desarrollar DMT2 (Maiz, 2005).

La prevalencia del SM en estados prediabéticos es del 53 % y del 82 % en la DMT2 (Leroith *et al.*, 2003) Aunque se ha reportado (Salinas *et al.*, 2003) que la prevalencia es igual en hombres y mujeres, ésta varía de acuerdo al rango de edad: de 17 a 24 años la prevalencia es de 4.6 %, de 36.5 % entre 45 y 64 años, y de 48 % en mayores de 64 años (Salinas *et al.*, 2003).

En el 2005 la IFD (por sus siglas en inglés *International Diabetes Federation*) sugirió que el diagnóstico del SM requiere de la presencia de obesidad más dos de los siguientes factores: incremento de triglicéridos, reducción de las lipoproteínas de alta densidad (HDL), incremento de la presión arterial y niveles elevados de glucosa en ayuno. Cada uno de los factores que componen al SM se han identificado como predictores independientes de la enfermedad vascular cerebral y de la demencia (Aleman, Muller, Haan y van der Schouw, 2005; Elias, Elias, Sullivan, Wolf y D'Agostino, 2005; Greenwood y Winocut, 2005; Knopman *et al.*, 2001; Messier, 2005; Stolk, Pols, Lamberts, Jong, Hofman y Grobbee, 1997).

De acuerdo con los estudios de Biessels *et al.* (2001, 2004, 2006), las alteraciones en el metabolismo de la glucosa y de la insulina, junto con otros factores del síndrome metabólico, están implicadas en el envejecimiento cerebral acelerado y en el incremento del riesgo de padecer demencia en los pacientes con DMT2, a través del desarrollo de la enfermedad vascular cerebral (EVC) (Biessels y Kappelle, 2005; van den Ver, Kessels, Kappelle, Haan, Biessels, 2006). Además, la incidencia de la EVC entre los diabéticos es de 2.5 a 3.5 mayor en comparación con los no diabéticos (Elias *et al.*, 2005).

La DMT2 y el SM son factores de riesgo para el desarrollo de aterosclerosis, consecuencia patológica primaria del SM (Maiz, 2005). La aterosclerosis incrementa el riesgo de la EVC (Aleman *et al.*, 2005, Giordia *et al.*, 2006), del deterioro cognoscitivo y de demencia (Hofman *et al.*, 1997; Knopman *et al.*, 2001; Panza *et al.*, 2006). Los factores de riesgo de enfermedades cardiovasculares afectan al cerebro y a las funciones cognitivas a través del daño vascular cerebral (Knopman *et al.*, 2001).

Se ha demostrado que los factores de riesgo de enfermedades vasculares incrementan el riesgo de padecer demencia [RR 95% 1.3 CI (1.00 – 1.52)] y que éstos actúan de manera sinérgica, ya que la presencia de varios factores de riesgo incrementa proporcionalmente el riesgo de desarrollar demencia (Ver figura 2.7) (Whitmer, Sydney, Selby, Johnston y Yaffe, 2005). De tal forma que los individuos con tres factores de riesgo poseen menor riesgo [RR 95% 2.19 CI (1.63- 2.93)] en comparación con aquellos que poseen cuatro factores de riesgo [RR 95% 2.62 CI (1.22- 5.60)]. La edad en la que se diagnostican los factores de riesgo es relevante para el desarrollo de la demencia (Strachan *et al.*, 1997). La hipertensión tiene un mayor impacto sobre los individuos con una edad mayor a los 65 años, mientras que la diabetes tiene mayor impacto sobre los individuos menores a los 65 años (Kloppenborg, van den Berg, Kappelle y Biessels, 2008).

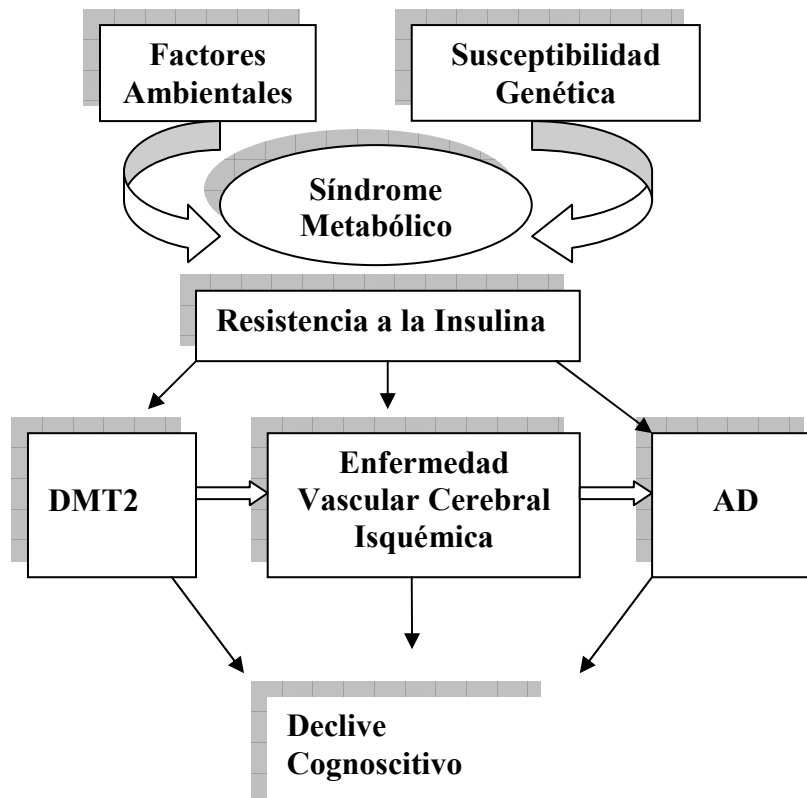


Fig. 2.7. Interacción entre la resistencia a la insulina, demencia y daño cognoscitivo

La resistencia a la insulina y el síndrome metabólico pueden conducir a DMT2. Los efectos de la DMT2 y del síndrome metabólico sobre el cerebro están mediados a través de la enfermedad cerebrovascular isquémica. Las alteraciones del metabolismo de la insulina pueden también afectar directamente al cerebro a través de la plasticidad sináptica y el metabolismo de la proteína tau y amiloide. Así, estos factores interactúan para producir un declive cognoscitivo. (De Biessels y Kappelle, 2005, pp.1042).

2.5.2. Substrato anatómico del deterioro cognoscitivo en pacientes con Diabetes Mellitus Tipo 2

Las técnicas de neuroimagen son herramientas útiles para estudiar las lesiones estructurales en el cerebro que subyacen al daño cognoscitivo (Jongen y Biessels, 2008). La DMT2 se asocia con atrofia cerebral, tanto cortical como subcortical (Manshot *et al.*, 2006; Jongen y Biessels, 2008), particularmente en el lóbulo

temporal medial (den Heijer *et al.*, 2003). La atrofia cerebral se asocia fuertemente al envejecimiento y a la presencia de otros factores de riesgo de enfermedades vasculares (Biessels *et al.*, 2006), así como al daño cognoscitivo y al envejecimiento cognoscitivo acelerado (Biessels, van der Heide, Kamal, Bleys y Gispen, 2002 y Brands *et al.*, 2007).

La DMT2 se desarrolla en un contexto cercano al síndrome metabólico, que regularmente precede al diagnóstico de la DMT2 (van den Berg *et al.*, 2006). Por lo tanto, la atrofia cerebral comienza a desarrollarse en estados prediabéticos (Jongen y Biessels, 2008), lo que explica la alteración cognitiva que presentan los individuos con IGT (Messier *et al.*, 1997). Convit *et al.* (2003) observaron que las alteraciones cognoscitivas que presentaron los pacientes con IGT se asociaron a una reducción en el tamaño del hipocampo.

Lo anterior sugiere que las lesiones estructurales que presentaron los individuos con DMT2 se desarrollaron en fases tempranas, incluso, se ha reportado que la resistencia a la insulina se asoció a una disminución del volumen de la amígdala (den Heijer *et al.*, 2003). También se ha reportado (Gold *et al.*, 2007) una disminución en el volumen del hipocampo en adultos jóvenes con menos de 10 años de diagnóstico de DMT2 y bajo tratamiento médico. La concentración elevada de HbA1 es un predictor significativo de la pérdida del volumen en el hipocampo (Gold *et al.*, 2007).

Las lesiones estructurales que presentan los individuos con DMT2 se han relacionado con deterioros cognoscitivos específicos. Por ejemplo, las lesiones periventriculares se relacionaron con un deterioro en la velocidad motriz (van

Herten, Oosterman, Mslimovic, van Loon, Scheltens y Weinstein, 2007), las lesiones en la sustancia blanca profunda (DWMLs por sus siglas en inglés *Deep White Matter Lesions*) y la atrofia cortical se relacionaron negativamente con la velocidad de procesamiento de la información (van Herten *et al.*, 2007); la atrofia subcortical se asoció negativamente con los procesos de atención y con las funciones ejecutivas (Manshot *et al.*, 2006), mientras que la pérdida del volumen del hipocampo se asoció con un déficit deterioro en la memoria declarativa (Gold *et al.*, 2007).

2.5.3. Diabetes mellitus tipo 2 y envejecimiento cerebral acelerado

Los efectos a largo plazo de la diabetes sobre el cerebro se manifiestan a nivel estructural, neurofisiológico y neuropsicológico; es decir, ocurre una encefalopatía diabética (Gispén y Biessels, 2000). Muchas de las características que presenta el cerebro diabético, como los cambios cerebrovasculares debido al incremento de aterosclerosis (Biessels *et al.*, 2002), radicales libres y estrés oxidativo (Biessels *et al.*, 2002), la acumulación de AGEs (Biessels *et al.*, 2002), la alteración en el metabolismo y señalamiento de la insulina (Zhao *et al.*, 2004), y la alteración de los mecanismos que regulan la homeostasis de las concentraciones de calcio intracelular Ca^{2+} (Biessels *et al.*, 2002), son marcadores del proceso de envejecimiento normal, por lo que se ha señalado a la DMT2 como un proceso de envejecimiento acelerado (Biessels *et al.*, 2002). La atrofia cerebral que presentan los diabéticos (van Harten *et al.*, 2006; Manshot *et al.*, 2006) también es uno de los marcadores del envejecimiento cerebral acelerado (Biessels *et al.*, 2002).

La DMT2 tiene un efecto deletéreo sobre el estado cognoscitivo general. Se ha reportado (Strachan *et al.*, 1997; Stewart y Liolista, 1999) que los individuos con

DMT2 obtuvieron un puntaje menor en la prueba de MMSE en comparación con sujetos sanos, incluso presentaron un puntaje correspondiente a cinco años más que la edad real. Además, se ha observado (Brands *et al.*, 2007) que la DMT2 produce un efecto más severo sobre el cerebro en comparación con individuos diagnosticados con DMT1 con mayor tiempo de evolución o con sujetos sin DM. Los individuos con DMT1 con más de 30 años de evolución de DM mostraron menos lesiones estructurales comparados con los pacientes con DMT2 diagnosticados tan solo 7 años atrás (Biessels *et al.*, 2002).

Los estudios con modelos animales han sido útiles para investigar la interacción de la edad y la diabetes sobre la cognición (Biessels y Gispen, 2005). En general, los modelos animales para el estudio de la diabetes se dividen en aquellos en donde la DM se desarrolla experimentalmente a través de la alteración en la producción de insulina y en aquellos modelos en donde la DM se desarrolla espontáneamente a través de la predisposición genética (Biessels y Gispen, 2005). El más utilizado es el modelo de estreptozocina (STZ por sus siglas en inglés *streptocotocin*) (Biessels y Gispen, 2005).

En vista de la importancia del hipocampo en ciertas tareas de aprendizaje y memoria (O'Kofee, 1976), se ha estudiado el funcionamiento del hipocampo en ratas tratadas con STZ (Kamal, Biessels, Duis y Gispen, 2000). En esta investigación, examinaron a ratas jóvenes (de cinco meses de edad) y a ratas mayores (de dos años de edad) después de ocho semanas de haber inducido la DM con STZ. Se evaluó su desempeño en el laberinto de agua de Morris y los cambios plásticos, tipo LTP, en el hipocampo. Las ratas jóvenes nadaron una mayor distancia para alcanzar la plataforma en comparación con el grupo control, y en las

ratas mayores, tanto la distancia como la latencia de nado se incrementaron en comparación con las ratas del grupo control y las ratas jóvenes. El LTP se redujo en las ratas jóvenes y mayores en comparación con las ratas del grupo control, aunque la reducción fue mayor en las ratas mayores que en las jóvenes. En las ratas mayores se observó una facilitación para la LTD en frecuencias < 10 Hz en comparación con los otros dos grupos.

2.5.4 Diabetes mellitus tipo 2 y demencia

Diversos estudios epidemiológicos (Ott *et al.*, 1999; Peila, Rodríguez y Launer 2002; Leibson *et al.*, 1999; Yoshitake *et al.*, 1995 [Ver tabla 2.1]) han demostrado que la presencia de DMT2 en adultos mayores de 65 años de edad incrementa el riesgo de desarrollar demencia. Sin embargo, algunos de estos estudios poseen deficiencias metodológicas que afectan la validez y confiabilidad de sus resultados (Strachan *et al.*, 1997; Allen *et al.*, 2004).

El término daño cognoscitivo ligero o MCI (por sus siglas en inglés *Mild Cognitive Impairment*) se reserva para los pacientes que presentan un daño cognoscitivo objetivamente demostrable, puntaje mayor a 24 en el MMSE, pero ausencia de demencia y quejas de memoria que no afectan sus actividades cotidianas (De Carli, 2003 citado en Lindeboom, J y Weinstein, H, 2004). Aunque se han propuesto diversas clasificaciones para el MCI, el subtipo Amnesia-MCI (aMCI) se ha descrito (Peterson *et al.*, 1999 citado en Lindeboom y Weinstein, 2004) como un estado intermedio entre la cognición normal y la AD. La DMT2 ha sido fuertemente asociada con la presencia de aMCI (HR. 1.5; 95% CI, 1.0-2.2), independientemente de la presencia de otros factores de riesgo de enfermedad

cardiovascular o del genotipo APOE ϵ 4 (Luchsinger, Reitz, Patel, Tang, Manly y Mayeux, 2007).

Tabla. 2.2. Estudios epidemiológicos que evaluaron la relación entre DMT2 y demencia en adultos mayores a 60 años de edad.

Referencia	Sujetos		Periodo de duración (años)	Media de edad (años)	Método Diagnóstico	RR Demencia	RR- AD (95% CI)	RR- VsD (95% CI)	* Calidad del estudio
	Total	Diabetes							
Yoshitake et al. (1995)	828	70	7	73 (65-98)	N/E	20.3 por 1,000 personas	2.77 (2.59-2.97)	2.18 (0.97-4.90)	7
Leibson et al. (1997)	9,981	1,455	15	80 (60-99)	FBG	1.66 (1.34-2.05)	2.27 (1.55-3.31)	—	6
Ott et al. (1999)	6,370	692	4	68.9	OGTT,	1.9 (1.3 -2.8)	1.9 (1.2 -3.1)	2.0 (0.7 -5.6)	9
Peila et al. (2002)	2,574	900	3	77±4.1	OGTT FBG	1.5 (1.01-2.2)	1.8 (1.1-2.9)	2.3 (1.1-5.0)	7

AD= Enfermedad de Alzheimer (*Alzheimer Disease*); FBG= Glucosa Plásmatica en Ayuno (*Fasting Blood Glucose*); MMSE= Mini-Examen del Estado Mental (*Mini-Mental Status*); NE= No Especificado; OGTT Prueba de Tolerancia a la Glucosa (*Oral Glucose Tolerante Test*); RR= Riesgo Relativo; RM= Razón de Momios y VsD= Demencia Vasculares (*Vascular Dementia*).

* Biessels, Staekenborg, Brunner, Brayne y Schelters (2006) proponen una escala para evaluar la calidad de los estudios epidemiológicos que investigan la relación entre DM y demencia, la escala considera la selección de la muestra, el periodo de evaluación, el procedimiento de diagnóstico de DM y demencia, y el análisis de los datos. El puntaje máximo es de 10 puntos (Ver Anexo I).

La etiopatogenia de la encefalopatía diabética es multifactorial; algunos estudios (Arvanitakis, Wilson y Bennett, 2006) enfatizan los cambios estructurales y la alteración del receptor de la insulina como factores que subyacen a las alteraciones cognitivas y al incremento del riesgo de desarrollar demencia. Otros estudios (Reagan, 2007) puntualizan los cambios estructurales en estructuras relevantes para el aprendizaje, como el hipocampo. Asimismo, el papel central de la resistencia a la insulina ha sido considerado eje central del desarrollo de las complicaciones asociadas a la DMT2 (Starr y Convit, 2007), principalmente complicaciones vasculares (van den Berg *et al.*, 2006) que están fuertemente relacionadas con el desarrollo de demencia tipo Alzheimer o demencia vascular (Biessels y Kappelle, 2005). Otros estudios (Gispen y Biessels, 2000; Biessels, Deary y Ryan, 2008) subrayan la importancia de la interacción entre edad y alteraciones metabólicas en la DMT2. También se ha señalado (Brayne, Gao y Matthews, 2005) una relación entre DMT2, demencia y depresión, explicada por factores mediadores; como la clase social, el nivel educativo, la actividad física, la obesidad y el estrés psicológico. Estos últimos comparten a su vez mecanismos etiopatológicos en el desdoblamiento incorrecto de proteínas, el incremento del estrés oxidativo y los cambios inflamatorios. El incremento de los niveles de HbA1 afecta a la cognición; de acuerdo con Brayne *et al.* (2005), los individuos con niveles ≥ 7 de HbA1 tienen once veces más riesgo de presentar declive cognoscitivo que las personas con niveles inferiores (Brayne *et al.*, 2005).

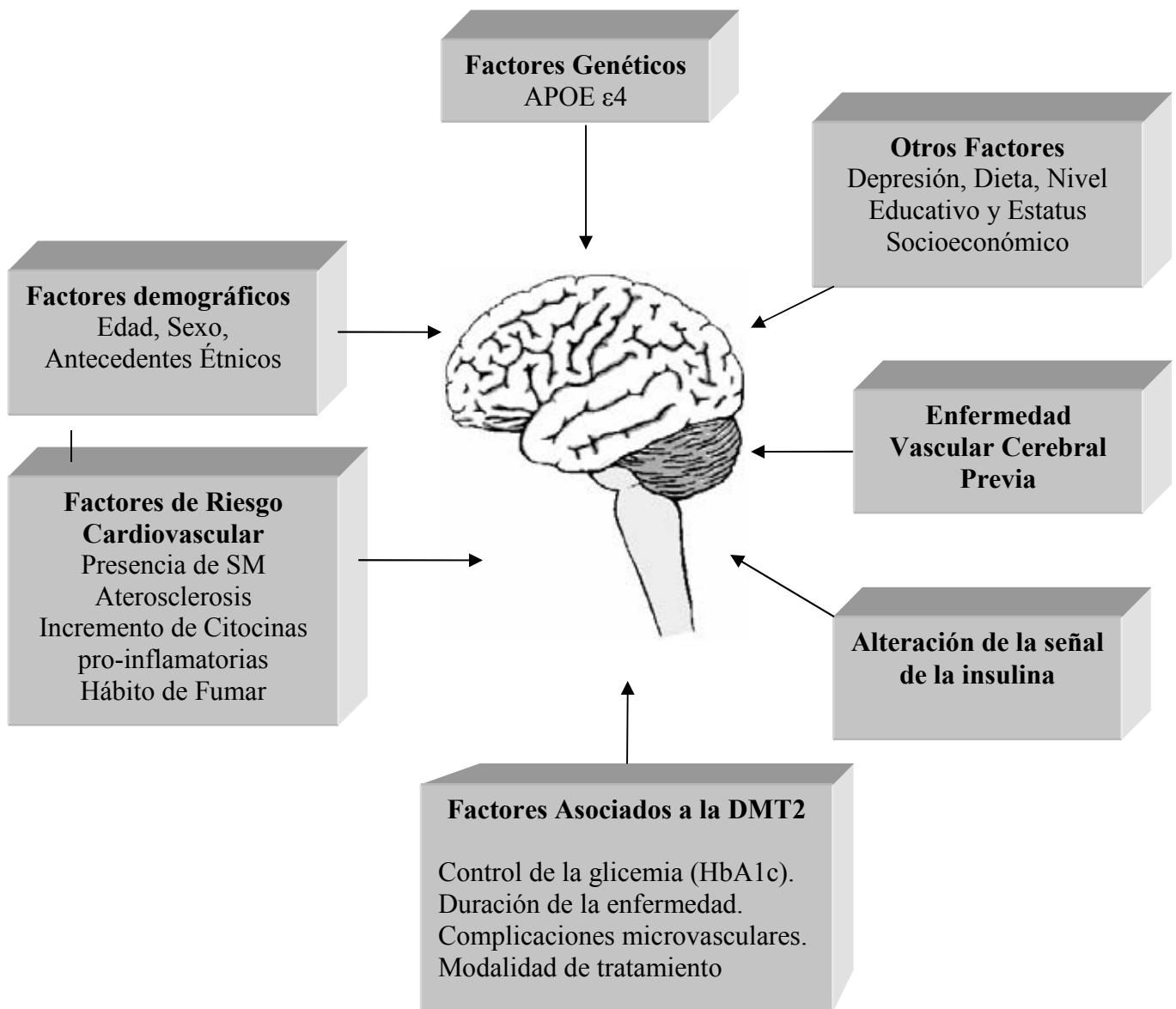


Fig. 2.8. Mecanismos que influyen sobre la cognición en los pacientes con DMT2

La encefalopatía diabética es multifactorial. Si bien, existen componentes genéticos que predisponen al individuo a desarrollar la enfermedad, la DMT2 depende en gran medida de factores relacionados con el estilo de vida de éste. La resistencia a la insulina y las enfermedades cardiovasculares que se agrupan en el síndrome metabólico alteran el metabolismo de los vasos sanguíneos provocando frecuentemente un accidente vascular cerebral o la sobre expresión y alteración de proteínas involucradas con la enfermedad de Alzheimer. La adherencia al tratamiento y el tipo de éste influye directamente sobre la exacerbación de la enfermedad.

2.5.5. Diabetes mellitus tipo 2 y cognición

El funcionamiento cognoscitivo comprende múltiples dominios, tales como memoria, velocidad de procesamiento de la información, lenguaje, visoconstrucción, percepción, atención y funciones ejecutivas (Lezac, 2004). El estudio de las funciones cognoscitivas en pacientes con DM comenzó en 1922 con el estudio de Miles y Root (citado en van den Berg *et al.*, 2006), quienes describieron por primera vez la relación posible entre diabetes y función cognitiva. Ellos observaron en su estudio un menor desempeño en tareas de memoria aritmética y velocidad psicomotora en los pacientes diabéticos que en sujetos sin DM. La DMT2 ha sido frecuentemente asociada a deterioros en las funciones ejecutivas (Abbatecola *et al.*, 2006), en la atención (Abbatecola *et al.*, 2006) y en la memoria declarativa (Strachan *et al.*, 1997 y Stewart y Liolista, 1999). Arvanitakis, Smith, Li, Thank y Bennett (2006) reportaron que los pacientes con DMT2 mayores de 70 años tuvieron una ejecución pobre en tareas de memoria semántica y de velocidad perceptiva en comparación con sujetos sin DMT2. El efecto de la DMT2 sobre la memoria y la velocidad perceptiva fue equivalente a un desempeño de 14 y 6 años más a la edad real de los sujetos, respectivamente (Arvanitakis, Smith, Li, Thank y Bennett, 2006). El daño en la memoria episódica en pacientes con DMT2 también ha sido reportado (Elias *et al.*, 2005). Asimismo, se ha observado (Papanikolao, Palmer, Binns, Jenkis y Greenwood, 2006) que la elevación de los niveles de glucosa postpandriales en pacientes con DMT2, después de ingerir carbohidratos tras un ayuno prolongado, tiene un efecto negativo sobre la memoria verbal, la memoria de trabajo y las funciones ejecutivas. Strachan *et al.* (1997) reportó que estos deterioros se asociaron negativamente con el control de la glucosa de los pacientes.

El impacto que tiene la DMT2 sobre la atención, las funciones ejecutivas, la velocidad de procesamiento de la información y la memoria se considera moderado (de acuerdo con el estadístico *d`Cohen* entre 0.2 y 0.6) en pacientes de 65 años de edad (Brands *et al.*, 2007). De acuerdo con Biesels *et al.* (2008), la DM tiene un efecto clínico relevante sobre la cognición en dos periodos críticos de la vida: durante el desarrollo del cerebro en la infancia y durante el envejecimiento. En otros periodos de la vida, el declive cognoscitivo ocurre en pacientes con DMT2 que presentan morbilidad asociada a otros padecimientos, particularmente a las complicaciones vasculares (Biessels *et al.*, 2006).

Debido a que la DMT2 es un desorden complejo debe ser evaluado como un síndrome, y se deben considerar las complicaciones y los desórdenes asociados a través de criterios de exclusión o del estudio de los mismos por medio de análisis multivariados (Strachan *et al.*, 1997). Stewart y Liolista (1999) sugirieron que los estudios que evalúan la relación entre la DMT2 y la cognición deben tomar en cuenta el grado de escolaridad de los individuos, ya que un nivel educativo alto o una ejecución buena en las pruebas de evaluación cognoscitiva son protectores contra la enfermedad cerebral orgánica (Lezac, 2004). Del mismo modo, es importante evaluar las enfermedades vasculares que comprometen el estado cognoscitivo de los sujetos (Brands *et al.*, 2007). Asimismo, es relevante señalar el tipo de diagnóstico que fue utilizado para la DMT2, ya que los registros médicos o el autoreporte no tienen la misma confiabilidad que la prueba de tolerancia a la glucosa (OGGT por sus siglas en inglés *Oral Glucosa Tolerante Test*) o la glucosa plasmática en ayuno (FPG por sus siglas en inglés *Fasting Blood Glucosa*) (Biessels *et al.*, 2006). También es importante reportar el grado de control metabólico de estos pacientes a través de los niveles de HbA1c y el tratamiento farmacológico al que están sometidos; y de ser posible, identificar la frecuencia de los periodos

hipoglucémicos o medir los niveles de glucosa durante el periodo de la evaluación, con el objetivo de descartar hipoglucemia (Stewart y Liolista, 1999). Debido a la necesidad de evaluar la calidad de estos estudios, Biessels *et al.* (2006) desarrollaron una escala que evalúa la calidad de los estudios epidemiológicos que evalúan la relación entre DMT2 y demencia. Esta escala considera aspectos metodológicos que son relevantes para la generalización y confiabilidad de los resultados.

3.0. Justificación

El análisis de la literatura científica muestra que la diabetes mellitus tipo 2 afecta al sistema nervioso central y consecuentemente a las funciones cognitivas (Gispén y Biessels, 2000). La mayoría de los estudios que evalúan funciones cognitivas en pacientes diabéticos sólo incluyen a adultos mayores (Strachan *et al.*, 1997), cuya edad avanzada y otras condiciones mórbidas asociadas pueden también influir en su desempeño en las pruebas que evalúan funciones cognitivas (Biessels *et al.*, 2002). Esto se refleja en la inconsistencia de los hallazgos reportados en este tipo de pacientes. Por ejemplo, algunos estudios (Ott *et al.*, 1999; Grodstein *et al.*, 2001) han reportado que la diabetes se relaciona con niveles bajos en la función cognoscitiva e incluso con demencia; mientras que en otros (Lindeman *et al.*, 2001) no observan relación alguna. Innumerables variables pueden afectar dicha relación aparte de los padecimientos típicos de la vejez, como la severidad de la diabetes (Ott *et al.*, 1999), el tiempo de evolución de la enfermedad (Messier *et al.*, 1997), el tratamiento o control metabólico (Ryan *et al.* 2006; Grodstein *et al.*, 2001), los hábitos cotidianos (Arvanitakis *et al.*, 2006) o el envejecimiento *per se* (Messier *et al.*, 1997). Por ello, el estudio de personas en la edad adulta media permite investigar los cambios posibles que ocurren en la cognición como consecuencia de la DMT2 sin la influencia de los problemas cognoscitivos asociados al

envejecimiento y con menos episodios hipoglucémicos, consecuencia del tratamiento con insulina o hipoglucemiantes orales, u otras enfermedades crónicas como el accidente vascular cerebral.

Mucho menos claro es aun qué tipo de procesos cognoscitivos son más vulnerables en este padecimiento, debido a que las evaluaciones en los estudios consisten principalmente en pruebas neuropsicológicas que miden el funcionamiento cognoscitivo global de los sujetos. Aunque algunas excepciones son los deterioros observados en algunas pruebas específicas como en la velocidad del procesamiento de la información, velocidad perceptiva, memoria de trabajo y memoria semántica (Arvanitakis *et al.*, 2006; Grodstein *et al.* 2001; Messier *et al.*, 1997). En particular, se desconoce si algún tipo de memoria se ve más afectado que otros debido a que generalmente se han empleado distintas pruebas de memoria que no pueden ser comparables entre sí o pruebas que evalúan varios procesos de memoria simultáneamente. Sin embargo, existe evidencia de que el hipocampo se ve afectado cuando ocurren cambios metabólicos, incluso desde etapas prediabéticas (Convit, 2005). Debido a que esta estructura es de singular importancia para la formación de nuevas memorias (Scoville y Milner, 1957), se espera que en particular los pacientes con DMT2 muestren un menor desempeño en tareas de memoria episódica que en otros tipos de memoria, ya que ésta depende estrechamente del hipocampo.

4.0. Objetivos

El presente proyecto se propone realizar un análisis de los artículos científicos que han evaluado procesos de memoria en pacientes con DMT2 en un rango de edad de 40 a 60 años, con el propósito de analizar si la memoria se ve afectada en estos pacientes y si es

así, en qué tipo de memoria ocurre esto. Los resultados se analizarán en función del tipo de proceso de memoria que subyace a cada tipo de prueba y se determinará el papel de otras variables relevantes en la relación DMT2 y memoria, tales como evolución de la enfermedad, tratamiento, enfermedades asociadas y hábitos. Asimismo, se analizarán los modelos que explican los mecanismos estructurales o moleculares que probablemente se ven afectados en la DMT2, y que podrían explicar los deterioros en los diferentes tipos de memoria.

5.0. Método

Se realizó una revisión sistemática de artículos científicos en los que participaron pacientes con diagnóstico de DMT2 y a quienes se les evaluó algún tipo de memoria. Se incluyeron los artículos publicados entre 1997 y 2008, reportados en la base de datos de PubMed debido a que es un sistema de búsqueda desarrollado por el Centro Nacional de Información de Biotecnología (NCBI por sus siglas en inglés *National Center for Biotechnology Information*) que permite el acceso a bases de datos bibliográficas como *MEDLINE*, *PreMEDLINE* (citas enviadas por los editores), entre otras, *MEDLINE* abarca los campos de la medicina, oncología, enfermería, odontología, veterinaria, salud pública y ciencias preclínicas. Actualmente contiene más de 15 millones de referencias bibliográficas de artículos de revistas desde el año 1960, provenientes de 4800 revistas internacionales de ciencias de la salud (PubMed, 2006)

La búsqueda se limitó a estudios publicados en inglés o español con humanos entre 40 y 60 años de edad de cualquier país de procedencia. En todas las investigaciones se evaluó el tipo de diagnóstico utilizado, las características de la muestra de estudio, los criterios de inclusión y exclusión, las pruebas neuropsicológicas utilizadas o métodos de

evaluación, los puntajes obtenidos en las pruebas de memoria, el tipo de memoria que subyace a cada evaluación, y la confiabilidad y validez de los resultados reportados. La calidad de los artículos epidemiológicos fue evaluada en base a la escala de Biessels *et al.* (2006) [Ver Anexo 1].

6.0. Resultados

Se identificaron 95 publicaciones en la búsqueda a través de la base de datos PubMed. Después de la evaluación de los artículos, se identificaron 22 estudios que cumplieron con los criterios de inclusión. Tres de ellos fueron estudios longitudinales en los que evaluaron el riesgo de demencia en pacientes con DMT2. La mayoría de los artículos que se excluyeron fue debido a que los sujetos estaban fuera del periodo de edad preestablecido o por que evaluaron otros procesos cognoscitivos diferentes a la memoria.

En la Tabla 6.1 se muestran los resultados de los parámetros que se evaluaron en los 19 estudios incluidos en la revisión, y en la Tabla 6.2 los parámetros de los tres estudios longitudinales que también se incluyeron en la revisión. En la Tabla 6.3 se detallan los resultados que se obtuvieron en las tareas de memoria en cada uno de los 19 estudios revisados.

Las pruebas neuropsicológicas empleadas en las investigaciones revisadas fueron clasificadas de acuerdo al modelo taxonómico de la memoria propuesto por Squire (Squire, 2004). En este modelo la memoria a largo plazo se divide en memoria declarativa y no declarativa y a su vez, la memoria declarativa se subdivide en memoria semántica y episódica.

Tabla 6.1. Estudios en los que se evaluó algún tipo de memoria en pacientes con diagnóstico de diabetes mellitus tipo 2 entre 40 y 60 años de edad.

Estudio	Número de sujetos (n)		Edad Media (años)	Tipo de Diagnóstico	Años de Evolución	HbA _{1c} (%)	Criterio de Exclusión		Evaluación cognitiva general
	Participantes	Controles					Depresión	AVC	
Dey et al., 1997	28	28	46 ± 5.6	FPG / OGTT	8.3 ± 3.2	8.01 ± 0.94	Sí	Sí	NE
Ryan et al., 2000	50	50	50.8 ± 7.7	FPG / OGTT	8.1 ± 5.9	10.2 ± 2.4	-	SÍ	WAIS, -R
Knopman et al., 2001	1,329	629	56.8 ± 5.7	FPG / OGTT	-	-	-	Sí	-
Biessels et al., 2001	13	16	57.7 ± 1.8	Sensor de glucosa capilar	6	9.2 ± 0.6	-	Sí	DART
Cosway et al., 2001	38	38	57.7 ± 10.3	HbA _{1c}	6	7.6	SÍ	-	NART
Hewer et al., 2003	53	29	58.8 ± 6.1	FPG / OGTT	12 ± 6.4	13.3 ± 1.6	Sí	-	CI Verbal
Sommerfield et al., 2004	20	-	60	Registro Médico*	5.9	7.5	Sí	-	-
Mussell et al., 2004	26	13	59	FPG / OGTT	13.1 ± 7.8	13.3 ± 1.4	Sí	-	CI Verbal
Sandeep et al., 2004	12	10	60 ± 4.9	Registro Médico	-	7.5 ± 0.6	Sí	-	WAIS-R
Pavlik et al., 2005	131	-	46 ± 1.2	Cuestionario	-	-	Sí	-	-

AVC= Accidente Vascular Cerebral; FBG= Glucosa Plásmica en Ayuno (Fasting Blood Glucose); HbA_{1c}= Hemoglobina Glucosilada; DART= Prueba Holandesa de Inteligencia para Adultos (Dutch Adult Reading Test); MMSE= Mini-Examen del Estado Mental (Mini-Mental Status); NART= Prueba Nacional de Aprendizaje para Adultos (The National Adult Reading Test); NE= No Especificado; OGTT= Prueba de Tolerancia a la Glucosa (Oral Glucose Tolerant Test); y WAIS= Escala de Inteligencia Wechsler para Adultos (Wechsler Adult Intelligence Scale).
 * Registro Médico = sujetos con diagnóstico de DM2 en su expediente clínico pero sin diagnóstico producto de una evaluación clínica inmediata

Tabla 6.1. Continuación. Estudios en los que se evaluó algún tipo de memoria en pacientes con diagnóstico de diabetes mellitus tipo 2 entre 40 y 60 años de edad.

Estudio	Número de sujetos (n)		Edad Media (años)	Tipo de Diagnóstico	Años de Evolución	HbA _{1c} (%)	Criterio de Exclusión		Evaluación cognitiva general
	Participantes	Controles					Depresión	AVC	
Gallacher et al., 2005	165	-	60	FPG	-	-	-	Sí	MMSE
Kumari et al., 2005	208	-	58	OGTT	-	-	-	Sí	-
Cox et al., 2005	36	105	50 ± 11	Registro Médico*	10 ± 9	6.9 ± 1	-	-	-
Ryan et al., 2006	141	.	59.6 ± 0.8	FPG	6.6 ± 0.6	7.6 ± 1.0	-	Sí	MMSE
Watari et al., 2006	20	34	58 ± 9.2	Registro Médico	9	7.14 ± 1.11	Sí	Sí	MMSE
Pais et al., 2007	15	-	56 ± 2	FPG/OGTT	10.7 ± 1.7	8.9 ± 0.5	Sí	Sí	-
Gold et al., 2007	23	23	59 ± 8.4	OGTT	6.0 ± 6.6	6.9 ± 0.8	Sí	Sí	NE
Wet et al., 2007	98	-	57.7 ± 10.4	Registro Médico	-	-	Sí	-	NE
Bruehl et al., 2007	30	30	59 ± 8.4	FPG/OGTT	7.4 ± 7.2	7.5 ± 1.4	Sí	-	WAIS-R

AVC= Accidente Vascular Cerebral; FBG= Glucosa Plásmatica en Ayuno (Fasting Blood Glucose); HbA_{1c} = Hemoglobina Glucosilada; MMSE= Mini-Examen del Estado Mental (Mini-Mental Status); NE= No Especificado; OGTT= Prueba de Tolerancia a la Glucosa (Oral Glucose Tolerante Test); y WAIS- _Escala de Inteligencia Wechsler para Adultos (Wechsler Adult Intelligence Scale).
 * Registro Médico = sujetos con diagnóstico de DM2 en su expediente clínico pero sin diagnóstico producto de una evaluación clínica inmediata.

Tabla. 6.2 Estudios Longitudinales que evaluaron el riesgo de demencia en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 entre 40 y 60 años de edad.

Estudio	Número de sujetos (n) Total Diabetes	Diseño del estudio	Periodo de evaluación (años)	Media de edad (años)	Método de diagnóstico	Riesgo de incidencia de demencia (95% CI)	AD (95% CI)	VsD (95% CI)	Calidad del estudio	
Curb et al., 1999	8845	1004	Retrospectivo	38	42 ± 1	OGTT	RR 1.1 (0.7-1.8)	RR 1.0 (0.5-2.0)	RR 1.5 (0.8-1.8)	5
Yamada et al., 2003	1774	-	Prospectivo	74	40	NE	-	RR 4.4 (P<0.01).	RR 1.3 (P=0.06)	7
Whitmer et al., 2005	3777	259	Prospectivo	26	55	OGTT	RM 1.5 (1.2-1.8)			5

AD= Enfermedad de Alzheimer (*Alzheimer Disease*); MMSE= Mini-Examen del Estado Mental (*Mini-Mental Status*); NE= No Especificado; OGTT Prueba de Tolerancia a la Glucosa (*Oral Glucose Tolerante Test*); RR= Riesgo Relativo; RM= Razón de Momios y VsD= Demencia Vasculár (*Vascular Dementia*). Calidad del estudio de acuerdo a la escala de Biessels, Staekenborg, Brunner, Brayne y Schelters (2006) que evalúa el método de selección de muestra, el periodo de evaluación, el tipo de diagnóstico de DM, el diagnóstico de demencia utilizado y el análisis de datos. El puntaje máximo es de 10 puntos (Ver Anexo I).

Tabla 6.3. Resultados de los estudios que evaluaron procesos de memoria en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 de 40 a 60 años de edad.

Estudio	Prueba Neuropsicológica	Tipo de memoria	Resultados
Dey <i>et al.</i> , 1997	<i>The Neurobehavioral Cognitive Status Examination (NCSE)</i>	Memoria episódica	+
Ryan <i>et al.</i> , 2000	<i>Verbal Paired Associated Learning Test (VPALT)</i> - WMS <i>Logical Memory</i> - Wechsler Memory Scale (WMS)	Memoria episódica Memoria episódica	= +
Knopman <i>et al.</i> , 2001	<i>Delayed Word Recall (DWR)</i> <i>Verbal Fluency (VF)</i>	Memoria episódica Memoria semántica	= +
Biessels <i>et al.</i> , 2001	<i>California Verbal Learning Test (CVLT)</i> <i>Rey-Osterrieth Complex Figure (REYO)</i>	Memoria semántica Memoria episódica	+ =
Cosway <i>et al.</i> , 2001	Logical Memory subtest - Wechsler Memory Scale (WMS) <i>Rey Auditory Verbal Learning Test (AVLT)</i> <i>Verbal Fluency (VF)</i>	Memoria episódica Memoria episódica Memoria semántica	= = =
Hewer <i>et al.</i> , 2003	<i>Verbal Fluency (VF)</i> <i>Rey Auditory Verbal Learning Test (AVLT)</i>	Memoria semántica Memoria episódica	+ +
Sommerfield <i>et al.</i> , 2004	<i>Rey Auditory Verbal Learning Test (AVLT)</i> <i>Logical Memory subtest - Wechsler Memory Scale (WMS)</i> <i>Benion Visual Retention Test (BVRT)</i>	Memoria episódica Memoria episódica Memoria episódica	= = =
Mussell <i>et al.</i> , 2004	<i>Verbal Fluency (VF)</i> <i>Rey Auditory Verbal Learning Test (AVLT)</i>	Memoria semántica Memoria episódica	= =
Sandeep <i>et al.</i> , 2004	<i>Verbal Fluency (VF)</i> <i>Rey Auditory Verbal Learning Test (AVLT)</i> <i>Logical Memory subtest - Wechsler Memory Scale (WMS)</i> <i>Visuospatial Memory - Wechsler Memory Scale (WMS)</i>	Memoria semántica Memoria episódica Memoria episódica Memoria episódica	= + = =

= No existen diferencias significativas entre diabéticos y grupo control.

+ El grupo control tuvo un mejor desempeño que el grupo de diabéticos ($p < .05$).

Tabla 6.3. Continuación. Resultados de los estudios que evaluaron procesos de memoria en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 de 40 a 60 años de edad.

Estudio	Prueba Neuropsicológica	Tipo de memoria	Resultados	Especificaciones de los estudios sin grupo control (95% CI)
Pavlik <i>et al.</i> , 2005	<i>Digit Learning Test</i> (SDLT)	Memoria de trabajo	=	
Gallacher <i>et al.</i> , 2005	<i>Verbal Fluency</i> (VF) (Análisis de regresión múltiple)	Memoria semántica	+	-0.83 (95% CI -1.63, -0.02) ⁽¹⁾
Kumari <i>et al.</i> , 2005	<i>Evaluación de Mill Hill</i> (Regresión Lineal)	Memoria semántica	ns	-0.83 (95% CI -2.01-0.34) ⁽²⁾ OR 1.33 (95% CI 0.94-1.86) Media: 24.90 ⁽³⁾
Cox <i>et al.</i> , 2005	<i>Verbal Fluency</i> (VF) (Regresión Lineal)	Memoria semántica	+++	OR 1.27 (95% CI 0.92, 1.77) Media: 16.13 ⁽⁴⁾
Ryan <i>et al.</i> , 2006	<i>d Associates Test</i> (PAL)- CANTAB (<i>Cambridge Neuropsychological Test Automated Battery</i>) (ANCOVA)	Memoria episódica	+++	0.36 (95% CI -2.3 – 6.2) ⁽⁵⁾
Watari <i>et al.</i> , 2006	<i>Rey Auditory Verbal Learning Test</i> (AVLT) (ANCOVA) <i>Recognition Memory test – Words</i> <i>California Verbal Learning Test</i> (CVLT) <i>Rey- Osterrieth Complex Figure</i> (REYO) <i>Fluency Verbal</i> (VF)	Memoria episódica	ns	0.80 (95 % CI -2.0- 2.6) ⁽⁶⁾
Pais <i>et al.</i> , 2007	<i>Word Recall Test</i> (ANOVA)	Memoria episódica	ns	6.67 ± 0.42 / 7.00 ± 0.50 ⁽⁷⁾
Gold <i>et al.</i> , 2007	<i>California Verbal Learning Test</i> (CVLT) <i>Delayed paragraph recall</i>	Memoria semántica Memoria episódica	+ +	
Wet <i>et al.</i> , 2007	<i>Verbal Fluency</i> (VF) (Prueba exacta de Fischer)	Memoria semántica	+	OR 4.9 (95 % CI 1.3-18.8) ⁽⁸⁾
Bruehl <i>et al.</i> , 2007	<i>California Verbal Learning Test</i> (CVLT) <i>Delayed paragraph recall</i>	Memoria semántica Memoria episódica	+ ++	

- = - No existen diferencias significativas entre diabéticos y grupo control.
- + - El grupo control tuvo un mejor desempeño que el grupo de diabéticos ($p < .05$).
- ++ - El grupo control tuvo un mejor desempeño que el grupo de diabéticos ($p < .01$).
- +++ - El grupo control tuvo un mejor desempeño que el grupo de diabéticos ($p < .001$).
- ns - No significativo
- (1) Resultados de la prueba de análisis de regresión múltiple sin ajuste para variables confusoras; por ejemplo, factores cardiovasculares.
- (2) Resultados de la prueba de análisis de regresión múltiple con ajuste sólo para la variable glucosa
- (3) Resultados de un estudio de tipo transversal donde se estudio el riesgo de presentar un deterioro en la tarea de Mill Hill en un grupo de pacientes diabéticos.
- (4) Resultados de un estudio de tipo transversal donde se estudio el riesgo de presentar un deterioro en la tarea de Fluidez Verbal en un grupo de pacientes diabéticos.
- (5) Evaluación del efecto pre-post de dos medicamentos antidiabéticos en dos grupos de diabéticos los resultados señalan las diferencias entre los dos tipos de tratamiento.
- (6) Evaluación del efecto pre-post de dos medicamentos antidiabéticos en dos grupos de diabéticos los resultados señalan las diferencias entre los dos tipos de tratamiento.
- (7) Resultados del efecto de la normoglucemia e hiperglucemia en pacientes con DMT2 sobre una tarea de recuerdo de palabras, los datos que se muestran representan la línea base tanto de la condición de normoglucemia como de hiperglucemia.
- (8) El estadístico de Fischer fue utilizado para evaluar influencia del control glucémico (HbA1c) de los pacientes diabéticos sobre la fluencia verbal

7.0. Discusión

Efectos de la DMT2 sobre la memoria

De los estudios revisados 14 de ellos utilizaron por lo menos una prueba de memoria episódica (ver Tabla 6.3). Los resultados observados en este tipo de memoria son contradictorios. Siete estudios reportaron que los individuos de edad media con diagnóstico de DMT2 se desempeñaron más pobremente que los sujetos controles en tareas de memoria episódica (Bruehl *et al.*, 2007; Det *et al.*, 1997; Gold *et al.*, 2007; Hewer *et al.*, 2003; Ryan y Geckle, 2000; Ryan *et al.*, 2006; Sandeep *et al.*, 2004), mientras que diez no observaron diferencias significativas (Biessels *et al.*, 2001; Cosway *et al.*, 2001; Knopman *et al.*, 2001; Mussell *et al.*, 2004; Pais *et al.*, 2007; Ryan y Geckle, 2000; Ryan *et al.*, 2006; Sandeep *et al.*, 2004; Sommerfield *et al.*, 2004; Watari *et al.*, 2006). En cambio, los estudios con adultos mayores usualmente han observado que las personas con diagnóstico de DMT2 se desempeñan más pobremente en tareas de memoria episódica que las personas sanas (Strachan *et al.*, 1997; Stewart y Liolista, 1999; Awad, Gagnon y Messier, 2004). Sin embargo, al examinar las características demográficas de los estudios revisados (ver Tabla 6.1) se puede observar que algunos de éstos no evaluaron la inteligencia premorbida (Dey *et al.*, 1997; Gold *et al.*, 2007) o que se utilizó una prueba inadecuada para la medición de la glucosa, y que tampoco se especifica el período de evolución de la enfermedad (Sandeep *et al.*, 2004), parámetros relevantes para la evaluación de las funciones cognitivas en pacientes con DMT2 y que deben ser considerados al momento de evaluar el estudio (Biessels *et al.*, 2006 y Strachan *et al.*, 1997). En lo que respecta a los estudios que evaluaron memoria episódica y que presentan una alteración en ésta, se reportan cinco estudios en los que la

edad de los pacientes es de 59 años con un periodo de evolución de la enfermedad que fluctúa entre 6 y 12 años, mientras que en los dos restantes es de 46 y 51 años quienes han estado expuestos a la enfermedad 8 años respectivamente. De acuerdo con Biessels *et al.* (2008) la edad es un factor importante con la que interactúa la DMT2 de igual manera considera el periodo de edad media como poco crítico para las complicaciones de la enfermedad. Lo que indica que en la edad media, el deterioro en este tipo de memoria quizá aún no se manifiesta.

La memoria semántica fue evaluada en 13 estudios (ver Tabla 6.3). Los resultados con este tipo de memoria son consistentes. En la mayoría de los estudios revisados se observó un desempeño menor en los pacientes con DMT2 de edad media en comparación con los sujetos control cuando se evaluó la memoria semántica o se observó una correlación significativa entre el desempeño en este tipo de tareas (Biessels *et al.*, 2001; Bruehl *et al.*, 2007; Cox *et al.*, 2005; Gallacher *et al.*, 2005; Gold *et al.*, 2007; Hewer *et al.*, 2003; Knopman *et al.*, 2001; Kumari *et al.*, 2005; Watari *et al.*, 2006; Wet *et al.*, 2007). Hallazgos similares se han reportado en individuos mayores de 65 años con DMT2 (Arvanitakis *et al.*, 2006; Awad *et al.*, 2004).

Las pruebas que se utilizaron con mayor frecuencia para evaluar a la memoria semántica fueron la prueba de aprendizaje verbal de California (CVLT por sus siglas en inglés *California Verbal Learning Test*) y la prueba de fluidez verbal (VF por sus siglas en inglés *Verbal Fluency*). La primera fue utilizada en cuatro estudios de los cuales tres reportaron diferencias significativas entre pacientes DMT2 y sujetos control en esta tarea (Biessels *et al.*, 2001; Bruehl *et al.*, 2007 y Gold *et al.*, 2007). Por su parte, la prueba VF fue utilizada en nueve de los estudios revisados y en seis de ellos se reportan diferencias

significativas entre personas con DMT2 y controles (Cox *et al.*, 2005; Gallacher *et al.*, 2005; Hewer *et al.*, 2003; Knopman *et al.*, 2001; Kumari *et al.*, 2005; Watari *et al.*, 2006; Wet *et al.*, 2007) (ver Tabla 6.3). La prueba de VF se utiliza de dos formas: fluidez fonológica, en la que se le pide al participante que genere tantas palabras como le sea posible con una letra específica en un tiempo máximo de un minuto; y la fluidez categórica, en la que se le pide al sujeto que genere tantas palabras como le sea posible de una categoría específica en un minuto, por ejemplo animales (Lezac, 2004).

La VF requiere de varios procesos cognoscitivos, como la memoria de trabajo, el automonitoreo y la flexibilidad cognitiva (Lezac, 2004). Además, mientras la tarea de fluidez fonológica depende más de estrategias de búsqueda, la tarea de fluidez categórica descansa principalmente en el almacén semántico (Henry, Crawford y Phillips, 2004). De hecho, se ha reportado (Baldo, Schwartz, Wilkins, Dronkers, 2006) activación en zonas cerebrales diferentes cuando las personas llevan a cabo este tipo de tareas. Durante la fluidez fonológica se observó activación en regiones anteriores, incluyendo la corteza frontal izquierda; mientras que durante la fluidez categórica se reportó activación en regiones posteriores, principalmente en la corteza temporal izquierda. En la tarea de CVLT los individuos tienen que recordar por categorías una lista de palabras (Lezac, 2004). Los individuos sanos primero notan la clasificación a la que pertenece cada palabra, después codifican la información y posteriormente recuerdan el material. Los individuos con lesión en los lóbulos frontales tienen problemas para realizar esta tarea, aunque pueden recordar la lista de palabras si se les proporciona la clasificación a la que pertenecen (Baldo, Delis, Kramer y Shimamura, 2002). Se ha propuesto que la dificultad para establecer una estrategia de organización de la información semántica se debe a un

deterioro en la memoria de trabajo (Baldo *et al.*, 2002); en cambio, reconocer información semántica depende de estructuras del lóbulo temporal (Lezac, 2004)

A pesar de que los hallazgos son relativamente consistentes cuando se evalúa la memoria semántica, ya que éstos demuestran que los pacientes con DMT2 se desempeñan deficientemente en este tipo de tareas en comparación con sujetos controles, los resultados deben ser evaluados con cautela, ya que las pruebas utilizadas no exploran exclusivamente a la memoria semántica sino varios dominios cognoscitivos, como las funciones ejecutivas. Esto es evidente en las pruebas de FV-fonológica y de clasificación de categorías (CVLT). Por ello, lo que podría parecer un deterioro en la memoria semántica también podría deberse a una dificultad para establecer estrategias de búsqueda y para organización la información, procesos que dependen de las funciones ejecutivas que regula el lóbulo frontal (Lezac, 2004). De hecho, existe evidencia de que los pacientes con DMT2 sufrieron una reducción en el volumen de la sustancia gris en las regiones del cíngulo y orbitofrontales cuando fueron comparados con sujetos sin DMT2 (Kumar *et al.*, 2008).

El hipocampo es una estructura central para la memoria declarativa (Scoville y Milner, 1957) y es vulnerable a las concentraciones altas de cortisol, a la hipoxia (Convit, 2005) y a las irregularidades del metabolismo en la DMT2 (Gold *et al.*, 2007). Existe evidencia de que los pacientes con DMT2 en la edad media adulta sufrieron una disminución del volumen del hipocampo (Gold *et al.*, 2007). A pesar de que los sujetos de este estudio se encontraban bajo control metabólico, su desempeño en una tarea de memoria episódica se correlacionó positivamente con la disminución del tamaño del hipocampo. Este

estudio confirmó que la concentración de HbA1c en sangre es un buen predictor del volumen del hipocampo.

La teoría de hipoglucemia funcional de Convit (2005) explica los deterioros cognoscitivos que ocurren en los pacientes de la edad adulta media con DMT2. Esta teoría propone que las alteraciones cognoscitivas en los pacientes diabéticos comienzan a desarrollarse desde etapas prediabéticas (Convit *et al.*, 2003; Convit, 2005; Starr y Convit, 2007). Sin embargo, esta teoría no explica los resultados del grupo de Biessels (Biessels *et al.*, 2002, 2006, 2008; Gispen y Biessels, 2000), quienes al igual que en adultos mayores, han observado en adultos de edad media, complicaciones mórbidas asociadas a la DMT2 que podrían también explicar o interactuar con la enfermedad para provocar deterioros en los procesos de memoria. Tal es el caso de la hipertensión, que actúa de manera sinérgica con la DMT2 para afectar las funciones cognoscitivas (Pavlik *et al.*, 2005). A pesar de esta evidencia, el modelo de Convit (2005) propone que durante la gestación de la enfermedad diabética, las personas presentan alteraciones en la memoria debido a que tienen cierto grado de resistencia a la insulina, lo cual se asocia a las alteraciones en la memoria declarativa. De hecho, se ha observado que los individuos con trastornos de tolerancia a la glucosa presentan atrofia en el hipocampo, lo cual a su vez se ha asociado a un menor desempeño en tareas de memoria episódica (Convit *et al.*, 2003). Resultados similares fueron observados en adolescentes obesos con DMT2, libres de enfermedad cardiovascular (Starr y Convit, 2006).

Bruehl *et al.* (2007) observaron que los adultos jóvenes o en la edad media con diagnóstico de DMT2 mostraron un deterioro específicamente en la memoria declarativa. Hallazgo que fue adjudicado al hecho de que el hipocampo es una estructura

altamente vulnerable durante el desarrollo de la enfermedad (Convit, 2005). Aunque conforme progresa la enfermedad, otras áreas menos vulnerables también llegan a ser afectadas, por lo que el daño cognoscitivo se esparce a otras funciones aparte de la memoria. Por el momento, se desconoce si las alteraciones en la memoria son acumulativas; sin embargo, se sabe que el daño generado en otros dominios cognoscitivos puede llegar a afectar también a la memoria, como es el caso de la atención (Lezac, 2004).

Biessels, Braak, Erkelens y Hijman (2001) reportaron que los pacientes diabéticos tuvieron un menor desempeño en tareas con una alta demanda cognoscitiva que en las tareas de baja demanda. Estos resultados apoyan la teoría de Convit (2005), quien sugiere que cuando el paciente con DMT2 lleva a cabo una tarea que implica un esfuerzo cognoscitivo alto se produce un gran gasto metabólico, lo que disminuye la glucosa intersticial, ya que existe una alteración endotelial, es decir, las neuronas no compensan este gasto de energía debido a que los niveles de glucosa no pueden restablecerse de manera adecuada, por lo que éstas entran en un estado de hipoglucemia funcional (Convit, 2005).

Estudios Longitudinales: DMT2 y Demencia

Otros estudios se han interesado en determinar si la DMT2 se asocia a un daño cognoscitivo a largo plazo a través de estudios longitudinales. En la presente revisión se identificaron tres estudios longitudinales que incluyeron personas con DMT2 de edad media (ver Tabla 6.2). Los estudios longitudinales con adultos mayores con DMT2 muestran un RR superior al observado en los adultos con DMT2 de edad media, en los que el RR no es mayor de 1.5. Sin embargo, estos estudios no tienen un puntaje mayor

de 7 puntos en la escala de Biessels *et al.* (2007). A pesar de que el estudio de Yamada *et al.* (2003) alcanzó el puntaje más alto (7) en comparación con los otros dos estudios longitudinales (5), en este estudio no se especificó el procedimiento para obtener el diagnóstico de DMT2 de los sujetos que participaron en la muestra. Los resultados de los estudios en adultos mayores de 65 años mostraron que los pacientes con DMT2 tienen doble riesgo de presentar demencia, ya sea del tipo AD o del tipo VD (Leibson *et al.*, 1997; Ott *et al.*, 1999; Peila *et al.*, 2002; Yoshiyake *et al.*, 1995). Sin embargo, existe controversia sobre la influencia de la DMT2 en el incremento del riesgo de desarrollar demencia, debido a que la DM en los adultos mayores se presenta de manera conjunta con el síndrome metabólico (Leiroth *et al.*, 2003). Se conoce que cada uno de los factores que constituyen este síndrome son factores independientes de daño cognoscitivo (Whitmer *et al.*, 2005). Biessels *et al.* (2002) propuso la existencia de una interacción entre la DMT2 y el proceso de envejecimiento normal, y esta interacción conduce al incremento del riesgo de desarrollar demencia. De cualquier forma los estudios longitudinales requieren de evaluaciones histopatológicas para confirmar el diagnóstico de AD o de técnicas de neuroimagen para descartar la presencia de daño vascular. La carencia de datos histopatológicos *postmortem* y de estudios de neuroimagen, impiden confirmar la certeza de estos hallazgos. El estudio que incluyó exámenes histopatológicos *postmortem* (Aravanitakis *et al.*, 2006) mostró que el incremento de demencia en personas con DMT2 se relacionó con un incremento de infartos cerebrales pero no con la AD. Sin embargo, en este estudio, el diagnóstico de diabetes de los participantes fue determinado sólo a través de registros médicos y no mediante las técnicas de diagnóstico habituales. Además, sólo se incluyeron en este estudio individuos con escolaridad alta, y se sabe que la escolaridad funciona como un factor protector contra la demencia de tipo AD (Hoyer, 2002).

Desde 1997, Strachan *et al.* (1997) señalaron las consideraciones que se deben tomar en cuenta cuando se evalúan procesos cognoscitivos en pacientes diabéticos para evitar la posible influencia de variables extrañas. Por ejemplo, estos autores proponen evaluar la presencia de depresión, el tipo de tratamiento para controlar la enfermedad, la ingesta de medicamentos que afecten al sistema nervioso, la evaluación de las funciones motoras y sensoriales involucradas en las tareas de memoria, la presencia de enfermedades neurológicas o psiquiátricas, la exclusión de la hipoglucemia durante el momento de la evaluación debido a la vulnerabilidad del cerebro durante ésta, y la posible presencia de otras complicaciones asociadas a la enfermedad, como la hipertensión o el AVC. El estudio de Biessels *et al.* (2001) consideró todas las indicaciones propuestas por Strachan *et al.* (1997). Sólo tres de los estudios revisados evaluaron las funciones motoras y sensoriales involucradas en sus tareas de memoria (Biessels *et al.*, 2001; Mussell *et al.*, 2004; Wet *et al.*, 2007). Algunos de estos estudios evaluaron el nivel de inteligencia premorbida de sus sujetos (Biessels *et al.*, 2001; Cosway *et al.*, 2001; Gallacher *et al.*, 2005; Hewer *et al.*, 2003; Mussell *et al.*, 2004; Ryan y Geckle, 2000). En el estudio de Ryan y Gleckle (2000) reportaron que el nivel de inteligencia explicó un porcentaje modesto (17%) de los resultados en la prueba de memoria episódica. Estos resultados coinciden con los observados por Gold *et al.* (2007), quienes después de ajustar el desempeño de sus sujetos en las tareas de memoria episódica en función del nivel de inteligencia, no detectaron diferencias significativas entre el grupo de pacientes con DMT2 y el grupo control. Por otra parte, aunque la encefalopatía diabética comparte algunos factores patogénicos de la neuropatía, ésta última no se relaciona con deterioro neuropsicológico o con lesiones estructurales como ocurre en los pacientes con DMT2 (Manschot *et al.*, 2007). Dey *et al.* (1997) no encontraron diferencias significativas en la

ejecución de tareas cognoscitivas entre pacientes diabéticos con polineuropatía y pacientes diabéticos sin polineuropatía.

Depresión y su influencia en la memoria de los pacientes con DMT2

La prevalencia de depresión es más alta en los adultos con DM que en la población en general (Anderson, Clouse, Freedland y Lustman, 2001 citado en Watari *et al.*, 2006). Además, la depresión puede incrementar la vulnerabilidad y/o exacerbar los deterioros cognoscitivos preexistentes (Watari *et al.*, 2006). Algunos de los estudios revisados consideraron a la depresión como criterio de exclusión (Bruehl *et al.*, 2007; Cosway *et al.*, 2001; Dey *et al.*, 1997; Gold *et al.*, 2007; Hower *et al.*, 2003; Kumari *et al.*, 2005; Mussell *et al.*, 2004; Sandeep *et al.*, 2004). Sin embargo, Watari *et al.* (2006) observaron que los pacientes diabéticos con depresión y sin depresión no mostraron diferencias significativas en la ejecución de tareas de memoria declarativa. Por su parte, Ryan *et al.* (2006) reportaron que el control metabólico no mejoró los síntomas depresivos en los sujetos diabéticos. Estos resultados no coinciden con los de Goodnick (1997, citado en Watari *et al.*, 2006), quien observó que tanto la depresión como la DMT2 tienden a empeorar cuando existe un deficiente control de la glucosa. Quizá la disminución de los síntomas depresivos requiere de un periodo mayor de seis meses de control metabólico, como el utilizado por Ryan *et al.* (2006).

Tratamiento metabólico y su influencia en la memoria de los pacientes con DMT2

La influencia del control metabólico sobre la memoria declarativa en pacientes con DMT2 no es consistente. Algunas investigaciones (Cosway *et al.*, 2001; Dey *et al.*, 1997; Gold *et al.*, 2007 Ryan y Geckle, 2000; Sommerfield *et al.*, 2004; Watari *et al.*,

2006) reportaron que los niveles de HbA1c no se relacionaron con el desempeño en tareas de memoria declarativa en pacientes con DMT2; mientras que otros estudios (Biessels *et al.*, 2001) observaron una ligera correlación inversa entre la memoria semántica y los niveles de HbA1c. Los resultados de Ryan *et al.* (2005) mostraron que el control metabólico mejoró la ejecución en tareas de memoria de trabajo en pacientes con DMT2, y que esta mejoría se puede explicar a través de la reducción de la concentración de glucosa en la prueba de FPG. Sin embargo, a pesar de los resultados contradictorios sobre la influencia del control metabólico sobre la memoria, Gold *et al.* (2007) reportó que los niveles de HbA1c se asociaron con una disminución del tamaño del hipocampo y con una mejor ejecución en tareas de memoria episódica en los pacientes con DMT2.

La terapia de control metabólico a la que se someten los pacientes con DMT2 no beneficia al sistema nervioso central de manera consistente como ocurre con las complicaciones periféricas, ya que se ha visto que el control metabólico sólo favorece a ciertos dominios de la cognición después de su administración por un periodo por más de tres meses. Por ejemplo, el control metabólico mejoró el desempeño de pacientes diabéticos en una tarea de memoria de trabajo (Ryan *et al.*, 2006), independientemente del tipo del tratamiento que recibieron. Tanto los fármacos que actúan disminuyendo la secreción de glucosa por el hígado como aquellos que se encargan de mejorar la sensibilidad de los tejidos a la insulina mejoraron los niveles de glucosa en ayunas de estos sujetos después de 24 semanas, de 9.6 a 7.3 mmol/l y de 9.8 a 7.7 mmol/l, respectivamente. Esta reducción en glucosa se asoció a un mayor desempeño en la tarea de memoria de trabajo. Sin embargo, otros estudios (Mussell *et al.*, 2004; Hewer *et al.*, 2003) no observaron resultados similares. Mussell, *et al.* (2004) sometieron a un grupo de pacientes diabéticos a un programa de control metabólico durante dos semanas. A

pesar de que los pacientes mostraron una notable mejoría en el control de la glucosa (los niveles de HbA_{1C} disminuyeron de 13.3 a 8.2 mmol/l) su desempeño en tareas de memoria declarativa no sufrió cambios. Del mismo modo, Hewer *et al.* (2003) no observaron un efecto benéfico de la terapia de control metabólico administrada por un plazo de 15 días sobre la memoria episódica. En este estudio se empleó un tratamiento intensivo contra la diabetes que consistió en la administración de insulina y en un auto monitoreo de los niveles de glucosa por parte de los mismos sujetos. Los resultados revelaron que el desempeño de los sujetos en la tarea de memoria episódica disminuyó después del tratamiento. Estos hallazgos quizá se deban al hecho de que los pacientes que participaron en el estudio fueron resistentes al tratamiento con hipoglucémicos orales, ya que tenían un periodo de evolución de la enfermedad mayor a 10 años. Entre mayor sea el periodo de evolución de la enfermedad, los pacientes son más proclives a presentar episodios hipoglucémicos que pueden afectar sus funciones cognitivas. En este estudio se controló que los pacientes no presentaran un episodio hipoglucémico durante la ejecución de las pruebas neuropsicológicas, ya que se midieron los niveles de glucosa. Otra posible explicación de estos hallazgos puede atribuirse a la administración de insulina en estos pacientes, ya que ésta incrementa los niveles de proteína β amiloide en el líquido cerebrospinal, que se ha asociado a una disminución en el desempeño de tareas que evalúan a la memoria declarativa (Watson y Craft, 2006). También se ha reportado (Ott *et al.*, 1999) que los pacientes que se encuentran bajo control metabólico con insulina tienen mayor riesgo de desarrollar demencia del tipo AD que las personas sin diabetes o con diabetes controlada mediante hipoglucémiantes.

Los niveles altos de cortisol pueden interactuar con la patología diabética e intensificar sus efectos negativos sobre el desempeño de los sujetos en tareas de memoria (Bruehl *et*

al., 2007). Los pacientes con DMT2 con frecuencia presentan alteraciones en el eje hipotálamo-pituitaria-adrenal (HPA), por lo que pueden presentar altas concentraciones de glucocorticoides. Bruehl *et al.* (2007) reportaron una correlación negativa entre los niveles de cortisol y el desempeño de sus sujetos en una tarea de memoria declarativa. Sin embargo, esta asociación dependía del control glucémico de sus pacientes, ya que cuando se realizó el ajuste de los niveles de HbA1c mediante terapia de control metabólico, la asociación desapareció.

Por su parte, Sandeep *et al.* (2004) reportaron que el tratamiento con carbexolona, fármaco que inhibe a la enzima 11 β -HSD, regenera los glucocorticoides a su forma activa, los cuales son sintetizados en el hipocampo y en la corteza prefrontal. Los sujetos de este estudio mostraron un mejor desempeño en una tarea de memoria episódica después del tratamiento con este fármaco.

Factores cardiovasculares y su influencia en la memoria de los pacientes con DMT2

La influencia de factores cardiovasculares, como la hipertensión en la memoria de los pacientes con DMT2 no se encuentra claramente establecida. Algunos estudios (Dey *et al.*, 1997; Ryan y Geckle, 2000; Knopman *et al.*, 2001; Mussel *et al.*, 2004) no reportaron un efecto sinérgico de los factores cardiovasculares y la DMT2 sobre la memoria. Mientras que otros estudios (Kumari *et al.*, 2005) señalaron que la DMT2 actuó sinérgicamente con la hipertensión para incrementar el riesgo de deterioros en tareas de memoria semántica (RR 1.5 [1- 1.99]). Sin embargo, también existe evidencia de que la DMT2 o la hipertensión por sí mismas no tienen ningún efecto sobre la memoria de trabajo, excepto cuando estas se presentan de manera simultánea (Pavlik *et al.*, 2004). Este hallazgo coincide con el reportado por Framingham (Elias *et al.*, 1997),

quien observó que los individuos mayores de 65 años con hipertensión y DMT2 tienen un mayor riesgo de presentar un deterioro en la memoria declarativa. Por su parte, los resultados de Kumari *et al.* (2005) y de Pavlik *et al.* (2004) apoyaron la teoría del grupo de Biessels *et al.* (2006). De acuerdo con éste grupo, los individuos con DMT2 de edad media sólo presentan alteraciones en la memoria cuando la DMT2 ocurre en presencia de otros factores de riesgo cardiovascular.

Diseño experimental y su influencia en los estudios de memoria en pacientes con DMT2

Actualmente, la OMS (2006) reconoce como métodos de diagnóstico para la DM: la prueba de glucosa al azar con signos clásicos de la DM, poliuria, polidipsia y polifagia; la prueba FPG; la prueba OGTT; y la prueba de glucosa capilar. En cambio, los registros médicos como la medición de los niveles de HbA1c pueden subestimar la enfermedad en el grupo control (Leroith *et al.*, 2003). La falta de relación entre la DMT2 y las diversas pruebas de memoria reportada en el estudio de Cosway *et al.* (2001), podrían ser explicadas debido a que emplearon como procedimiento de diagnóstico la concentración de HbA1c.

Los estudios prospectivos permiten estudiar los fenómenos en el momento en que éstos ocurren por lo que son altamente poderosos. En estos estudios generalmente se selecciona una muestra con características que se sospecha son precursoras o factores de riesgo de alguna enfermedad y posteriormente, tanto a los sujetos expuestos como a los no expuestos a esas características se les observa durante cierto tiempo para determinar el efecto de esas características sobre la enfermedad (Dawson y Trapp, 2001). Este tipo de estudio tienen ventajas sobre los estudios transversales al observar la evolución de la

enfermedad; sin embargo, suelen ser costosos y están sometidos a la mortalidad de los pacientes más graves, lo que puede sesgar los resultados (Allen *et al.*, 2004). En los estudios prospectivos en los que se evaluó la relación entre DMT2 y memoria fue necesario examinar constantemente la posible presencia de diabetes mellitus en el grupo control, debido a que es un padecimiento frecuente y la edad es un factor de riesgo para su desarrollo (Leroith *et al.*, 2003). De la misma forma, fue necesario evaluar constantemente otros factores cardiovasculares que también influyen sobre la memoria (Biessels *et al.*, 2006; Kloppenborg *et al.*, 2008). Los estudios revisados de Knopman *et al.* (2001) y Kumari *et al.* (2005) utilizaron un diseño prospectivo para evaluar el efecto de la DMT2 sobre la memoria. El estudio de Knopman *et al.* (2001) se realizó en un periodo de evaluación de seis años y se realizaron evaluaciones para diagnosticar DMT2 cada dos años en el grupo control. Por su parte, el estudio de Kumari *et al.* (2005) se llevó a cabo en un periodo de 15 años, con evaluaciones cada cinco años, aunque sólo se realizó un diagnóstico clínico de DMT2 en el grupo control en la fase inicial, por lo que es muy probable que los resultados en las últimas fases subestimen el efecto de la enfermedad (Biessels *et al.*, 2006). Asimismo, es importante considerar el posible efecto de la práctica cuando se realizan evaluaciones constantes de procesos cognoscitivos como la memoria (Ryan *et al.*, 2006), en los estudios prospectivos (Knopman *et al.*, 2001; Kumari *et al.*, 2005) o en los que evalúa la eficacia de un tratamiento (Hewer *et al.*, 2003; Mussel *et al.*, 2004; Ryan *et al.*, 2006). El uso de pruebas equivalentes para evaluar a la memoria reduce la probabilidad de que la familiaridad con las pruebas influya en los resultados; sin embargo, en ninguno de los estudios mencionados anteriormente se utilizaron pruebas equivalentes para evaluar a la memoria a través del tiempo. Aunque es poco probable que los sujetos se hayan visto beneficiados por este efecto de práctica, ya que en dos de ellos no se mostraron diferencias significativas entre

los pacientes con DMT2 y el grupo control (Hewer *et al.*, 2003; Mussel *et al.*, 2004), y en el estudio Ryan *et al.* (2006) sólo se observaron diferencias significativas en la tarea de memoria de trabajo pero no en las tareas de memoria episódica.

En general, se ha observado que los pacientes diabéticos producen más errores y responden más lentamente en tareas que requieren habilidades matemáticas y verbales (Cox *et al.*, 2005). Asimismo, la elevación de los niveles de glucosa en estos pacientes incrementó los sentimientos de ansiedad y agitación (Sommerfield *et al.*, 2004). Wet *et al.* (2007) reportaron que los sujetos con DMT2 que presentaron un bajo desempeño en tareas que evalúan funciones ejecutivas y memoria semántica tuvieron un peor control de su enfermedad (RM 4.9, 95% CI: 1.3-18.8) en comparación con los sujetos con DMT2 que no presentaron un mínimo desempeño en estas tareas cognoscitivas. Estos hallazgos indican que cuando se manifiesta un daño cognoscitivo en los pacientes con DMT2, éste puede repercutir en numerosas actividades de la vida cotidiana, desde calcular la dosis de insulina hasta el desempeño escolar o laboral de las personas. Probablemente, si los pacientes con DMT2 tuvieran mayor conocimiento sobre la asociación que existe entre diabetes mellitus y daño cognoscitivo, evitarían la hiperglucemia y mantendrían un mayor control de sus niveles de glucosa. Por otro lado, este conocimiento podría ser útil para los servicios de salud, con el fin de implementar programas preventivos o remediales, si es posible. Sin embargo, hasta la fecha no existe un tratamiento que aminore o detenga las complicaciones cognoscitivas que padecen estos pacientes.

8.0. Conclusiones

Si bien la incidencia de DMT2 ha incrementado en los últimos años (Salinas *et al.*, 2003) se posee poca información sobre la relación entre diabetes mellitus tipo 2 y memoria, la base de *PubMed* reportaron apenas 95 estudios en Mayo del 2008 y son menos los estudios que abordan esta relación en individuos de edad media, 22 estudios. Aunque, los estudios que evalúan memoria episódica muestran resultados contradictorios en individuos de edad media en comparación con individuos mayores de 60 años, no puede establecerse que el daño en la memoria episódica sólo se manifiesta en individuos de esta edad, ya que los estudios de Gold *et al* (2007) señalan una disminución en el hipocampo en sujetos prediabéticos de edad media, lo que indica que la resistencia a la insulina *per se* tiene un efecto estructural sobre el SNC, por supuesto, se sabe que la resistencia a la insulina esta asociada a otros factores cardiovasculares que también influyen sobre la cognición, sobre todo en individuos con una larga y descuidada evolución de la enfermedad (Biessels *et al.*, 2008). Sin embargo, en el tratamiento del estudio Gold *et al* (2007) se cuidó tanto la edad como el grado de la enfermedad. Para el grupo de estudio de Biessels (2006) la edad media es una etapa de la vida poco crítica para el daño en la memoria de acuerdo con esta revisión los resultados son insuficientes para fortalecer esta postura ya que los estudios muestran variaciones en las características de la muestra o de las evaluaciones neuropsicológicas utilizadas y a pesar del estudio de Gold *et al* (2007) se necesitan más estudios cuidadosos para contestar a la pregunta si la DMT2 influye sobre la memoria declarativa en individuos de edad media.

Del mismo modo, los adultos con DMT2 de edad media mostraron un menor desempeño que los sujetos controles en tareas de memoria semántica. A pesar de que los hallazgos en este tipo de tareas fueron consistentes entre los estudios revisados, el hecho de que la mayoría de las tareas empleadas para medir este tipo de memoria dependen también de funciones ejecutivas, indica que el deterioro observado en este tipo de memoria también puede deberse a un deterioro de las estrategias de búsqueda y de organización de la información que dependen de las funciones ejecutivas. Convit (2005) ha planteado que existe una hipoglucemia funcional en el hipocampo, quizá también existe una hipoglucemia funcional en la corteza prefrontal o bien en cualquier tarea que requiera un mayor esfuerzo cognoscitivo. Los resultados obtenidos por las pruebas que evaluaron memoria semántica sugieren que los individuos entre 40 y 60 años manifiestan inicialmente un daño en tareas que requieren procesos ejecutivos más que un daño en la memoria semántica. Definitivamente se necesitan más estudios que permitan ampliar nuestro conocimiento sobre el tema.

9.0. Limitaciones y Sugerencias

La presente revisión permitió describir los resultados de los estudios que han evaluado los efectos de la DMT2 sobre la memoria en pacientes de la edad media, y establecer que desde la vida media, la DMT2 puede incidir sobre la memoria semántica principalmente y quizá en algunos casos, iniciar un procesos de deterioro de la memoria episódica, que seguramente será más pronunciado durante la vejez en estos pacientes en comparación con individuos sin este padecimiento. Sin embargo, una limitación de toda revisión es el intento de integrar resultados que provienen de estudios que muestran una gran variabilidad entre sí. Difieren en cuanto a las características de las muestras

empleadas, en los métodos utilizados para el diagnóstico de la DMT2, en las distintas pruebas neuropsicológicas empleadas para evaluar un mismo tipo de memoria. Asimismo, la presente revisión permitió establecer que aún el número de investigaciones sobre los efectos de la DMT2 sobre la memoria en pacientes de la edad media es relativamente pequeño, a pesar de que la mayoría de los estudios reportan un pobre desempeño en estos pacientes en varios procesos de memoria y al hecho de que esta enfermedad tiene una gran incidencia a nivel mundial.

Algunas sugerencias que se desprenden de la presente revisión para el desarrollo de estudios posteriores, y que apoya la descrita por Strachan *et al.* (1997), son homogenizar los procedimientos para evaluar a la memoria y a otras funciones cognoscitivas; utilizar métodos de diagnóstico de la DMT2 confiables y validos; y cuidar los criterios de exclusión e inclusión.

Del mismo modo, de acuerdo a los hallazgos de la presente revisión, no existen estudios que hayan evaluado a la memoria en pacientes de edad media con DMT2 en nuestro país, por lo que sería de gran utilidad estudiar este tema en México, no sólo en adultos de edad media sino también en niños y adolescentes en los que se ha visto un incremento de la incidencia de la DMT2 (Salinas *et al.*, 2003). En estos estudios será importante considerar la edad de inicio de la enfermedad, el tipo de tratamiento para el control de la enfermedad, los síntomas depresivos y las enfermedades de riesgo cardiovascular. Asimismo, las nuevas investigaciones podrían beneficiarse con técnicas de neuroimagen para descartar eventos vasculares y conocer los cambios estructurales en el cerebro que subyacen a los resultados conductuales.

Referencias

- Abbetacola, A., Rizzo, M., Barbieri, M., Grella, R., Arciello, A., Laieta, M, Acampora, R., Passariello, N., Cacciapuoti, F y Paolisso, G. (2006). Postprandial plasma glucosa excursions and cognitive functioning in aged type 2 diabetics. *Neurology*, 67, 235-40.
- Aleman, A, Muller, M, Haan, E y van der Schouw, Y. (2005). Vascular risk factors and cognitive function in a sample of independly living men. *Neurobiology of Aging*, 26, 485-490.
- Allen, K, Frier, B y Strachan, M. (2004). The relationship between type 2 diabetes and cognitive dysfunction longitudinal studies and their methodological limitations. *European Journal of Pharmacology*, 490, 169-175.
- Alquier, T., Leloup, C., Lorsignol, A y Pénicaud, L. (2006). Translocable glucose transporters in the brain. *Diabetes*, 55, 131-138.
- American Diabetes Association Expert Committee. (1997). Report of the Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. *Diabetes Care*, 20, 1183.
- Arvanitakis, Z., Smith, R., Li, Y., Thanik, N y Bennet, D.(2006). Diabetes and function in different cognitive systems in older individuals without dementia. *Diabetes Care*, 29, 560-565.

Arvanitakis, Z., Wilson, R y Bennett, D. (2006). Diabetes mellitus, and cognitive function in oldes persons. *The Journal of Nutrition, Health and Aging*, 312, 942-2297.

Awad, N y Gagnon, M. (2002). Impact of peripheral glucoregulation on memory. *Behavioral Neuroscience*, 4, 692-702.

Awad, N., Gagnon, M., Desrochers, A., Tsiakas, M., Messier, C. (2002). Impact of peripheral glucoregulation on memory. *Behavioral Neuroscience*, 116, 691-702.

Awad, N., Gagnon, M. y Messier, C. (2004)._ The relationship between impaired glucose tolerance, type 2 diabetes, and cognitive function. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*, 8, 1044-1080.

- Baldo, J., Schwartz, S., Wilkins, D y Dronkers, N. (2006). Role of frontal *versus* temporal cortex in verbal fluency as revealed by voxel-based lesion symptom mapping. *Journal of the International Neuropsychological Society*, 12, 896–900.
- Banks, W. (2004). The source of cerebral insulin. *European Journal of Pharmacology*, 490, 5-12.
- Bermúdez, F. y Prado, R. (2001). Memoria: Dónde reside y Cómo se forma. México: Trillas.
- Biessels, G., Braak, E., Erkelens, W y Hijman, R. (2001). Cognitive function in patients with type 2 diabetes mellitus. *Neuroscience Research Communications*, 28, 11-22.
- Biessels, G., Deary, I y Ryan, C. (2008). Cognition and diabetes: a life perspective. *Lancet Neurol*, 7, 184-190.
- Biessels, G., Kamal, A., Urban, I., Spruijt, B., Erkelens, W., Gispen, W. (1998). Water maze and hippocampal synaptic plasticity in streptozotocin-diabetic rats: effects of insulin treatment. *Brain Research*, 800, 125-135.
- Biessels, G y Kappelle, L. (2005). Increased risk of Alzheimer's disease in type 2 diabetes: insulin resistance of the brain or insulin-induced amyloid pathology?. *Biochemistry Society Transaction*, 33, 1041-1044.

- Biessels, G., Koffeman y Scheltens, P. (2006)- Diabetes and cognitive impairment. Clinical diagnosis and brain imaging in patients attending a memory clinic. *Journal of Neurology*, 253, 477-482.
- Biessels, G., Staekenborg, S., Brunner, E., Brayne, C y Scheltens, P. (2006). Risk of dementia in diabetes mellitus: a systematic review. *Lancet Neurol*, 5, 64-74.
- Biessels, G, van den Heide, L, Kamal, A, Bleys,R y Gispen, W. (2002). Ageing and diabetes: implications for brain function, *European Journal of Pharmacology*, 441, 1-14.
- Bliss, T .V.P. y Lomo, T. (1973). Long-lasting potentiation of synaptic transmission in the dentate area of the anaesthetized rabbit following stimulation of the perdurant path. *Journal of Physiology*, 356, 331-356.
- Brailowsky. S., Stein, D. y Will, B. (1998). El cerebro averiado. Plasticidad cerebral y recuperación funcional. México: Fondo de Cultura Económica.
- Brands, A, Biessels, G, Jappelle, L, Haan, E, Valk, H, Algra, A y Kessels, R. (2007). Cognitive functioning and brain MRI in patients with type 1 and type 2 diabetes mellitus: a comparative study. *Dementia and geriatric cognitive disorders*; 23, 343-350.
- Brands, A., Van den Berg, E., Manschot, S., Biessels, G., Kappelle, L., Haan, E., Kessels, R. (2007). A detailed profile of cognitive dysfunction and its to psychologick distress in patients with type 2 diabetes mellitus. *Journal of the International Neuropsychological Society*, 13, 288-297.

Braunwald, E., Fauci, D y Kasper, A. (2005). Harrison: principios de medicina interna. 16ª ed.

México: Interamericana_McGraw-Hill.

Brayne, C., Gao, L Y Matthews, F. (2005). Challenges in the epidemiological investigation of the relationships between physical activity, obesity, diabetes, dementia y depression. *Neurobiology of aging*, 26: 6-10.

Brownlee, M. (2001). Biochemistry and molecular cell biology of diabetic complications. *Nature*, 414, 813-820.

Brownlee, M. (2004). The pathobiology of diabetic complications. A unifying mechanism. *Diabetes*, 54, 1615- 1625.

Bruehl, H., Rueger, M., Dziobek, I., Sweat, V., Tirsi, A., Javier, E., Arentoff, A., Wolf, O y Convit, A. (2002). Hypothalamic- Pituitary- adrenal axis dysregulation and memory impairments in type 2. *The Journal of Clinical Endocrinology And metabolism*, 92: 2439-2445.

Clark, D.y Sokoloff, L. (1999). Circulation and energy metabolism of the brain. *Basic Neurochemistry*, 637-669.

Convit, A. (2005). Links between cognitive impairment in insulin resistance: An explanatory model. *Neurobiology of Aging*, 26, 31-35.

Convit, A., Wolf, O., Tarshish, Ch y Leon, M. (2003). Reduced glucose tolerance is associated with poor memory performance and hippocampal atrophy among normal elderly. *Neuroscience*, 18, 2019-2022.

Cooke, S. y Bliss, T. (2006). Plasticity in human central system. *Brain*, 129, 1659-1673.

Cosway, R., Strachan, J., Dougall, A., Frier, B., Deary, I. Cognitive Function and information processing in type 2 diabetes. *Diabetes*, 18, 803-810.

Cotran, S., Kumar, V y Robbins, S. (2003). Patología estructural y funcional. 6ª ed. México: McGraw-Hill Interamericana.

Cox, D., Kovatchev, B., Frederick, L., Summer, K., McCall, A., Grimm, K., Clarke, W. (2005). Relationships between hyperglycemia and cognitive performance among adults with type 1 and type 2 diabetes. *Diabetes Care*, 28: 71-77.

Craft, S. (2005). Insulin resistance syndrome and Alzheimer`s disease: Age- and obesity-related effects on memory, amyloid, and inflammation. *Neurobiology of Aging*, 26: 65-69.

Craft, S., Peskind, E., Schwartz, M., Schellenberg, G., Raskind, M., Porte, D. (1998). Cerebrospinal fluid and plasma insulin level in Alzheimer`s disease. *Neurology*, 50: 164-168.

Curb, J., Rodriguez, B., Abbott, R., Petrovich, H., Ross, G., Masaki, K., Foley, D., Blanchette, P., Harris, T., Chen, R. y White, L. (1999). Longitudinal association of vascular and Alzheimer's dementias, diabetes, and glucose tolerance. *Neurology*; 52, 971-975.

Dawson, B y Trapp, G. (2002). Bioestadística médica. México: Manual Moderno.

den Heijer, T., Vermeer, S., van Dijk, E., Prins, N., Koudstaal, P., Hofman, A y Breteler, M. (2003). Type 2 diabetes and atrophy of medial temporal lobe structures on brain MRI. *Diabetologia*, 46, 1604-1610.

Dey, J., Misra, A., Desai, N., Mahapatra, A y Padma. (1997). Cognitive functions in younger type II diabetes. *Diabetes Care*, 20, 32-35.

Eichenbaum, H. (1997). Declarative memory: Insights from cognitive neurobiology. *Annual Review Psychology*, 48, 547-72.

Elias, M., Elias, P., Sullivan, L., Wolf, P., Agostino, R. (2005). Obesity, diabetes and cognitive déficit: the framingham hearth study. *Neurobiology of Aging*, 26, 11-16.

Fehm, H., Perras, B., Smolnik, R., Kern, W., Born, J. (2000). Manipulating neuropeptidergic pathways in humans: a novel approach to neuropharmacology? *European Journal of Pharmacology*, 405, 43-54.

Gallacher, J., Pickering, J., Elwood, P., Bayer, A., Yarnell, J y Ben-Scholomo. (2005). Glucoregulation has greater impact on cognitive performance than macrovascular

disease in men type 2 diabetes: data from the Caerphilly study. *European Journal of Epidemiology*, 20, 761-768.

Giorda, C, Avogaro, A, Maggini, M, Lombardo, F, Mannuci, E, Turco, S, Alegiani, S, Raschetti, R, Velussi, M, Ferrannini, E. (2006). Incidence and risk factors for stroke in type 2 diabetic patients. *Stroke*, 38, 1154-1160.

Gispén, W y Biessels, G. (2000). Cognition and synaptic plasticity in diabetes mellitus. *Trends of Neurosciences*, 23, 542-549.

Gold, S., Dziobek, I., Sweat, V., Tirsi, A., Rogers, K., Bruhl, H., Tsui, W., Richardson, S., Javier, E y Convit, A. (2007). Hippocampal damage and memory impairments as possible early brain complications of type 2 diabetes. *Diabetologia*, 50, 711-719.

Greenwood, C y Winocur, G. High- Fat, insulin resistance and declining cognitive function. *Neurobiology of Aging*, 26, 42-45.

Grodsstein, F., Chen, J., Wilson, R y Manson, J. (2001). Type 2 diabetes and cognitive function in community-dwelling elderly women. *Diabetes Care*, 24, 1060-1065.

Haces, L y Massieu, L. (2005). Mecanismos de la muerte neuronal asociados a la hipoglucemia. *Arch Neurocién*, 10, 83-91.

Harten, B, Leeuw, F, Weinstein, H, Scheltens, P y Biessels, G. (2006). Brain imaging in patients with diabetes. *Diabetes care*, 11, 2539- 2548.

- Harvey, A y Champe, C. (2006). *Bioquímica*. 3ª ed. México: McGraw Hill.
- Havrankova, J y Roth, J. (1978). Insulin receptors are widely distributed in the central nervous system of the rat. *Nature*, 272, 827-829.
- Henry, J., Crawford, J y Phillips, L. (2004). Verbal Fluency performance in dementia of the Alzheimer's type: a meta- analysis. *Neuropsychologia*, 42, 1212-1222.
- Hernández, D y Burgos, L. (2002). ¿Cómo se transporta la glucosa a través de la membrana celular. *Iatreia*, 15, 179-189.
- Hewer, W., Mussel, M., Rist, F., Kulzer, B y Bergist, K. (2003). Short-term effects of improved glycemic control on cognitive function in patients with type 2 diabetes. *Gerontology*, 49, 86-92.
- Hou, W., Xian, Y., Zhang, L., Lai, H., Hou, X., Xu, Y., Yu, T., Xu, F., Song, J, Fu, C., Zhang, W y Chen, L. (2007). Influence of blood glucosa on the expresión of glucosa transporter proteins 1 and 3 in the brain of diabetic rats. *Chinese Medicine*, 120, 1704-1709.
- Hoyer, S. (2002). The brain insulin signal transduction system and sporadic (type II) Alzheimer disease: an update. *Journal of Neural Transmition*, 109, 341-360.
- Hoyer, S. (2004). Glucose metabolism and insulin receptor signal transduction in Alzheimer disease. *European Journal of Pharmacology*, 40, 115-125.

International Diabetes Federation. (2005). The IDF consensus worldwide definition of the metabolic syndrome. Recuperado el 20 de Mayo de 2008, del sitio Web del Internacional Diabetes Federation:
http://www.idf.org/webdata/docs/IDF_Metasyndrome_definition.pdf.

Jongen, C y Biessels, G. (2008). Structural brain imaging in diabetes. A methodological perspective. *European Journal of Pharmacology*, 585, 208-218.

Kamal, A, Biessels, G y Duis, S y Gispen, W. (2000). Learning and hippocampal synaptic plasticity in streptozotocin-diabetic rats: interaction of diabetes and ageing. *Diabetologia*, 43, 500-506.

Kloppenborg, R., van den Berg, E., Kappelle, L y Biessels, G. (2008). Diabetes and other vascular risk factors for dementia: which factor matters most? A systematic review. *European Journal of Pharmacology*, 585, 97-108.

Knopman, D., Boland, L., Mosley, T., Howard, G., Liao, D., Szklo, M., McGovern, P., Folsom. (2001). Cardiovascular risk factors and cognitive decline in middle-aged adults. *Neurology*, 56, 42-48.

Kumar, A., Haroon, E., Darwin, C., Pham, D., Ajilore, O., Rodriguez, G., Mintz J. (2008). Gray matter prefrontal changes in type 2 diabetes detected using MRI, 27, 14-9.

- Kumari, M y Marmot, M. Diabetes and cognitive function in a middle- aged cohort. *Neurology*, 65, 1597-1603.
- Leibson, C., Rocca, W., Hanson, V. (1997). Risk of dementia among persons with diabetes mellitus a population-based cohort study. *Am Journal of Epidemiology*, 145, 301-308.
- Leroith, D., Taylor, I y Olefsky, M. (2003). Diabetes mellitus. Fundamentos clínicos 2^a ed. México: McGraw Hill.
- Lezak, M. (2004). Neuropsychological assessment. 4^a ed. New York: Oxford University Press.
- Lindeboom, J y Weinstein, H. (2004). Neuropsychology of cognitive ageing, minimal cognitive impairment, Alzheimer`s disease, and vascular cognitive impairment. *European Journal of Pharmacology*, 490, 83-86.
- Liu, L., Brown, J., Webster, W., Morriset, R., Monaghan, D. (1995). Insulin potentiates N-methyl- D-aspartate receptor activity in *Xenopus* oocytes and rat hippocampus. *Neuroscience Letters*, 192, 5-8.
- Lushington, J., Reitz, C., Patel, B., Tang, M., Mainly, J., Mayeux, R. (2007). Relation of diabetes to mild cognitive impairment. *Archives of Neurology*, 64, 570-575.
- Maiz, A. (2005). El síndrome metabólico y riesgo cardiovascular. *Boletín de la Escuela de Medicina*, 30, 25-30.

- Manschot, S., Biessels, G., Rutten, G., Kessels, R., Gispen, W y Kapeelle, L. Pheripheral and central neurologic complications in type 2 diabetes mellitus: no association in individual patients. *Journal of the Neurological Sciences*, xx, xxx-xxx.
- McCall, A. (2004). Cerebral glucose metabolism in diabetes mellitus. *European Journal of Pharmacology*, 490, 147-158.
- McCall, L. (2005). Altered glicemia and brain- update and potential relevante to aging brain. *Neurobiology of Aging*, 26, 70-75.
- McEwen, B y Reagan, L. (2004). Glucose transportes expression in the central nervous system: relationship to synaptic function. *European Journal of Pharmacology*, 490, 13-24.
- Manshot, S., Brands, A., van der Grond, J., Kessels, R., Algra, A., Kappelle, L y Biessels, G. (2006).Brain magnetic resonance imaging correlates of impaired cognition in patients whit type 2. *Diabetes*, 55, 1106-113.
- Messier, C y Destrade, C. Insulin attenuates scopolamine-indecad memory deficits. *Psychobiology*, 22, 16-21.
- Messier, C. (2004). Glucose improvement of memory: a review. *European Journal of Pharmacology*, 490, 33-57.

- Messier, C. (2005). Impact of impaired glucose tolerance and type 2 diabetes on cognitive aging. *Neurobiology of Aging*, 26, 26-30.
- Messier, C y Gagnon, M. (1996). Glucose regulation and cognitive functions: relation to Alzheimer`s disease and diabetes. *Behavioural Brain Research*, 75, 1-11.
- Messier, C., Gagnon, M., Knott, V. (1997). Effect of glucose and peripheral glucose. Regulation on memory in the elderly. *Neurobiology of Aging*, 18, 297-304.
- Milner, B., Squire, R y Kandel, E. (1998). Cognitive neuroscience and the study of memory. *Neuron*, 20, 445-468.
- Montagnani, M., Chen, H., Barr, V., Quon, M., Esposito, D y Ravichandran, L. (2001). Insulin-stimulated activation of e NOS in independent of Ca²⁺ but requires phosphorylation by Akt at Ser. *Journal Biology Chemistry*, 276, 30392-30398.
- Mussel, M., Heder, W., Kulzer, B., Bergist, K y Rist, F. (2004). Effects of improved glycaemic control maintained for 3 months on cognitive function in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Medicine*, 21, 1253-1256.
- Nason, A y Dehaan, R. (1990). *El mundo biológico*. México: Noriega.
- O'Keefe, J. (1976). Place units in the hippocampus of the freely moving rat. *Experimental Neurology*, 51, 78-109.

Okereke, O., Hankinson, S., Hu., E y Grodstein, F. (2008). Plasma C peptide level and cognitive function among older woman without diabetes mellitus. *Archives Internal Medicine*, 165, 1651-1656.

Olaiz, G., Rojas, R., Barquera, S., Shamah, T., Aguilar, C., Cravioto, P., López, P., Hernández, M., Tapia, R y Sepúlveda, J. (2003). Encuesta Nacional de Salud 2000: La salud de los adultos. Recuperado el 10 de Julio de 2008, del sitio Web del Instituto Nacional de Salud Pública: http://www.insp.mx/ensa/ensa_tomo2.pdf.

Olefsky, J. (1990). The insulin receptor. A multifunctional protein. *Diabetes*, 39, 1009-10016.

Ott, A, Stolk, R, van Harskamp, F, Pols, H, Hofman, A y Breteles, M. (1999). Diabetes mellitus and the risk of dementia. *Neurology*, 53, 1937-1942.

Pais, I., Hallschmid, M., Chara, K., Oltmanns, K., Peters, A., Schultes, B. (2007). Mood and cognitive functions during acute euglycaemia and mild hyperglycaemia in type 2 diabetic patients. *Experimental Clinical Endocrinology of Diabetes*, 115, 42-46.

Park, C. (2001). Cognitive effects of insulin in the central nervous system. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*. 25, 311-323.

Parsons, M y Gold, E. (1992) Glucose enhancement of memory in elderly humans: an inverted-u dose-response curve. *Neurobiology of Aging*, 13, 401-404.

- Pavlik, V., Hyman, D, Doody. Cardiovascular risk factors and cognitive function in adults 30-59 years of age (NHANES III). *Neuroepidemiology*, 24, 42-50.
- Papanikolaou, Y., Palmer, H., Binss, D., Greenwood, C. (2006). Better cognitive performance following a low-glycaemic-index compared with a high glycaemic index carbohydrate meal in adults with type 2 diabetes. *Diabetologia*, 49, 855-862
- Peila, R., Rodriguez, B y Launer, L. (2002). Type 2 diabetes, APOE gene and the risk for dementia and related pathologies: the Honolulu-Asia Aging Study. *Diabetes*, 51, 1256-62.
- Porte, D., Baskin, D y Schwartz, M. (2002). Leptin and insulin action in the central nervous system. *Nutrition Reviews*, 60, 20-29.
- Reagan, L. (2007). Insulin signalling effects on memory and mood. *Current Opinion in Pharmacology*, 7, 633-637.
- Riby, L., Meikle, A y Glover, C. (2004). The effects of age, glucose ingestion and glucoregulatory control on episodic memory. *Age and Ageing*, 33, 483-487.
- Robles, R. (2002). Evaluación y modificación de la calidad de vida de personas con diabetes mellitus tipo 2. Universidad Nacional Autónoma de México. Tesis Doctoral.
- Rolandsson, O., Backeström, A., Eriksson, S., Hallmans, G y Nilson, L. (2008). Increased glucose levels are associated with episodic memory in nondiabetic woman. *Diabetes*, 57, 440-443

- Rull, A., Agular, A., Rojas, R., Rios, M., Gómez, J y Olaiz, G. (2005). Epidemiology of type 2 diabetes in Mexico. *Archives of Medical Research*, 36, 188-196.
- Ryan, C., Freed, M., Rood., J., Cobitz, A., Waterhouse, B y Strachan, M.(2006). Improving metabolic control leads to better working memory in adults with type 2 diabetes. *Diabetes Care*, 29, 345-351.
- Ryan, C y Geckle, M. (2000). Circumscribed cognitive dysfunction in middle aged adults with type 2 diabetes. *Diabetes Care*, 23, 1486-1493.
- Saad, M., Knowler, W., Pettit, D., Nelson, R., Charles, M y Benner, P. (1991). A two-step model for development of non-insulin dependent diabetes. *Am Journal of Medicine*, 90, 229.
- Salinas, C., Velazquez, O., Gómez, F., Gonzalez, A., Lara, A., Molina, V., Rull, J y Tapa, R. (2003). Characteristics of patients with type 2 diabetes in Mexico. Results from a large population-based nationwide survey. *Diabetes Care*, 26, 2021-2026.
- Sandēp, T., Yau, J., MacLulich, J., Noble, J., Deary, I., Walker, B., Secki, J.(2007). 11 β -Hydroxysteroid dehydrogenase inhibition improves cognitive function in healthy elderly men and type 2 diabetics. *Neuroscience*, 101, 6734-6739.

- Schulingkamp, S., Pagano, T., Hung, D y Raffa, B. (2000). Insulin receptors and insulin action in the brain: review and clinical implications. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, 24, 855-872.
- Scoville, B y Milner, B. (1957). Loss of recent memory alter bilateral hippocampal lesions. *Journal of Neurology Neurosurgery Psychiatric*, 20, 11-21.
- Secretaría de Salud. SSA. (2002). Estadísticas en salud. Recuperado el 10 de Septiembre de 2007, del sitio Web de la Secretaria de Salud: <http://portal.salud.gob.mx>.
- Squire, R. (2004). Memory systems of the brain: A brief history and current perspective. *Neurobiology of Learning and Memory*, 82, 171-177.
- Squire, R. y Kandel, E. (2000). Memory. From mind to molecules. E.U.A: Scientific American Library.
- Starr, V y Convit, A. (2007). Diabetes, sugar-coated but harmful to the brain. *Current Opinion in Pharmacology*, 7, 638-642
- Stewart, R y Liolista, D. (1999). Type 2 Diabetes mellitus, cognitive impairment and dementia. *Diabetic Medicine*, 16, 93-112.
- Stockhorts, U., Fries, D., Steingrueber, H y Scherbaum. (2004). Insulin and the CNS: effects on food intake, memory, and endocrine parameters and the role of intranasal insulin administration in humans. *Physiology & Behavior*, 83, 47-54.

Strachan, M., Deary, I., Ewing, F y Frier, B. (1997). Is type II diabetes associated with an increased risk of cognitive dysfunction?. *Diabetes Care*, 20, 438-445.

Sommerfield, A., Deary, I y Frier, B. (2004). Acute hypoglycemia alters mood state and impairs cognitive performance in people with type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 27, 2335-2340.

The WHOQOL Group (2006). The World Health Organization Quality of Life assessment (WHOQOL): position paper from the World Health Organization. *Social Science of Medicine*, 41, 1403-1409.

van de Berg, E, Biessels, G, Craen, A, Gusseklo, J, Westendorp, R. (2007). The metabolic syndrome is associated with decelerated cognitive decline in the oldest old. *Neurology*, 69, 979-985.

van den Berg, E, Kessels, R, Kappelle, L, Haan, E, Biessels, G. (2006). Type 2 diabetes, cognitive function and dementia: vascular and metabolic determinants. *Drugs of today*, 42, 741-754.

Vanhanen, M, Koivisto, K, Karjalainen, L, Helkala, E, Laakso, M, Soininen, H y Riekkinen, P. (1997). Risk for non-insulin- dependent diabetes in the normoglycaemic elderly is associated with impaired cognitive function. *Cognitive Neuroscience and Neuropsychology*, 8, 1527-1530.

Vanhanen, M., Koivisto K., Karjalainen, L., Helkala, E., Laakso, M., Soininen, H., Riekkinen, P. (1999). Risk for non-insulin dependent diabetes in the normoglycaemic elderly is associated with impaired cognitive function. *Neuro Report*, 8, 1527-1530.

Vanhanen, M., Koivisto, J., Kuusisto, J., Mykkänen, I., Helkala, E., Hänninen, T., Riekkinen, P., Soininen, H y Laakso, M. (1998). Cognitive function in an elderly population with persistent impaired glucose tolerance. *Diabetes Care*, 21, 398-402.

van Herten, B., Oosterman, J., Mslimovic, D., van Loon, B., Schelten, P y Weinstein, H. (2007). Cognitive impairment and MRI correlates in the elderly patients with type 2 diabetes mellitus. *Age and Ageing*, 36, 164-170

Watari, K., Letamendi, A., Elderkin, V., Haroon, E., Millar, J., Darwin, C y Kumat, A. (2006). Cognitive function in adults with type 2 diabetes and major depression. *Archives of Clinical Neuropsychology*, 21, 787-796.

Watson, G y Craft, S. (2006). Insulin resistance, Inflammation , and cognition in Alzheimer`s Disease: Lessons for multiple sclerosis. *Journal of the Neurological Sciences*, 245, 21-33.

Watson, G., Peskind, E., Asthana, S., Purganan, K., Wait, C., Chapman, D., Schwartz, M., Plymate, S y Craft, S. (2003). Insulin increases CSF A β 42 levels in normal older adults. *Neurology*, 60, 1899-1903.

- Wet, H., Levvit, N., Tipping, B. (2007). Executive cognitive impairment detected by simple bedside testing is associated with poor glycaemic control in type 2 diabetes. *Social African Medicine*; 97, 1074-1076
- Whitmer, R., Sidney, S., Selby, J., Claiborne, J y Yaffe, K. (2005). Midlife cardiovascular risk factors and risk of dementia in late life. *Neurology*, 64, 277-281.
- Williamson, J., Miller, M., Bryan, N., Lazar, R., Coker, L., Johnson, J., Cukierman, T., Horowitz, K., Murray, A y Launer, L. (2007). The action to control cardiovascular risk in diabetes memory in diabetes study (ACCORD-MIND): rationale, design, and methods. *The American Journal of Cardiology*, 99, 1130-1140.
- Yamada, M., Kasagi, F, Sasaki, H., Masunari, N., Mimori, I., Susuki, G. (2003). Association between dementia and midlife risk factors: the radiation effects research foundation adult health study. *Journal Am Geriatric Society*, 51, 410-15.
- Yoshitake, T., Kiyohara, Y., Kato, I. (1995). Incidence and risk of vascular dementia and Alzheimer's Disease in a defined elderly Japanese population: the Hisamaya Study. *Neurology*, 45, 1161-1168.
- Zhao, W y Alkon, D. (2001). Role of insulin and insulin receptor in learning and memory. *Molecular and Cellular Endocrinology*, 177, 125-134.
- Zhao, W., Chen, H., Quon, J y Alkon, D. (2004). Insulin and insulin receptor in experimental models of learning and memory. *European Journal of Pharmacology*, 490, 71-81.

Zhao, W., Chen, H., Xu, H., Moore, E., Meiri, N., Quon, M y Alkon, D. (1999). Brain insulin receptors and special memory. *The Journal of Biological Chemistry*, 49, 34893-34902.

ANEXO 1

Evaluación de la calidad de los estudios longitudinales que evalúan diabetes mellitus tipo 2 y demencia (Biessels *et al.*, 2006)

Reclutamiento y selección de la población (máximo 2 puntos)

- Selección de la muestra definida (1 punto)
- Índice de respuesta basal 70 % ó más (1 punto)

Numero de participantes que tuvieron seguimiento durante el periodo de estudio (máximo 2 puntos)

- 60 – 69.9 % (1 punto)
- 70 % ó más (2 punto)

Evaluación de la diabetes mellitus (máximo 2 puntos)

- Diagnóstico basado en registro médico (0 puntos)
- Diagnóstico basado en medida aleatoria de la glucosa (1 punto)
- Prueba de glucosa en ayuno/ prueba de tolerancia oral a la glucosa (2 puntos).

Diagnóstico y evaluación de la demencia (máximo 2 puntos)

- Diagnóstico basado en registro médico (0 puntos).
- Evaluación activa con criterio ad-hoc (1 punto).
- Diagnóstico en base al criterio internacional por el comité de consenso general (2 puntos).

Análisis de datos

- Exclusión de los individuos con demencia identificados en la evaluación inicial e incluye el ajuste de otras variables confusoras (1 punto).
- Análisis prospectivo con estimación del error estándar, tomando las características del diseño en cuenta (1 punto).