

UNIVERSIDAD PRIVADA ANTENOR ORREGO
FACULTAD DE MEDICINA HUMANA
ESCUELA DE MEDICINA HUMANA



TESIS PARA OPTAR EL TÍTULO DE MÉDICO CIRUJANO

**DIABETES MELLITUS TIPO 2 COMO FACTOR ASOCIADO A
DETERIORO COGNITIVO EN PACIENTES DE UN HOSPITAL
PÚBLICO EN EL PERÚ**

AUTOR:

MARCO ROQUELÍN RAMÍREZ CASTRO

ASESOR:

DR. NILER MANUEL SEGURA PLASENCIA

TRUJILLO – PERÚ

2017

JURADO

JURADO

JURADO

DR.
NILER MANUEL SEGURA PLASENCIA
Asesor

DEDICATORIA

A Dios, por permitirme llegar a este momento tan especial en mi vida, por los triunfos y momentos difíciles que me han enseñado a valorarlo cada día más.

A mis padres por ser el pilar fundamental en todo lo que soy , por haberme apoyado en todo momento , por sus consejos, sus valores, por la motivación constante que me han permitido ser una persona de bien , pero más que nada , por su amor , todo este trabajo ha sido posible gracias a ellos , los amo

A mis hermanos, que con su cariño y buenos deseos, siempre están conmigo, los amo mucho.

AGRADECIMIENTO

A mis maestros de la facultad de medicina, quienes me brindaron la confianza, apoyo y conocimiento durante mis años de estudio

A mi familia, quienes me apoyaron día a día en esta etapa universitaria, y me alentaron a nunca rendirme.

A mi asesor, el Dr. Niler Manuel Segura Plasencia, un maestro que se preocupa constantemente por el aprendizaje de sus alumnos, por guiarlos en este mundo de la medicina. Gracias por haber sido no solo un docente sino un amigo durante mi pregrado, gracias por el apoyo en la realización de mi trabajo de tesis, mi gratitud infinita por ser un buen docente, amigo y excelente médico.

A Yohana, por la ayuda que me has brindado, estuviste a mi lado inclusive en los momentos y situaciones más tormentosas, siempre ayudándome. No fue sencillo culminar con éxito este proyecto, sin embargo siempre fuiste muy motivadora y esperanzadora.

A mis compañeros, por la gran amistad que se forjó al haber iniciado juntos esta increíble experiencia en las aulas universitaria y por compartir la ilusión de ser excelentes persona y médicos

RESUMEN

Introducción: La diabetes mellitus y el deterioro cognitivo constituyen dos problemas crecientes de salud entre la población adulta mayor del mundo y en particular de los países en desarrollo. Hacen falta estudios longitudinales sobre el papel de la diabetes como factor de riesgo para deterioro cognitivo

Objetivo: Establecer si la diabetes mellitus tipo 2 es un factor asociado a deterioro cognitivo.

Métodos: Se realizó un estudio transversal, analítico. Se encontraron 224 pacientes en consulta externa de Medicina Interna del Hospital Belén de Trujillo durante el periodo enero-febrero del año 2017 a quienes se les aplicó la prueba mini-mental state examinación, se seleccionó de forma aleatorizada a 112. Se estudió las características clínicas y demográficas entre los grupos de estudio

Resultados: Se encontró que en el grupo de diabéticos la edad promedio fue 66.48 ± 5.4 años, predominó el sexo femenino con 21 pacientes (63,3%) y el grado de instrucción no superior con 29 pacientes (87,8%), además se reportó 16 hipertensos (48.5%), 11 dislipidémicos (33.3%), así como tabaquismo en 2 pacientes (6.1%). En los pacientes no diabéticos se encontró una edad promedio de $68,11 \pm 6.14$ años, predominó el sexo femenino con 56 pacientes (70.9 %) y el grado de instrucción no superior con 67 pacientes (84.8%), se reportó 31 hipertensos (39.2%), 14 dislipidémicos (17.7%), así como tabaquismo en 5 pacientes (6.3%). La frecuencia de deterioro cognitivo en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 fue de 54.5% a diferencia de los pacientes sin diabetes mellitus tipo 2, que fue de 20.33%. Ninguna de las características clínicas reportadas presentó diferencias significativas entre los grupos de estudio. La diabetes mellitus tipo 2 es un factor asociado a deterioro cognitivo (RP 2.693 IC 95% 1.574-4.609, $p=0.0003$)

Conclusión: Existe asociación entre diabetes mellitus tipo 2 y deterioro cognitivo en pacientes mayores de 60 años. Hacen falta estudios longitudinales que confirmen estos hallazgos.

Palabras clave: Diabetes mellitus, Deterioro cognitivo, Adulto mayor

SUMMARY:

Introduction: Diabetes mellitus and cognitive deterioration represent two growing health problems in the upper adult population in the world and more particularly in developing countries. It's needed to implement longitudinal studies about the role of diabetes as a risk for cognitive deterioration.

Objective: Establish if type 2 diabetes mellitus is an associated factor for cognitive deterioration.

Methods: A Transversal analytic study was developed. It embraced 224 patients in internal medicine outpatients, of the Belén Hospital of Trujillo during the January-February period of 2017, to whom were applied a mini-mental state examination, then randomly selected 112. Clinical and demographic characteristics were studied in between groups.

Results: It was found an average age of 66.48 in the diabetic group +/- 5.4 years, female gender was predominant with 21 patients (63,3%) and the academic degree non-superior with 29 patients (87,8%), besides, it was reported a total of 16 hypertensive patients (48,5%), 11 dyslipidemic patients (33,3%), and smoking habits in 2 patients (6,1%). A mean age of 68.11 ± 6.14 years was found in non-diabetic patients, with a predominance of 56 women (70.9%) and non-higher education with 67 patients (84.8%), 31 hypertensive patients (39.2% %), 14 dyslipidemic (17.7%), as well as smoking in 5 patients (6.3%). The frequency of cognitive impairment in patients with type 2 diabetes mellitus was 54.5% unlike patients without type 2 diabetes mellitus, which was 20.33%. None of the reported clinical features showed significant differences between the study groups. Type 2 diabetes mellitus is a factor associated with cognitive impairment (RP 2,693 IC 95% 1,574-4.609, p=0.0003)

Conclusions: there is association between type 2 diabetes mellitus and cognitive deterioration in patients older than 60 years old. It is needed to extend the investigation with longitudinal studies that confirm these findings.

Keywords: Diabetes mellitus, Cognitive decline, Elderly

INDICE

	Pag.
INTRODUCCIÓN.....	1
I. MATERIAL Y METODO	8
II. RESULTADOS	17
III. DISCUSIÓN	21
IV. CONCLUSIONES	26
V. RECOMENDACIONES.....	26
VI. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	27
VIII. ANEXOS.....	31

I. INTRODUCCIÓN:

1.1 Marco teórico:

La diabetes mellitus corresponde a un grupo de enfermedades metabólicas de etiología y clínica heterogéneas, que presentan hiperglucemia como resultado de defectos en la secreción de insulina, la acción de la misma, o ambas. Se caracteriza por un trastorno en el metabolismo de los hidratos de carbono, en el cual la glucosa no puede ingresar en las células del organismo para su utilización, por lo tanto permanece a nivel sanguíneo en elevadas concentraciones^{1,2}.

La prevalencia de la diabetes mellitus está aumentando rápidamente como resultado del envejecimiento de la población, la urbanización y el inadecuado estilo de vida de las personas. La diabetes mellitus tipo 2 se ha catalogado incluso como una pandemia y se espera para el año 2030 tener 366 millones de personas afectadas por la enfermedad incluyendo las morbilidades asociadas^{3,4}.

La diabetes mellitus tipo 2, constituye cerca del 85 al 95% del total de la población diabética en los países desarrollados y el porcentaje aún es mayor en países en vías de desarrollo; esta enfermedad se caracteriza por la producción insuficiente o resistencia a la insulina, actualmente constituye una condición muy prevalente entre las personas maduras y es una patología de elevada morbimortalidad^{5,6,7}.

El diagnóstico de diabetes mellitus tipo 2 se realiza si la glucemia plasmática en ayunas es mayor o igual a 126mg/dl o si la glucemia plasmática a las 2 horas después del test de tolerancia oral a la glucosa con 75gr de glucosa es mayor o igual a 200mg/dl o si la glucemia plasmática en pacientes con signos y síntomas de hiperglucemia es mayor o igual a 200mg/dl^{8,9}.

Entre las complicaciones de la diabetes mellitus tenemos a las microvasculares y a las macrovasculares; dentro de las microvaculares se presenta la Neuropatía Autonómica que es el resultado del control glucémico inadecuado y se encuentra asociada a la

mortalidad de origen cardiovascular, de igual manera se asocia a la presencia de retinopatías, nefropatías y por último a la neuropatía periférica^{10,11}.

Las complicaciones macrovasculares son las que abarcan las arterias de mediano y gran calibre que son el resultado de alteraciones específicas de la diabetes mellitus y de la aceleración del proceso de arteriosclerosis; entre ellas figuran la cardiopatía isquémica, los accidentes cerebrovasculares y la insuficiencia arterial periférica; representando un 70-80% de las causas de muerte por complicaciones cardiovasculares¹².

Por otro lado la causalidad de diabetes mellitus en relación al deterioro cognitivo no está determinada con claridad. Se postulan 2 mecanismos patogénicos: 1) el origen vascular y 2) el origen no-vascular, ligado al metabolismo del β -amiloide y proteína tau. En la primera se hace mención a la conocida condición de la Diabetes Mellitus como factor de riesgo vascular, ya que este aumenta la incidencia de infartos y micro infartos. Esto explicaría la causa en la demencia vascular, disminuyendo el umbral de acumulación necesario del metabolismo β -amiloide para generar deterioro cognitivo. Además, por esta vía aumenta también la enfermedad de sustancia blanca o leucoaraiosis¹³.

La patogenia de origen no-vascular se produce por la hiperinsulinemia¹⁴, ya que en el encéfalo existen receptores de insulina, sobre todo en el hipocampo y corteza entorrinal¹⁵, regiones que se afectan precozmente en la demencia por Enfermedad de Alzheimer. La insulina atraviesa la barrera hematoencefálica y su infusión periférica se ha asociado al aumento de marcadores de riesgo para demencia por Enfermedad de Alzheimer¹⁶, existen diferentes mecanismos, entre ellos: Relacionan la enzima degradadora de insulina con la eliminación del metabolismo β -amiloide, por lo que un aumento de la insulina disminuye su clearance¹⁷ Se ha propuesto que el aumento de insulina periférica, disminuye el nivel de insulina en el cerebro por una regulación hacia abajo del paso de insulina por la barrera hematoencefálica y por consecuencia disminuirá la enzima degradadora de insulina que ocasionará reducción de la eliminación de metabolito β -amiloide¹⁸

Por otra parte, ante el descenso de la concentración de insulina cerebral aumentan la fosforilación de la proteína tau; esto conduce a disminuir su función biológica normal, es decir desestabiliza la unión de micro túbulos, pierde la forma celular, disminuye el transporte axonal y por ende lleva a muerte neuronal¹⁹

Además, los productos finales de la glicación avanzada se acumulan en los ovillos neurofibrilares y placas amiloides del cerebro, los cuales se encuentran aumentados en los sujetos diabéticos. Su aumento se traduce en una regulación hacia arriba de su receptores generando acumulación del metabolito β -amiloide^{20, 21}

Otro de los mecanismos relaciona a una familia de receptores de lipoproteína 1 con el transporte del metabolito β -amiloide fuera del cerebro y su posterior degradación, Este receptor se encuentra disminuido en sujetos con diabetes mellitus ocasionando aumento del metabolito β -amiloide²².

Finalmente, la hiperglicemia aumenta la producción de radicales libres por disfunción mitocondrial y reduce el poder antioxidante, produciendo inflamación, defectos en la autofagia, apoptosis o necrosis neuronal. El cerebro resulta especialmente sensible a este estrés oxidativo, dado su alta tasa metabólica²³.

El deterioro cognitivo es la pérdida o alteración de las funciones mentales, tales como memoria, orientación, lenguaje, reconocimiento visual, capacidad de juicio y otras. El deterioro cognitivo es muy común en casi todas las enfermedades mentales^{24, 25}. Estas alteraciones tienden a dificultar el desarrollo de las actividades cotidianas. Sin embargo, cuando este trastorno produce un deterioro en la conducta social, en el control emocional o en la motivación se habla de demencia^{26, 27}.

A nivel mundial se muestra un incremento progresivo del deterioro cognitivo, con un aproximado de 4,6 millones de casos nuevos al año y se estima aproximadamente 24,3 millones de casos hoy en día. Se calcula que será el doble cada 20 años y se estima que será de 81.1 millones en el año 2040. En un estudio realizado en el Perú acerca del deterioro cognitivo en el adulto mayor se reportó que el 46% de la población lo presenta,

teniendo la siguiente distribución: deterioro cognitivo leve 24%, moderado 12% y severo 10%, determinándose un 54% de la población como normal^{28, 29}.

Dentro del envejecimiento normal, el deterioro cognitivo se caracteriza por una disminución generalizada de las neuronas de la corteza cerebral y por aparición de placas seniles y degeneración neurofibrilar. Las células más afectadas por estos cambios son las pirámides del hipocampo, pero también se afectan las neuronas de las capas profundas de las regiones frontal y temporal. Además están comprometidas otras regiones como: el núcleo basal de Meynert, la amígdala y el hipotálamo^{30, 31}.

El deterioro cognitivo es casi siempre el resultado de un daño directo sobre el tejido cerebral, ya que las lesiones menores suelen acompañarse de una recuperación intelectual completa. La persistencia del trastorno cognitivo es proporcional al daño cerebral ocasionado, es por eso que es importante su detección precoz^{32, 33}.

Para hacer más eficiente la evaluación de los pacientes con deterioro cognitivo, se crearon una serie de encuestas abreviadas, que se caracterizan por ser cortas, rápidas y fáciles de usar y económicas del punto de vista de salud pública ya que podrían ser aplicadas por personal no especialista entre ellas tenemos: Montreal Cognitive Assessment, Assessment Battery, Test del reloj, Fluencias verbales y el Mini-mental test³⁴.

El mini-mental state examinación (MMSE), está ampliamente reconocido como eficaz en la valoración de los diferentes estadios de demencia. Tiene el inconveniente reconocido de la influencia del nivel educacional en su puntuación. Por ello debe ajustarse a la escolarización de los individuos a estudiar. No obstante es un test rápido de realizar, mediante 6 secciones: orientación temporo-espacial, capacidad de atención y concentración, memoria, capacidad de abstracción, capacidad de lenguaje y percepción viso-espacial; cada respuesta correcta tenía el valor de un punto, para alcanzar un puntaje máximo de 30, discierne correctamente los pacientes con alteraciones cognitivas de los que no las tienen^{35, 36}.

1.2 Antecedentes

Ding J, et al (Norteamérica, 2011); desarrollaron una investigación con la finalidad de identificar la asociación entre la presencia de diabetes mellitus tipo 2 y la aparición de deterioro cognitivo, por medio de un estudio retrospectivo seccional transversal en el que se incluyeron a 1046 pacientes con edades entre 60 a 75 años, todos ellos con diabetes mellitus tipo 2; a quienes se les aplicó 7 pruebas cognitivas (Digit Symbol Test, Borkowski Verbal Fluency Test, Mini-Mental State Examination, etc.), observando que la comorbilidad retinopatía diabética, se asoció de manera significativa con menor fluencia verbal ($p < 0.05$); flexibilidad mental ($p < 0.05$); y velocidad de procesamiento mental ($p < 0.05$); en comparación con los pacientes sin retinopatía diabética³⁷.

Feil D, et al (Reino Unido, 2012); llevaron a cabo un estudio con el objetivo de precisar la influencia de la diabetes mellitus tipo 2 en relación con el riesgo de desarrollar deterioro cognitivo por medio de un estudio seccional transversal retrospectivo en el que se incluyeron a 1398 pacientes diabéticos mayores de 60 años, a quienes se le aplicó mini-mental test versión telefónica; observando que el grupo de pacientes con peor adherencia al control metabólico óptimo presentó porcentajes de deterioro cognitivo significativamente mayores que el grupo de pacientes diabéticos que alcanzó el objetivo de control glucémico ($p < 0.05$)³⁸.

Marseglia A, et al (Italia, 2016); desarrollaron una investigación con la finalidad de precisar la influencia de la diabetes mellitus tipo 2 en relación con la aparición de deterioro cognitivo en pacientes adultos, por medio de un estudio prospectivo seccional transversal en el que se incluyeron a 2305 pacientes mayores de 60 años y a quienes se les aplicó 10 pruebas cognitivas (MMSE, digit cancellation, pattern comparison, etc.) valoradas periódicamente y en quienes la prevalencia de diabetes mellitus fue de 8.5%; observando que la condición de diabetes se asocia de manera significativa con menor velocidad de percepción, fluencia verbal y memoria a corto plazo³⁹.

Downer B, et al (India, 2016); desarrollaron un estudio con el objetivo de precisar la influencia de la diabetes mellitus tipo 2 respecto a la aparición de deterioro cognitivo en pacientes adultos, por medio de un estudio retrospectivo seccional transversal en el que se incluyeron a 1033 pacientes mayores de 60 años, a quienes se le aplicó Cross-Cultural Cognitive Examination de los cuales fueron clasificados en función del diagnóstico de diabetes mellitus; encontrando una asociación significativa respecto a la presencia de este desorden endocrinológico y el desarrollo de deterioro cognitivo severo (OR 2.70, IC 95% 1.39-5.32, $p < 0.05$); sin embargo esta tendencia no se corroboró respecto al deterioro cognitivo moderado o leve ($p > 0.05$)⁴⁰.

1.3 Justificación

Considerando que el deterioro neurológico cognitivo es una de las causas más importantes de morbilidad en el paciente adulto; asimismo es responsable de una carga considerable de discapacidad funcional e incluso devenir en determinadas circunstancias en desenlace fatal a raíz de patologías agudas intercurrentes propiciadas por su instauración; resulta de interés documentar la presencia de todas las condiciones asociadas a este síndrome, puesto que ello permitirá caracterizar de manera más precisa el riesgo del paciente geriátrico de desarrollar este trastorno; más aún cuando la característica de interés la constituya una patología potencialmente modificable por medio de intervenciones terapéuticas como lo es la diabetes mellitus tipo 2; habiéndose descrito evidencia epidemiológica y experimental de tal asociación en otras poblaciones y su relevancia clínica por medio de estudios de intervención; creemos necesario valorar la interacción de estas variables en nuestro contexto poblacional, dado que dichos hallazgos tienen implicaciones importantes para el diseño de políticas de salud que consideren la identificación de los individuos en riesgo y el establecimiento de medidas de intervención para la diabetes, mejorando la calidad de vida, además no hemos identificado estudios similares en nuestra localidad por ende nos planteamos realizar la presente investigación

1.4 Problema:

¿Es la diabetes mellitus tipo 2 un factor asociado a deterioro cognitivo en pacientes de un hospital público en el Perú?

1.5 Hipótesis

Nula:

La diabetes mellitus tipo 2 no es un factor asociado a deterioro cognitivo en pacientes de un hospital público en el Perú.

Alternativa:

La diabetes mellitus tipo 2 es un factor asociado a deterioro cognitivo en pacientes de un hospital público en el Perú.

1.6 Objetivos

Objetivos generales:

Establecer si la diabetes mellitus tipo 2 es un factor asociado a deterioro cognitivo en pacientes de un hospital público en el Perú.

Objetivos específicos:

Identificar la frecuencia de deterioro cognitivo en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 y sin él.

Comparar la frecuencia de deterioro cognitivo en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 y sin él.

Describir las características clínicas y demográficas de la muestra de estudio.

II. MATERIAL Y METODO:

2.1 POBLACION DE ESTUDIO:

Población Universo:

Pacientes con diabetes mellitus tipo 2.

Poblaciones de Estudio:

Pacientes con diabetes mellitus tipo 2 del Departamento de Medicina Hospital Belén de Trujillo que cumplan con los criterios de selección:

2.2 CRITERIOS DE SELECCIÓN:

Criterios de Inclusión:

Mayores de 60 años.

Ambos sexos.

Cuyas historias clínicas tengan la información necesaria para precisar las variables en estudio.

Que acepten responder el cuestionario para valoración de función cognitiva.

Criterios de Exclusión:

Discapacidad para la comunicación verbal y escrita.

Enfermedad mental conocida o reportada por algún familiar o el propio paciente.

Depresión grave

Enfermedad cerebrovascular.

Encefalopatía de causa metabólica u orgánica.

Hipotiroidismo.

Enfermedad de Parkinson.

Alcoholismo.

2.3 MUESTRA: UNIDAD DE ANÁLISIS, MUESTREO Y FÓRMULA PARA EL TAMAÑO DE LA MUESTRA:

Unidad de Análisis

Estará constituida por cada paciente atendido en el Área de Consulta externa de Medicina Interna del Hospital Belén de Trujillo que cumplan con los criterios de selección.

Unidad de Muestreo

Estará constituido por cada paciente atendido en el Área de Consulta externa de Medicina Interna del Hospital Belén de Trujillo que cumplan con los criterios de selección.

Tamaño de la muestra:

Para la determinación del tamaño de muestra se utilizara la siguiente formula⁴¹:

$$n_0 = \frac{Z^2 \alpha pe qe}{E^2}$$

Dónde:

n_0 : Tamaño inicial de muestra.

$Z\alpha$: Coeficiente de confiabilidad; el cual es de 1.96 para un nivel de confianza de 95% para la estimación.

pe : Incidencia estimada según revisión bibliográfica de la variable en estudio (deterioro cognitivo): 0.079 (7.9%)³⁹

$qe = 1 - pe$

$peqe$: Variabilidad estimada.

E : Error absoluto o precisión. En este caso se expresará en fracción de uno y será de 0.05 (5%).

OBTENEMOS:

$$n_0 = \frac{(1.96)^2 (pe) (qe)}{(0.05)^2}$$

n = 111.8 pacientes mayores de 60 años

Se considerará un mínimo de 112 pacientes

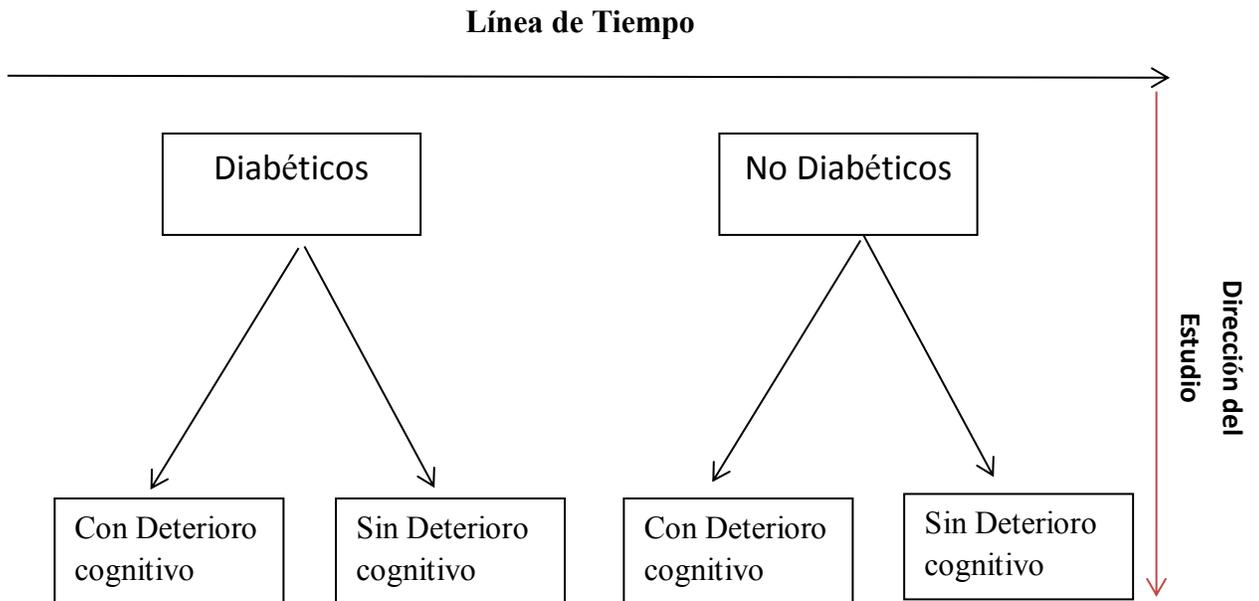
2.4 DISEÑO DE ESTUDIO:

Tipo de estudio:

El estudio será analítico, observacional, transversal.

Diseño Específico:

Cross – Sectional



2.5 VARIABLES Y OPERACIONALIZACION DE VARIABLES

TABLA DE VARIABLES:

VARIABLE DEPENDIENTE	TIPO	ESCALA	INDICADORES	ÍNDICES
Deterioro cognitivo	Cualitativa	Nominal	Mini-mental state examination	Si-No
VARIABLE INDEPENDIENTE:				
Diabetes mellitus tipo 2	Cualitativa	Nominal	Historia clínica	Si-No
INTERVINIENTES				
Edad	Cuantitativa	Discreta	Hoja de recolección	Años
Sexo	Cualitativa	Nominal	Hoja de recolección	Masculino-femenino
Grado de instrucción	Cualitativa	Nominal	Hoja de recolección	Superior-no superior
HTA	Cualitativa	Nominal	Hoja de recolección	Si-No
Tabaquismo	Cualitativa	Nominal	Hoja de recolección	Si-No
Dislipidemia	Cualitativa	Nominal	Hoja de recolección	Si-No

OPERACIONALIZACION DE VARIABLES:

Diabetes mellitus: El paciente debe cumplir con alguno de estos 3 criterios lo que debe ser confirmado en otra oportunidad para asegurar el diagnóstico.

Se verificará en la historia clínica la presencia de: ^{42,37}

1. Glicemia (en cualquier momento) ≥ 200 mg/dl, asociada a síntomas clásicos (poliuria, polidipsia, polifagia, baja de peso).
2. Dos o más glicemias ≥ 126 mg/ dl en ayunas
- 3.-Respuesta a la sobrecarga a la glucosa (75 gr) con una glicemia a los 120 minutos post sobrecarga ≥ 200 mg/dl.

Deterioro cognitivo: Corresponde a la pérdida o alteración de las funciones mentales, tales como memoria, orientación, lenguaje, reconocimiento visual, conducta, que interfiere con la actividad e interacción social de la persona afectada. Se tomará en cuenta la puntuación del mini-mental state examinación; cuando tras su aplicación se alcance un puntaje inferior los 24 puntos (Anexo 4)³⁹.

Edad: Años de vida que tiene una persona al momento de la aplicación de la encuesta

Sexo: Se tomará el registro del DNI o de la hoja de filiación de la Historia Clínica: masculino o femenino

Grado de instrucción: El nivel de instrucción del encuestado: superior (técnicos y universitario completo o incompleto) o no superior

Hipertensión arterial: El paciente debe cumplir con alguno de estos criterios quien se verificará en la historia clínica: ^{43,44}

1. Paciente que tuviera diagnóstico previo de hipertensión con o sin terapia farmacológica.

2. Cifras de Presión arterial $\geq 140 / 90$ mmHg registrado en sus 2 últimas visitas de consultorio externo en la historia clínica.

Tabaquismo: Persona que al momento de la encuesta presenta un índice tabáquico⁴⁵(n° de cigarros al día x n° de años de fumador /20) > 10

Dislipidemia: El paciente debe cumplir con alguno de estos criterios, que se verificará en la historia clínica⁴⁶:

1. niveles séricos de colesterol > 200mg/dl
2. niveles séricos de colesterol LDL > 130 mg/dl
3. niveles séricos de triglicéridos >150 mg/dl
4. HDL < 40

Depresión: persona que al momento de responder del cuestionario de Yesavage abreviado obtenga 5 puntos a más (Anexo 3)⁴⁷

2.6 PROCEDIMIENTO , TÉCNICAS E INSTRUMENTOS DE RECOLECCIÓN DE DATOS

Se solicitará la autorización de la Dirección del Hospital Belén de Trujillo para la ejecución del proyecto.

Se identificarán a los pacientes diabéticos en la sala de espera de consultorio externo durante el transcurso el horario de atención habitual del hospital. (7:00 horas – 14:00 horas)

A los pacientes identificados se les solicitará la firma voluntaria del consentimiento informado de participación en el estudio, previa explicación del investigador.

Aquellos que autoricen su participación se trasladarán al módulo de enfermedades no transmisibles, en el cual el investigador aplicará la escala de depresión geriátrica de Yesavage abreviada, tras su aplicación se alcance un puntaje inferior de 5 puntos se

procederá a aplicar el mini-mental state examination, de no ser así se excluirá del estudio. Los que demorarán aproximadamente entre 10 a 20 minutos.

Para cada paciente diabético seleccionado se buscará un paciente no diabético que cumpla los criterios de selección y acepte su participación mediante la firma del consentimiento informado. Este paciente no diabético deberá tener una edad no mayor o menor a 3 años en relación al paciente diabético seleccionado.

El resto de datos serán identificados de la historia clínica del hospital y recolectados en la hoja diseñada para tal fin.

Luego se procederá a la creación de la base datos para su posterior análisis.

2.7 PROCESAMIENTO Y ANALISIS ESTADISTICO:

El registro de datos que están consignados en las correspondientes hojas de recolección de datos serán procesados utilizando el paquete estadístico SPSS V 23.0, los que luego serán presentados en cuadros y gráficos según corresponda.

Estadística Descriptiva:

Las variables cuantitativas serán presentadas en medias aritméticas y desviación estándar, las variables cualitativas se presentarán mediante frecuencias y porcentajes.

Estadística Analítica:

Se hará uso de la prueba estadística chi cuadrado para las variables cualitativas; para verificar la significancia estadística de las asociaciones encontradas con las variables en estudio; las asociaciones serán consideradas significativas si la posibilidad de equivocarse es menor al 5% ($p < 0.05$).

Estadígrafo propio del estudio:

		DIABETES MELLITUS TIPO 2	
		SI	NO
DETERIORO COGNITIVO	Presente	A	B
	Ausente	C	D

Se obtendrá la razón de prevalencia (PR) para diabetes mellitus tipo 2 en cuanto a su asociación con deterioro cognitivo, si este es mayor de 1 se realizara el cálculo del intervalo de confianza al 95%.

PREVALENCE RATIO: $A/A+B / C/C+D$

PR < 1: no es factor asociado

PR > 1: es factor asociado

2.8 CONSIDERACIONES ÉTICAS:

El presente proyecto se realizará respetando los lineamientos éticos y morales que guían las investigaciones biomédicas según el código de ética y deontología del colegio médico y la ley general de salud^{48, 49}.

Nuestra base de datos estará conformada por los resultados obtenidos de las encuestas correspondientes, de acuerdo al artículo 113 de la ley general de salud se procederá a solicitar la autorización para acceder a archivos y recolectar la información necesaria que será utilizada en la investigación.⁴⁹

El artículo 42 del código de ética y deontología del colegio médico nos indica que se debe respetar la normativa internacional y nacional que regula la investigación con seres humanos tales como la Declaración de Helsinki.⁴⁸

Por ello que se tomará el principio de privacidad y confidencialidad promulgado por la Declaración de Helsinki, porque no se utilizarán o mostrarán los nombres del paciente. Se considerará el principio de costos y beneficios, promulgado por el mismo ya que el objetivo de la investigación es encontrar un beneficio para la comunidad. Se tomará también el principio de derecho a la información veraz y completa, ya que las personas que lean la publicación tienen derecho a conocer los objetivos, métodos y todos los procedimientos que involucren nuestra investigación, y es nuestro deber ofrecerles toda la información que requieran.⁴⁸

Los datos recolectados que contengan información personal de los encuestados, serán de carácter confidencial y privado para disminuir el riesgo de cualquier daño que pudiera ocurrir al manipularse esta información, la misma a la que sólo tendrá acceso el personal investigador designado, cumpliendo con el principio de beneficencia.

De acuerdo al artículo 46 de la ley general de salud se presentará la información obtenida de la investigación independientemente de los resultados, sin incurrir en la falsificación ni plagio.⁴⁹

III. RESULTADOS:

Durante el periodo de enero a febrero del año 2017, se encuestaron a 224 pacientes, que acudieron al Área de consulta externa de Medicina Interna del Hospital Belén de Trujillo, de las cuales se seleccionó de forma aleatorizada a 33 pacientes con diabetes mellitus tipo 2 y 79 pacientes sin diagnóstico de diabetes mellitus tipo 2 obteniendo un total de 112 pacientes. La población cumplió con los criterios de inclusión y exclusión establecidos. (Tabla N°2)

En la población de estudio se encontró que la edad promedio de los pacientes con diabetes mellitus tipo 2 fue 66.48 años, con una desviación estándar de 5.4 años; de estos, 21 (63,3 %) fueron del sexo femenino y 12(36.4%) del sexo masculino. Por otro lado, la edad promedio de los pacientes que no presentaron diabetes mellitus tipo 2, fue de 68.11 años con una desviación estándar de 6,14 años, de los cuales 56 (70.9 %) fueron de sexo femenino y 23 (29.1%) de sexo masculino; ninguna de estas características tuvo significativa estadística.

Por otro lado, existen varios factores que se han asociado a una mayor frecuencia de deterioro cognitivo, entre ellos, el grado de instrucción, hipertensión, dislipidemia, y tabaquismo. Encontramos que el grado de instrucción que predominó en este estudio fue el no superior con 29 (87,9%) pacientes diabéticos y 67 (84,8%) pacientes no diabéticos, además se reportó 17 (51,5%) pacientes hipertensos en el grupo de diabéticos y 48 (60,8%) hipertensos en el grupo de no diabéticos. Asimismo, se evidenció 11 casos (33,3%) de dislipidémicos en el grupo de diabéticos y 14 pacientes (17,7%) de dislipidémicos en los no diabéticos. Del mismo modo la presencia de tabaquismo se encontró en 2 pacientes (6,1%) diabéticos y en 5 pacientes (6,3%) no diabéticos. Ninguna de las características clínicas reportadas presentó diferencias significativas entre los grupos de estudio. (Tabla n°1)

En la población de estudio se identificó que la frecuencia de deterioro cognitivo en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 fue de 54.5% a diferencia de los pacientes sin diabetes mellitus tipo 2, que fue de 20.33%.

Al verificar si la presencia de diabetes mellitus tipo 2 está relacionada al deterioro cognitivo, comprobamos que esta asociación es altamente significativa ($p=0.0003$), es decir, el tener diabetes mellitus tipo 2 incrementa en 2.7 veces el riesgo de deterioro cognitivo, en comparación a los pacientes que no tienen diabetes mellitus tipo 2 (IC 95% 1.574-4.609). (Figura 1)

TABLA N° 01. CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS Y DEMOGRÁFICAS SEGÚN DIABETES MELLITUS TIPO 2

Características clínicas y demográficas	Diabetes Mellitus			valor-p
		Si	No	
Edad	x-bar ± s	66,48 ± 5,40	68,11 ± 6,14	0.188
Sexo	Femenino	21 (63,6%)	56 (70,9)	0.450
	Masculino	12 (36,4)	23 (29,1)	
Grado de instrucción	No superior	29 (87,9%)	67 (84,8%)	0.672
	Superior	4 (12,1%)	12 (15,2%)	
HTA	Si	16 (48,5%)	31 (39,2%)	0.366
	No	17 (51,5%)	48 (60,8%)	
Dislipidemia	Si	11 (33,3%)	14 (17,7%)	0.070
	No	22 (66,7%)	65 (82,3%)	
Tabaquismo	Si	2 (6,1%)	5 (6,3%)	0.957
	No	31 (93,9%)	74 (93,7%)	
Total		33 (100%)	79 (100%)	

TABLA N° 02: DIABETES MELLITUS TIPO 2 Y DETERIORO COGNITIVO EN PACIENTES EN UN HOSPITAL PÚBLICO DEL PERÚ

Diabetes Mellitus tipo 2	Deterioro Cognitivo		Total
	Si	No	
Si	18	15	33
No	16	63	79
Total	34	78	112

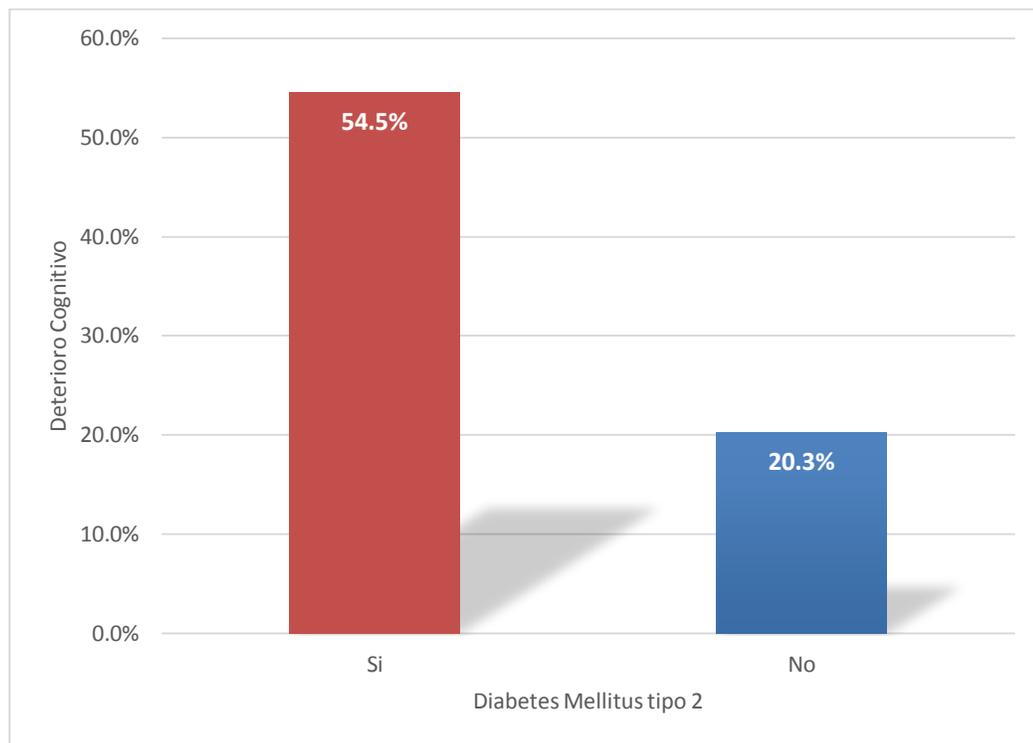


FIGURA 1: PREVALENCIA DE DETERIORO COGNITIVO

Prevalencia de Deterioro Cognitivo	Estimación	IC (95,0%)		Valor-p
Diabetes mellitus tipo 2	54.5%	-	-	
No Diabetes mellitus tipo 2	20.3%	-	-	
Razón de prevalencias(Katz)	2.693	1.574	4.608	0.0003

IV. DISCUSIÓN:

A medida que aumenta la expectativa de vida en la población, el deterioro cognitivo será una carga cada vez mayor para la sociedad y sus recursos. Se reconoce que un número considerable de pacientes con deterioro cognitivo puede ser atribuible a la presencia de diabetes mellitus tipo 2, por ende el identificar tempranamente a los individuos con esta condición de riesgo permitiría establecer medidas de intervención para mejorar su calidad de vida.

En nuestro estudio no se encontró significancia estadística al comparar la edad entre la distribución de los grupos analizados a diferencia de *Mejía-Arango et al*⁵⁰ en el cuál refiere que la edad modificó el riesgo de demencia en los pacientes diabéticos (RR 2.4, IC 95% 1.46–4.08) incrementándolo principalmente en los sujetos mayores de 80 años. Estos resultados coinciden con lo reportado por *Arjona-Villacaña et al*⁵¹ el cual relacionó el deterioro cognitivo con una mayor edad (β 1.164, IC 95 % 1.123-1.206, $p < 0.001$). Los cambios a nivel cognitivo pueden atribuirse a múltiples condiciones vinculadas con el envejecimiento considerando factores intrínsecos como, la dotación genética, el grado de adaptación a los cambios de la vida, así como la reserva funcional y estructural cerebral, o extrínsecos, tales como enfermedad - dependiente.

Por otra parte, en nuestro estudio se encontró una mayor proporción de sujetos de sexo femenino en los grupos de estudio, aunque esta diferencia no alcanzó significancia estadística. *Novik A. et al*⁵² realizó un estudio en el cual no hubo diferencias significativas al analizar el sexo con deterioro cognitivo ($p=0.087$), a diferencia del estudio de *Arjona-Villacaña et al*⁵¹ quién encontró que la diabetes estuvo asociada a una mayor frecuencia de deterioro cognitivo únicamente en las mujeres (β 2.897, IC 95 % 1.428-5.877, $p=0.003$). En particular el sexo femenino es un factor de riesgo para desarrollar enfermedad de Alzheimer, siendo está la causa más frecuente de demencia alrededor del mundo. Los estudios europeos de demencia demostraron un riesgo relativo

para mujeres de 1.54 comparado con hombres, por el contrario en el estudio de *Mejía-Arango et al*⁵⁰ se encontró que los hombres tenían un mayor riesgo de demencia (RR 2.25, IC 95% 1.46-3.49), sin embargo la diferencia entre hombres y mujeres del presente estudio podría deberse a una mayor presencia de factores vasculares en los hombres.

Con respecto al grado de instrucción de nuestra investigación predominó el no superior, cuya distribución en los grupos a analizar no alcanzó significancia estadística, este resultado también se observó en el estudio de *Mejía-Arango et al*⁵⁰ donde establece que el efecto de la escolaridad sobre el riesgo de demencia no alcanzó significancia estadística (RR 1.11, IC 95% 0.32 – 3.82, p=0.90), a diferencia del estudio de *Arjona-Villacaña et al*⁵¹ donde encuentra relación entre la baja escolaridad y deterioro cognitivo (β 0.442, IC 95 % 0.237-0.825, p=0.010) estos resultados concuerdan con el meta-análisis de *Caamano-Isorna et al*⁵³ donde se evidencia que el bajo nivel de escolaridad representa un factor de riesgo para la demencia (RR 1.27, IC 95% 1.11-1.45). En parte, esto podría deberse a que el grupo con alta escolaridad tendría una menor probabilidad de conductas de riesgo y/o de un mejor estado de salud asociado a la mayor información y cultura de prevención que pueden favorecer la atención y el control de enfermedades, en efecto, la baja escolaridad está asociada con desigualdades en salud que median la presencia de conductas de riesgo para algunas enfermedades cardiovasculares.

Cabe resaltar que en el presente trabajo no se obtuvo significancia estadística al relacionar las distribuciones de los factores cardiovasculares, hipertensión, dislipidemia y tabaquismo en los grupos a analizar, sin embargo, se encontró estudios como el de *Chengxuan et al*⁵⁴ donde los pacientes con HTA tuvieron mayor riesgo de desarrollar demencia (OR 1.5, IC 95% 1.0-2.1, p=0.03); asimismo, *Komulainen P et al*⁵⁵ encontró que las mujeres con síndrome metabólico tenían un mayor riesgo de mala memoria (RR 4.27, IC 95% 1.02-17.90, p=0.047) igualmente, *Arvanitakis et al*⁵⁶ refiere que fumar aumentó el riesgo de deterioro cognitivo en los pacientes diabéticos (estimated coefficient 0.190, SE 0.080, p=0.018), por último, *Van den Berg et al*⁵⁷ realizó una revisión sistemática sin metaanálisis, donde encuentra que los factores de riesgo

cardiovasculares, hipertensión, dislipidemia, están asociados a deterioro cognitivo. Es probable que la relación entre los factores cardiovasculares y deterioro cognitivo en el anciano apunten que estos, podrían inducir cambios estructurales en el hipocampo y en zonas adyacentes implicadas en los principales procesos amnésicos, además de la disminución de los niveles de noradrenalina tanto en el sistema nervioso central como en el periférico o incluso cambios en el flujo cerebral que se producen conforme aumenta la edad de las personas.

Con respecto a la relación entre diabetes mellitus tipo 2 y el riesgo de deterioro cognitivo podría darse por diversos mecanismos. Se postula que la diabetes mellitus tipo 2 aumenta la incidencia de infartos y micro infartos explicando el origen de la demencia vascular, por otra parte el mecanismo de origen no-vascular se podría responder por múltiples teorías, entre las que se ha propuesto, la reducción de la eliminación del metabolito β -amiloide, el aumento de la fosforilación de la proteína tau, así como el aumento de la producción de radicales libres, produciendo inflamación, defectos en la autofagia y necrosis neuronal.

En la presente investigación, podemos observar que la diabetes mellitus tipo 2 está relacionada al deterioro cognitivo, comprobamos que esta asociación es altamente significativa ($p=0.0003$), es decir, el tener diabetes mellitus tipo 2 incrementa en 2.7 veces el riesgo de deterioro cognitivo, en comparación a los pacientes no diabéticos (IC 95% 1.574-4.609). Un resultado similar se halló en el estudio de *Arjona-Villacaña et al*⁵¹ realizado en el 2014, con igual diseño de investigación pero con una mayor población, donde participaron 1293 personas mayores de 60 años sin depresión grave, historia de enfermedad psiquiátrica, o evento vascular cerebral, a quienes se les aplicó una encuesta estructurada, donde se encontró que la diabetes estuvo asociada a una mayor frecuencia de deterioro cognitivo (β 2.897, IC 95 % 1.428-5.877, $p=0.003$). La mayor significancia y precisión obtenida en nuestra investigación podría explicarse porque consideramos otros criterios de exclusión como alcoholismo, enfermedad de Parkinson e hipotiroidismo, en comparación al estudio mencionado.

La relación entre diabetes mellitus tipo 2 y el deterioro cognitivo ha sido encontrada también mediante diseños de investigación prospectivos como el estudio de *Mejía-Arango et al*⁵⁰ realizado en México en el 2011, estudio poblacional, donde participaron 15230 sujetos diabéticos libres de demencia pertenecientes al Estudio Nacional de Salud y Envejecimiento, que fueron evaluados a los dos años de la línea de base, encontrando que los sujetos con diabetes mellitus tienen un riesgo mayor de desarrollar demencia (RR 2.08, IC 95% 1.59–2.73), además se exploraron otras patologías con las que también se encontró relación con deterioro cognitivo, como enfermedad cerebrovascular y depresión; sin embargo, en nuestro estudio ambas enfermedades fueron criterios de exclusión, debido a que el instrumento que utilizamos para la evaluación del estado cognitivo no permite discriminar la etiología de esta condición, por lo que consideramos una fortaleza en nuestro estudio el haber hecho el análisis con la eliminación de dos condiciones que pudieran causar confusión.

Asimismo la diabetes mellitus tipo 2 ha sido relacionada a causas específicas de deterioro cognitivo; en el estudio de *Xu WL et al*⁵⁸, realizado en Suecia en el año 2004, mediante un diseño de cohorte, con una población de 5,584 personas, se halló que la diabetes mellitus tipo 2 aumenta el riesgo de Alzheimer (RR 1.5, IC 95% 1.0-2.1, $p=0.04$) comparables son los resultados de *Yen-Chun Fan et al*⁵⁹, realizado en Taiwán en el año 2017, estudio de cohorte histórico, con un total de 51,580 pacientes donde mostraron que el riesgo de demencia fue mayor en el grupo de diabéticos (RR 1.47, IC 95% 1.30-1.67, $p<0.001$) del mismo modo en el estudio de *Chou Huang et al*⁶⁰, realizado 2014, estudio de cohorte, con una población de 1.000.000 de participantes con un máximo de 11 años de seguimiento, se encontró que los pacientes diabéticos experimentaron una mayor incidencia de Alzheimer que los sujetos no diabéticos (RR 1.76, IC 95% 1.50–2.07, $p=0.001$). Además a diferencia de nuestro estudio en estas publicaciones se evaluaron otros factores relacionados a deterioro cognitivo, pues se encontró relación con componentes del síndrome metabólico y factores cardiovasculares, aunque en estos estudios se incluyó a pacientes con un diagnóstico

establecido de enfermedad de Alzheimer y demencia, mientras que en nuestro estudio se incluyeron pacientes con deterioro cognitivo, independientemente de la etiología, lo que puede explicar diferencias en algunos hallazgos.

Por otro lado la prevalencia de deterioro cognitivo reportada en nuestra investigación es mucho mayor que para la población peruana en general, estimada en 7.1%. Debido a que el deterioro cognitivo es una enfermedad cuya prevalencia se incrementa con la edad, una comparación con poblaciones de adultos mayores es más apropiada. *Wenzhi Wang A et al*⁶¹, en un estudio realizado en China en el año 2000, en estudio epidemiológico, compuesto por 5003 individuos reportó una prevalencia en población mayor de 60 años del 53.1% que, aunque menor, representa una cifra muy similar a la encontrada en nuestro estudio; sin embargo una posible explicación de nuestra alta prevalencia de deterioro cognitivo es que la mayor proporción de los pacientes fueron del sexo femenino, grado de instrucción bajo y que se aplicó solo un instrumento de medición de deterioro cognitivo lo que podría aumentar el número de falsos positivos.

Dentro de las principales limitantes encontradas tenemos que nuestro estudio es una encuesta transversal que establece una asociación, pero que no permite determinar causalidad, dado que el proceso fisiopatológico que llevó al desarrollo de deterioro cognitivo pudo iniciar antes de que el paciente desarrollara diabetes; así como que el diseño basado en el registro de las historias clínicas lo que permite la posibilidad de sesgo ya que no tenemos certeza de la confiabilidad de los datos registrados en estas, por otro lado el control de diabetes mellitus tipo 2 está asociado a deterioro cognitivo sin embargo esta covariable no fue considerada en nuestro estudio, porque no todas las historias clínicas disponían de exámenes de laboratorio en su último control. Otra de las limitaciones fue el haber aplicado las pruebas en una sala de espera de un consultorio de especialidades, ya que no aceptaron el traslado al módulo de enfermedades no transmisibles; sin embargo, consideramos que no fue un conflicto para los pacientes encuestados, quienes no manifestaron molestia ni distracción alguna mientras se les

aplicaban los test. Por otro lado, conocemos la limitante del instrumento utilizado para determinar deterioro cognitivo, ya que el resultado del mini-mental state examination puede ser afectado por el grado de escolaridad de un individuo. Hay que considerar, además, que el mini-mental state examination puede arrojar un mayor número de falsos positivos. La fortaleza de este estudio fue el evaluar Deterioro Cognitivo mediante la aplicación en el medio local de escalas validadas y reconocidas internacionalmente.

V. CONCLUSIONES:

- a) La diabetes mellitus tipo 2 es un factor asociado a deterioro cognitivo en pacientes de un hospital público del Perú
- b) La frecuencia de deterioro cognitivo en pacientes con diabetes fue 54.5% y en pacientes no diabéticos fue 20.3%
- c) La frecuencia de deterioro cognitivo es mayor en los en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 en comparación con los no diabéticos.
- d) Ninguna de las características clínicas y demográficas presentó diferencias significativas entre los grupos de estudio

VI. RECOMENDACIONES:

- a) Realizar estudios prospectivos longitudinales con seguimiento a largo plazo en nuestra población.
- b) En pacientes diabéticos mayores de 60 años, debemos hacer un screening para la detección temprana de deterioro cognitivo leve o demencia.
- c) Fomentar el desarrollo e implementación oportuna y adecuada de diseños de políticas de salud que consideren la identificación de los individuos en riesgo (screening) y el establecimiento de medidas de intervención para la diabetes, mejorando la calidad de vida

VII. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS:

1. Camejo M. Diabetes mellitus en. Visión epidemiológica de la diabetes mellitus. Situación en Venezuela. Registro epidemiológico y propuesta de registro. Programas de detección precoz." Revista Venezolana de Endocrinología y Metabolismo.2012; 10 (3): 23-26.
2. Standars of Medical Care in Diabetes. Diabates Care 2012; 33(1); 62-69.
3. Villalpando S, De la Cruz V, Rojas R. Prevalence and distribution of type 2 Diabetes Mellitus in Mexican adult population. A probabilistic survey; Scielo (Internet); 2011; 52(1).
4. Standars of Medical Care in Diabetes. Diabates Care 2014; 37(1); 14-80.
5. Valdés R, Bencosme N. Las complicaciones macrovasculares y su relación con algunas variables clínicas y bioquímicas en diabéticos tipo 2; Scielo (Internet); 2012; 21(3).
6. Standars of Medical Care in Diabetes. Diabates Care 2012; 33(1); 562-569.
7. Casqueiro J, Casqueiro J, Alves C. Infections in patients with Diabetes Mellitus: A review of pathogenesis; Pubmed (Internet); 2012; 16(1): 27-36.
8. Lenz R. Dificultades en la prescripción racional de insulina: La percepción de los médicos tratantes de enfermos diabético de atención primaria de salud." Revista médica de Chile. 2012; 138 (3): 281-288
9. Diaz M. Aspectos moleculares del daño tisular inducido por la hiperglucemia crónica.Gac.Méd.Méx.2011; 140 (4):437-447.
10. Shaw J, Sicree R, Zimmet P. Global estimates of the prevalence of diabetes for 2010 and 2030. Diabetes Res Clin Pract 2011; 87(1): 4-14.
11. Seclen S. Diabetes Mellitus en el Perú: hacia dónde vamos.Rev Med Hered. 2015; 26: 3-4.
12. Amarapurkar D, Patel N, Kamani P. Impact of diabetes mellitus on outcome of HCC.Ann Hepatol.2011; 7:148-51.
13. Muñoz A, Degen, Schröder, Toro E, Diabetes Mellitus y su asociación con deterioro cognitivo y demencia. Rev. Med. Condes 2016, 27(2).260-270
14. Luchsinger J. A Type 2 diabetes and cognitive impairment: linking mechanism. Journal of Alzheimer's Disease.2012;30(2):185-198
15. Frolich L, Blum-Degen D, Bernstein HG, Engelsberger S, Humrich J, Laufer S, et al. P. Brain insulin and insulin receptors in aging and sporadic Alzheimer's disease. J Neural Transm. 1998; 105:423-438.
16. Small SA, Pereda GM, De la Paz R, Mayeux R, Stern Y. Differential regional dysfunction of the hippocampal formation among elderly with memory decline and Alzheimer's disease. Ann Neurol.1999; 45:466-472.
17. Celeste L, Fernández G, Morelli, M. Castaño. Proteólisis cerebral del péptido amiloide- β : Relevancia de la enzima degradadora de insulina en la enfermedad de Alzheimer. Medicina (Buenos Aires) 2009; 69: 466-472
18. Jagua G, Ávila. Insulin and Alzheimer disease: type 3 diabetes.Rev Fac Med Univ. Nac. Colomb 2007 Vol. 55 No.1
19. Jagua, Marín, Granados, Ávila. Insulina cerebral. Colomb Med. 2008; 39: 107-116

20. Mestizo G, Hernández A, Rojas D, Manzo D, Aranda A. Alzheimer's Disease and Diabetes Mellitus. *Revista de Neurobiología* 5(10):070914, 2014
21. José D. Méndez. Productos finales de glicación avanzada y complicaciones crónicas de la diabetes mellitus. *Gac Méd Méx* Vol. 139 n°. 1, 2003
22. Manzano L. Mas O. Oxidate stress β -amiloide peptide and Alzheimer's disease. *Gac. Méd. Méx* vol.142 no.3 México may. /jun. 2006
23. Muriach M, Flores-Bellver M, Romero FJ, Barcia JM. Diabetes and the Brain: Oxidative Stress, Inflammation, and Autophagy. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*.2014; 2014:102158.
24. Ferri C, Prince M, Brayne C, Brodaty H, Fratiglioni L, Ganguli M, et al. Global prevalence of dementia: a Delphi consensus study. *Lancet*. 2011; 366:21-27.
25. Mavrodaris A, Powell J, Thorogood M. La prevalencia de la demencia y el deterioro cognitivo en las personas mayores en el África subsahariana: una revisión sistemática. *Boletín OMS* 2013; 91(10).
26. Johnson K, Margolis K, Espeland M, Colenda C, Fillit H, Manson J, et al. A prospective study of the effect of hypertension and baseline blood pressure on cognitive decline and dementia in postmenopausal women: the Women's Health Initiative Memory Study. *J Am Geriatr Soc* 2011; 56: 1449-58.
27. Custodio N, García A. Montesinos R, Escobar J, Bendezú L Prevalencia de demencia en una población urbana de Lima-Perú: estudio puerta a puerta. *An. Fac. med. Lima* 2011; 69(4). 233-238
28. Rinaldi M, Graffi G, Gallone S, Rabino E. Metabolic syndrome and cognitive performance in the elderly. *Journal of Biological Research* 2014; 87:2132.
29. Luo, L, Yang, M, Hao, O, Yue, J, Dong B, Cross-Sectional Study Examining the Association Between Metabolic Syndrome and Cognitive Function Among the Oldest Old. *Rev JAMDA* 2013. 14(2); 105-108.
30. Chávez L, Núñez I. Tamizaje de deterioro cognitivo leve en adultos mayores con enfermedad cardiovascular en el Hospital Nacional Almanzor Aguinaga Asenjo en el período abril – septiembre del 2011. Tesis para optar el título profesional de Médico cirujano. Universidad Católica Santo Toribio de Mogrovejo. Chiclayo. 2012. (Citado el 19 de Marzo del 2014).
31. Díaz B. Trastornos cognitivos en personas entre los 45-94 años de edad, solicitantes del Seguro Popular en Tepic, Nayarit. *Revista Waxapa* 2011; 3(5), 69-79.
32. Mora S, García R, Perea M. Deterioro cognitivo leve: detección temprana y nuevas perspectivas. *Rev Neurol* 2012; 54(5), 303-310.
33. MontesJ, Gutiérrez L, Silva J. Perfil cognoscitivo de adultos mayores de 60 años con y sin deterioro cognoscitivo. *Rev. Chil. Neuropsicología* 2012; 7(3), 121-126.
34. Delgado D., Salinas C. Evaluación de las alteraciones cognitivas en adultos mayores. *Rev.Hosp.Clín.Univ.Chile* 2009; 20: 244 – 51
35. Franco M, Parra E, González F. Influencia del ejercicio físico en la prevención del deterioro cognitivo en las personas mayores: revisión sistemática. *Rev Neurol*, 2012; 56(11), 545-554.
36. Ramírez C, Moncada C, Baptista T. Validez y confiabilidad del Minimental State Examination (MMSE) Y Del MMSE modificado (3ms) para el diagnóstico de

- demencia en Mérida, Venezuela *Med ULA, Rev de Facul Med, Universidad de Los Andes*. 2011; 20(2); 128-133.
37. Ding J, Strachan M, Reynolds R. Diabetic retinopathy and cognitive decline in older people with type 2 diabetes: the Edinburgh Type 2 Diabetes Study. *Diabetes*. 2011; 59(11):2883-9.
 38. Feil D, Zhu C, Sultzer D. The relationship between cognitive impairment and diabetes self-management in a population-based community sample of older adults with Type 2 diabetes. *J Behav Med*. 2012; 35(2):190-9.
 39. Marseglia A, Fratiglioni L, Laukka E. Early Cognitive Deficits in Type 2 Diabetes: A Population-Based Study. *J Alzheimers Dis*. 2016; 4 (2): 23-29.
 40. Downer B, Kumar A, Mehta H. The Effect of Undiagnosed Diabetes on the Association between Self-Reported Diabetes and Cognitive Impairment among Older Mexican Adults. *Am J Alzheimers Dis Other Demen*. 2016; 4 (1):45-49.
 41. Kleinbaum D. *Statistics in the health sciences: Survival analysis*. New York: Springer-Verlag publishers; 2011.p78.
 42. American Diabetes Association. Classification and Diagnosis of Diabetes. In *Standards of Medical Care in Diabetes-2016*. *Diabetes Care* 2016;39(Suppl. 1): S13–S22
 43. Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, Cushman WC, Green LA, Izzo JL Jr, Jones DW, Materson BJ, Oparil S, Wright JT Jr, Roccella EJ, National Heart, Lung, and Blood Institute Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure, National High Blood Pressure Education Program Coordinating Committee (2003) The seventh report of the joint national committee on prevention, detection, evaluation, and treatment of high blood pressure: The JNC 7 report. *JAMA* 289, 2560–2572
 44. James PA, Oparil S, Carter BL, Cushman WC, Dennison-Himmelfarb C, Handler J, Lackland DT, LeFevre ML, MacKenzie TD, Ogedegbe O, Smith SC Jr, Svetkey LP, Taler SJ, Townsend RR, Wright JT Jr, Narva AS, Ortiz E (2014) 2014 evidence-based guideline for the management of high blood pressure in adults: Report from the panel members appointed to the Eighth Joint National Committee (JNC 8). *JAMA* 311, 507–520
 45. Villalba CJ, Martínez HR. Frecuencia del carcinoma broncopulmonar en pacientes fumadores y no fumadores diagnosticados en el Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias. *Revista del Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias*. México 2004. 17(1); 27-34
 46. ATP III. Executive Summary of the Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). *JAMA*. 2001;285:2486-97
 47. Martínez, Onís V, R. Dueñas H, C. Colomer, C. Aguado T, Luque L. Versión española del cuestionario de Yesavage abreviado (GDS) para el despistaje de depresión en mayores de 65 años: adaptación y validación. *MEDIFAM* 2002; 12 (10): 620-630
 48. Declaración de Helsinki de la Asociación Médica Mundial. Adoptada por la 18 Asamblea Médica Mundial, Helsinki, Finlandia, junio de 1964 y enmendada por la 29 Asamblea Médica Mundial, Tokio, Japón, octubre de 1975, la 35 Asamblea Médica

- Mundial, Venecia, Italia, octubre de 1983 y la 41 Asamblea Médica Mundial, Hong Kong, septiembre de 2011.
49. Ley general de salud. N° 26842. Concordancias: D.S.N° 007-98-SA. Perú: 20 de julio de 2012.
 50. Mejía-Arango S, Miguel-Jaimes A, Villa A, Ruiz-Arregui L, Gutiérrez-Robledo LM. Deterioro cognoscitivo y factores asociados en adultos mayores en México. *Salud Pública Mex.* 2007;49(supl 4):S475-S81
 51. Arjona-Villicaña, Esperón-Hernández, Herrera-Correa, Albertos-Alpuchea. Asociación de diabetes mellitus con deterioro cognitivo en adultos mayores. Estudio basado en población. *Rev Med Inst Mex Seguro Soc.* 2014;52(4):416-21
 52. Victoria Novik A., Soledad García F., Francisca Heller F., y Javiera Mercado A. Influencia de la Diabetes Mellitus tipo 2 en el deterioro cognitivo en un grupo de adultos mayores. *Rev. chil. endocrinol. diabetes* 2011; 4 (1): 13-17
 53. Caamano-Isorna F, Corral M, Montes-Martinez A, Takkouche B. Education and dementia: a metaanalytic study. *Neuroepidemiology.* 2006; 26:226–232
 54. Chengxuan Q, Eva von Strauss; Johan Fastbom, Low Blood Pressure and Risk of Dementia in the Kungsholmen Project. *arch neurol.* vol60, feb 2003
 55. Komulainen , Lakka, Kivipelto M, Hassinen M, Helkala EL, Haapala I, Nissinen A, Rauramaa R. Metabolic syndrome and cognitive function: a population-based follow-up study in elderly women. *Dement Geriatr Cogn Disord.* 2007; 23(1):29-34.
 56. Zoe Arvanitakis, Smith Wilson, Yan Li, Thanik Aggarwal, Alan Bennett. Diabetes and Function in Different Cognitive Systems in Older Individuals Without Dementia. *diabetes care*, volume 29, number 3, march 2006
 57. Van den Berg, P. Kloppenborg, Kessels L. Jaap Kappelle, Jan Biessels. Type 2 diabetes mellitus, hypertension, dyslipidemia and obesity: A systematic comparison of their impact on cognition. *Biochimica et Biophysica Acta* 1792 (2009) 470–481
 58. Xu WL, Qiu CX, Wahlin A, Winblad B, Fratiglioni L. Diabetes mellitus and risk of dementia in the Kungsholmen project a 6-year follow-up study. *Neurology.* 2004; 63:1181–1186.
 59. Yen-Chun Fan, Jung-Lung, Hong-Yi Tung, Chia-Chi Chou, Chyi-Huey Bai. Increased dementia risk predominantly in diabetes mellitus rather than in hypertension or hyperlipidemia: a population-based cohort study. Fan et al. *Alzheimer's Research & Therapy* (2017) 9:7
 60. Chin-Chou Huang, Chia-Min Chung, Hsin-Bang Leu, Liang-Yu Lin, Chun-Chih Chiu, Chien-Yi Hsu, Chia-Hung Chiang, Po-Hsun Huang, Tzeng-Ji Chen, Shing-Jong Lin, Jaw-Wen Chen, Wan-Leong Chan. Diabetes Mellitus and the Risk of Alzheimer's Disease: A Nationwide Population-Based Study. *Diabetes and Alzheimer's disease.* January 2014. Volume 9- Issue 1
 61. Wenzhi Wang, Shengping Wu, Xueming Cheng, Hanteng Dai, Kathryn Ross, Xiaoli Du, Wengang Yin. Prevalence of Alzheimer's Disease and Other Dementing Disorders in an Urban Community of Beijing, China. *Neuroepidemiology* 2000; 19:194–200.

VIII. ANEXOS

Diabetes mellitus tipo 2 como factor asociado a deterioro cognitivo en pacientes de un Hospital Público en el Perú

ANEXO 1:

PROTOCOLO DE RECOLECCION DE DATOS

I. DATOS GENERALES:

1.1. Número de historia clínica: _____

1.2 Edad: _____

1.3 Sexo: Masculino () Femenino ()

II: VARIABLE INDEPENDIENTE:

Diabetes mellitus: Si () No ()

III: VARIABLE DEPENDIENTE

Puntaje del Mini-mental state examination: _____ puntos

Deterioro cognitivo: Si () No ()

<24

>24

IV: VARIABLES INTERVINIENTES

Grado de instrucción: Superior () no superior ()

HTA: Si () No ()

Tabaquismo: Si () No ()

<10

Dislipidemi: Si () No ()

ANEXO 2:

CONSENTIMIENTO INFORMADO:

Invito a usted a participar del proyecto con título “Diabetes mellitus tipo 2 como factor asociado a deterioro cognitivo en pacientes de un Hospital Público en el Perú” en donde el objetivo del estudio es Establecer si la diabetes mellitus tipo 2 es un factor asociado a deterioro cognitivo. Esto nos permitirá identificar a los individuos en riesgo y establecer medidas de intervención para mejorar su calidad de vida

Las personas elegidas para formar parte del proyecto de investigación serán escogidas por cumplir los criterios de selección siendo personas mayores de 60 años, de ambos sexos. Cuyas historias clínicas tengan la información necesaria para precisar las variables en estudio y que acepten responder el cuestionario para valoración de función cognitiva.

El tiempo estimado para responder la ficha de recolección de datos es de 20 minutos por cada paciente entrevistado. El estudio no conlleva ningún tipo de riesgo ni incomodidades, no se otorga beneficios a los participantes. El proceso es estrictamente confidencial y su nombre no será utilizado en ningún informe, cuando los resultados de la investigación sean publicados, además no se dará ninguna compensación económica por participar y en caso de dudas o consultas acerca de las investigación se puede contactar con Marco Ramírez Castro con número de teléfono 921702553 y correo electrónico mramirezc@Hotmail.com

El participante tendrá derecho a retirarse de la investigación en cualquier momento. No habrá ningún tipo de sanción o represalias

Trujillo, 2017

.....

ANEXO 3

ESCALA DE DEPRESIÓN GERIÁTRICA DE YESAVAGE ABREVIADA (Versión española): GDS-VE

1. ¿ En general, está satisfecho/a con su vida?	Sí	No
2. ¿Ha abandonado muchas de sus tareas habituales y aficiones?	Sí	No
3. ¿ Siente que su vida está vacía?	Sí	No
4. ¿Se siente con frecuencia aburrido/a?	Sí	No
5. ¿Se encuentra de buen humor la mayor parte del tiempo?	Sí	No
6. ¿Teme que algo malo pueda ocurrirle?	Sí	No
7. ¿Se siente feliz la mayor parte del tiempo?	Sí	No
8. ¿Con frecuencia se siente desamparado/a, desprotegido/a?	Sí	No
9. ¿Prefiere usted quedarse en casa, más que salir y hacer cosas nuevas?	Sí	No
10. ¿Cree que tiene más problemas de memoria que la mayoría de la gente?	Sí	No
11. ¿En estos momentos, piensa que es estupendo estar vivo?	Sí	No
12. ¿Actualmente se siente un/a inútil?	Sí	No
13. ¿ Se siente lleno/a de energía?	Sí	No
14. ¿Se siente sin esperanza en este momento?	Sí	No
15. ¿Piensa que la mayoría de la gente está en mejor situación que usted?	Sí	No
PUNTUACIÓN TOTAL		
<i>Las respuestas que indican depresión están en negrita. Cada una de estas respuestas cuenta un punto.</i>		

ANEXO 4: MINI-MENTAL STATE EXAMINATION

ORIENTACION: ¿Que fecha es hoy?: Solo preguntar lo omitido: ¿En que año estamos? ¿En que mes estamos? ¿Qué día del mes es hoy? ¿Qué día de la semana? ¿Qué hora es aproximadamente? ¿En donde nos encontramos ahora?: Solo preguntar lo omitido: ¿En que lugar estamos? ¿En que país? ¿En que estado? ¿En que ciudad o población? ¿En que colonia, delegación o municipio?	○○○○ ○○○○ ○○○○	5 5
REGISTRÓ (Memoria inmediata): Repetir: Flor Coche Nariz	○○○	3
ATENCION Y CALCULO: Restar de 4 en 4 a partir de 40: 36 32 28 24 20	○○○○	5
EVOCACION (Recuerdo diferido): Repetir las 3 palabras que le pedí que recordara: Flor Coche Nariz	○○○	3
LENGUAJE: ¿Come Se llama esto? Mostrar un: Reloj Pluma	○○	2
REPETICION: Le voy a decir una oración y repítala después de mí: "NO VOY SI TU NO LLEGAS TEMPRANO" (1 ensayo)	○	1
COMPRESION: Coloque una hoja de papel sobre el escritorio y pida al sujeto: Tome la hoja de papel Con su mano derecha dóblela Pongala sobre el escritorio.	○○○	3
LECTURA: Muestre al sujeto la instrucción escrita: "CIERRE LOS OJOS" Por favor haga lo que dice aquí.	○	1
ESCRITURA: Escriba una oración con sujeto y predicado.	○	1
COPIA DEL MODELO (integridad visual- motora) Copiar el dibujo de 2 pentágonos enlazados.	()	1

