

## Nuevos retos en la práctica clínica

# Variabilidad glucémica y deterioro cognitivo del anciano con diabetes

## *Glycemic variability and cognitive dysfunction in aged people with diabetes*

A. Chico Ballesteros

Servicio de Endocrinología y Nutrición. Hospital de Sant Pau. Universitat Autònoma de Barcelona

El deterioro cognitivo es una complicación asociada de la diabetes poco estudiada y no bien reconocida. Si pretendemos analizar esta cuestión, la principal dificultad que encontramos al revisar las publicaciones sobre el tema, y que explica la presencia de resultados contradictorios, radica en los diferentes aspectos cognitivos estudiados, las diversas herramientas utilizadas (pruebas neuropsicológicas distintas, EEG, RNM cerebral, PET, SPECT), las distintas poblaciones analizadas (diabetes tipo 1 [DM1] y tipo 2 [DM2], diferentes rangos de edad) y la ausencia de corrección para factores potenciales de confusión como el tabaquismo o el consumo de alcohol o las patologías concomitantes como la hipertensión arterial (HTA), la enfermedad vascular y la depresión. Y todo ello íntimamente relacionado con las capacidades cognitivas de un sujeto. Pese a ello, existen evidencias, fruto de estudios transversales y longitudinales, de que los pacientes con diabetes, especialmente con DM2, tienen mayor riesgo de desarrollar alteraciones cognitivas y demencia que la población general. Si a esto le añadimos el aumento de prevalencia de la diabetes, de algunas demencias como la enfermedad de Alzheimer, la demencia vascular y el envejecimiento de la población (con el deterioro cognitivo asociado a la edad) podemos intuir la relevancia del problema.

### Deterioro cognitivo en pacientes con diabetes

Desde 1922 se conoce que los pacientes con DM1 y, sobre todo, los ancianos con DM2 pueden presentar déficits cognitivos atribuibles a su enfermedad, y desde entonces algunos estudios se han dirigido al conocimiento del problema<sup>1</sup>. Las alteraciones más comúnmente identificadas se relacionan con la velocidad de pro-

cesamiento de la información, la psicomotricidad, el vocabulario, la atención y la memoria. Estas alteraciones se incrementan con la edad, ya que los ancianos poseen menor plasticidad cerebral. Se han implicado múltiples mecanismos en el desarrollo de dichas alteraciones, aunque los más estudiados son las hipoglucemias de repetición y la hiperglucemia mantenida, que analizaremos posteriormente. De hecho, se han observado anomalías estructurales cerebrales subyacentes al deterioro cognitivo en ancianos con diabetes, como la atrofia subcortical y lesiones en la sustancia blanca. Otros mecanismos implicados se relacionan con la presencia de comorbilidades (HTA, enfermedad vascular) o determinados genotipos, la resistencia a la insulina, la disfunción de la barrera hematoencefálica y la presencia de lesiones microvasculares en el SNC<sup>2</sup>.

### Riesgo de demencia en pacientes con diabetes

Los pacientes con diabetes tienen un riesgo aumentado de desarrollar demencia. De hecho, la incidencia de enfermedad de Alzheimer es 1,5 veces superior en pacientes con DM2. También la incidencia de DM2 es superior en pacientes con enfermedad de Alzheimer, sugiriendo la implicación de un mecanismo fisiopatológico común. La resistencia a la insulina, la formación de placas seniles compuestas de  $\beta$ -amiloide y la presencia del alelo *APOE- $\epsilon$ 4* se han postulado como nexo común entre ambas entidades, y no tanto el control glucémico o la variabilidad glucémica. La demencia vascular también ha demostrado ser más prevalente en ancianos con diabetes en varios estudios, sin que existan evidencias sobre el papel del control glucémico o la variabilidad glucémica en su desarrollo<sup>3</sup>.

### Papel de la hipoglucemia

En situación de hipoglucemia aguda se producen alteraciones cognitivas globales, más relevantes en determinadas áreas como la memoria inmediata verbal y visual. Si la hipoglucemia es grave puede ocasionar secuelas neurológicas permanentes, daño cerebral irreversible y muerte<sup>4</sup>. En necropsias practicadas a pacientes fallecidos por hipoglucemia se ha demostrado la presencia de necrosis difusa del córtex, similar a la observada en situaciones de hipoxia. A pesar de todo, la asociación a largo plazo entre de-

Fecha de recepción: 19 de noviembre de 2009

Fecha de aceptación: 23 de noviembre de 2009

#### Correspondencia:

A. Chico. Servicio de Endocrinología y Nutrición. Sant Antoni Maria Claret, 167. 08025 Barcelona. Correo electrónico: achicob@santpau.cat

#### Lista de acrónimos citados en el texto:

DCCT: Diabetes Control and Complications Trial; DM1: diabetes tipo 1; DM2: diabetes tipo 2; EEG: electroencefalograma; HbA<sub>1c</sub>: hemoglobina glucosilada; HTA: hipertensión arterial; PET: tomografía por emisión de positrones; RNM: resonancia nuclear magnética; SNC: sistema nervioso central; SPECT: single photon emission computed tomography.

terioro cognitivo e hipoglucemias no está clara. Algunos trabajos muestran alteraciones diversas sobre la atención, la memoria verbal y la memoria visual-espacial en pacientes con DM1 e hipoglucemias graves de repetición, mientras que otros, como la fase de extensión del estudio Diabetes Control and Complications Trial (DCCT), no han encontrado más alteraciones cognitivas en pacientes con DM1 con múltiples episodios de hipoglucemia grave a lo largo del seguimiento. De hecho, un reciente metaanálisis concluye que faltan evidencias sobre dicha relación<sup>5</sup>. Sin embargo, la mayor parte de estudios no incluyen a pacientes ancianos, cuyo cerebro es más vulnerable.

No obstante, un estudio prospectivo reciente ha mostrado una posible asociación entre hipoglucemia y demencia en pacientes con DM2. Los nuevos casos de demencia aparecidos durante un periodo de 4 años en pacientes con una edad de 65 años se asociaron a la presencia de hipoglucemias graves, especialmente si éstas fueron de repetición<sup>6</sup>. Esta asociación se mantuvo tras ajustar por otros aspectos como las comorbilidades de la diabetes, la HbA<sub>1c</sub>, la duración de la diabetes o el tipo de tratamiento. Una posible hipótesis causal sería la inducción, por parte de la hipoglucemia, de agregación plaquetaria excesiva y de formación de fibrinógeno, provocando un cierto grado de compromiso vascular cerebral. Algunos estudios en animales han mostrado además que la hipoglucemia es causa de lesiones en algunos receptores neuronales de regiones críticas del hipocampo y otras zonas relacionadas con el aprendizaje y la memoria.

## Papel de la hiperglucemia

De igual forma que la hipoglucemia, la hiperglucemia aguda también puede causar alteraciones cognitivas, como el enlentecimiento en el procesamiento de la información o la disminución de la atención<sup>7,8</sup>. Además, el grado de control glucémico se ha mostrado relacionado con alteraciones cognitivas tanto en la DM1 como en la DM2. En el estudio DCCT, los pacientes con HbA<sub>1c</sub> <7,4% tenían mejor respuesta motora y psicomotora que aquellos con HbA<sub>1c</sub> >8,8%. En pacientes con DM2, hay trabajos que muestran un riesgo 4 veces superior de presentar deterioro cognitivo si los valores de HbA<sub>1c</sub> son superiores al 7%, e, incluso, en sujetos con intolerancia a la glucosa<sup>9</sup>. De hecho, un reciente estudio muestra que en pacientes con DM2 y edad avanzada, por cada incremento del 1% en la HbA<sub>1c</sub> disminuye en 0,33 puntos la puntuación del MMS (Mini Mental State Examination Score)<sup>10</sup>.

Los mecanismos por los que la hiperglucemia produce daño cerebral parecen múltiples. Algunos trabajos encuentran asociación con los productos avanzados de glicación (AGEs); otros con alteraciones en neurotransmisores como el N-metil-D-aspartato (NMDA); y otros con el estrés oxidativo, la disminución de la vasodilatación cerebral relacionada con el tromboxano A<sub>2</sub>, o la resistencia a la insulina, con resultados variables<sup>11</sup>. De hecho, hay estudios de intervención en los que la mejoría del control glucémico o el tratamiento con rosiglitazona revierten parcialmente el deterioro cognitivo. Sin embargo, es difícil separar el efecto de la hiperglucemia crónica sobre la función cerebral del que producen otras complicaciones asociadas a la diabetes mal controlada,

especialmente la enfermedad vascular cerebral. Los sujetos con diabetes tienen un riesgo entre 2 y 6 veces superior de padecer un ictus, siendo la hiperglucemia asociada a isquemia cerebral particularmente deletérea sobre el cerebro. Incluso elevaciones moderadas de la glucemia durante un episodio isquémico cerebral condicionan un peor pronóstico de éste.

## Papel de la variabilidad glucémica

La variabilidad glucémica es una medida de las fluctuaciones que experimenta la glucemia. De forma aguda, bruscas variaciones en el nivel de glucemia se asocian con alteraciones transitorias cognitivas y del estado de ánimo<sup>12,13</sup>. De hecho, algún trabajo muestra alteraciones en algunas pruebas neuropsicológicas en situación posprandial tras la ingestión de alimentos de elevado índice glucémico<sup>14</sup>. Existen además cada vez más datos que relacionan la variabilidad glucémica con el desarrollo de complicaciones de la diabetes, de forma adicional a la hiperglucemia mantenida medida a través de los valores de HbA<sub>1c</sub>. Los mecanismos implicados están en relación con el estrés oxidativo y la inflamación. Algunos trabajos muestran un menor deterioro de las funciones superiores en el seguimiento de pacientes ancianos con diabetes y oscilaciones glucémicas posprandiales menores<sup>15</sup>. Otro estudio demostró también una mejoría franca en algunos aspectos cognitivos como la atención y el razonamiento en pacientes con DM1 tras el inicio de la terapia con bomba, en relación con el descenso de la variabilidad glucémica con esta terapia<sup>16</sup>.

## Conclusiones

En resumen, el deterioro cognitivo parece ser una complicación asociada a la diabetes, que se presenta sobre todo en pacientes ancianos con DM2. Entre los múltiples mecanismos que pueden tener un papel fisiopatogénico destacan la hipoglucemia, la hiperglucemia y la variabilidad glucémica. No obstante, son necesarios todavía estudios prospectivos bien diseñados, y especialmente dirigidos a la valoración de la disfunción cognitiva de los pacientes con diabetes, para conocer con más exactitud la relación entre diabetes y deterioro cognitivo. ■

## Declaración de potenciales conflictos de intereses

A. Chico declara que no existen conflictos de intereses en relación con el contenido del presente artículo.

## Bibliografía

- Kodl CT, Seaquist ER. Cognitive dysfunction and diabetes mellitus. *Endocr Rev.* 2008;29:494-511.
- Allen KV, Frier BM, Strachan MWJ. The relationship between type 2 diabetes and cognitive dysfunction: longitudinal studies and their methodological limitations. *Eur J Pharmacol.* 2004;490:169-75.
- Stewart R, Liolitsa D. Type 2 diabetes mellitus, cognitive impairment and dementia. *Diabet Med.* 2001;16:93-112.
- Huber JD. Diabetes, cognitive function, and the blood-brain barrier. *Curr Pharm Des.* 2008;14:1594-600.
- Brands AM, Biessels GJ, De Haan EH, Kappelle LJ, Kessels RP. The effects of type 1 diabetes on cognitive performance: a meta-analysis. *Diabetes Care.* 2005;28:726-35.

6. Whitmer RA, Karter AJ, Yaffe K, Quesenberry CP, Selby JV. Hypoglycemic episodes and risk of dementia in older patients with type 2 diabetes mellitus. *JAMA*. 2009;301:1565-72.
7. Wessels AM, Scheltens P, Barkhof F, Heine RJ. Hyperglycemia as a determinant of cognitive decline in patients with type 1 diabetes. *Eur J Pharmacol*. 2008;585:88-96.
8. Malone JL, Saporta HS, Mervis RF, Park CR, Chong L, Diamond DM. Hyperglycemia not hypoglycemia alters neuronal dendrites and impairs spatial memory. *Pediatr Diabetes*. 2008;9:531-9.
9. Gao L, Matthews FE, Sargeant LA, Brayne C. Cognitive Function and Ageing Study. An investigation of the population impact of variation in HbA<sub>1c</sub> levels in older people in England and Wales: from a population-based multi-centre longitudinal study. *BMC Public Health*. 2008;8:54-65.
10. Mrak P, Rakovac I, Moarak A, Kienreich K, Fritz C, Pieber TR, et al. Correlates of cognitive function measured in frail elderly patients with diabetes mellitus. *Diabetologia*. 2009;52 Suppl 1:S1-55.
11. Starr VL, Convit A. Diabetes, sugar-coated but harmful to the brain. *Curr Opin Pharmacol*. 2007;7:638-42.
12. McCall AL, Kovatchev BP. The median is not the only message: a clinician's perspective on mathematical analysis of glycemic variability and modelling in diabetes mellitus. *J Diabetes Sci Technol*. 2009;3:3-11.
13. Cox D, Gonder-Frederick L, McCall A, Kovatchev B, Clarke W. The effects of glucose fluctuations on cognitive function and QOL: the functional costs of hypoglycaemia and hyperglycaemia among adults with type 1 or type 2 diabetes. *Int J Clin Pract Suppl*. 2002;129:20-6.
14. Papanikolaou Y, Palmer H, Binns MA, Jenkins DJ, Greenwood CE. Better cognitive performance following a low-glycemic index compared with a high-glycemic index carbohydrate meal in adults with type 2 diabetes. *Diabetologia*. 2006;49:855-62.
15. Abbatecola AM, Rizzo MR, Barbieri M, Grella R, Arciello A, Laieta MT, et al. Postprandial plasma glucose excursions and cognitive functioning in aged type 2 diabetics. *Neurology*. 2006;67:235-40.
16. Knight S, Northam E, Donath S, Gardner A, Harkin N, Taplin C, et al. Improvements in cognition, mood and behaviour following commencement of continuous subcutaneous insulin infusion therapy in children with type 1 diabetes mellitus: a pilot study. *Diabetologia*. 2009;52:193-8.