

DIABETES MELLITUS Y SU ASOCIACIÓN CON DETERIORO COGNITIVO Y DEMENCIA

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

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

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

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

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

Email: ptoro@uc.cl

RESUMEN

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

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

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

SUMMARY

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

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

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

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

INTRODUCCIÓN

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

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

DM Y DETERIORO COGNITIVO

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

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

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

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

psicomotora, encontrándose en general alteraciones en todos los dominios.

Patogenia de la relación entre DM y el deterioro cognitivo:

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

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

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

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

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

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

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

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

Download English Version:

<https://daneshyari.com/en/article/3830021>

Download Persian Version:

<https://daneshyari.com/article/3830021>

[Daneshyari.com](https://daneshyari.com)