

---

## ***Homocisteinemia total y deterioro cognitivo en pacientes con diabetes tipo 2***

---

*Total homocysteine and cognitive deterioration in people with type 2 diabetes*

**D.A. de Luis, N. Fernández, M. Arranz, R. Oller  
y O. Izaola**

*Diabetes Res Clin Pract 2002;55:185-90*

El objetivo del presente estudio fue analizar la relación existente entre la homocisteinemia total y el estado cognitivo en pacientes afectados de diabetes mellitus tipo 2. Se incluyó a 50 pacientes diabéticos (30 mujeres y 20 varones) de la Unidad de Diabetes del hospital Río Hortega de Valladolid. Se disponía de muestras sanguíneas extraídas en ayunas de todos los pacientes para la determinación de los factores de riesgo cardiovascular: colesterol total, triglicéridos y otras fracciones lipídicas [lipoproteína(a), colesterol LDL y HDL], glucosa, HbA<sub>1c</sub> y homocisteína. Se recogió orina de 24 horas para medir el aclaramiento de creatinina y la microalbuminuria. Asimismo, se cuantificaron las concentraciones de vitamina B<sub>12</sub> y ácido fólico para evaluar el estado vitamínico. Todos los pacientes diabéticos fueron evaluados para la existencia de complicaciones crónicas y se les realizó el Mini-Mental State Examination (MMSE). Los pacientes tenían una edad media de 64,6 años (49-78 años), una índice de masa corporal de  $29,6 \pm 6,3 \text{ kg/m}^2$  y una evolución de la diabetes de  $8,9 \pm 6,7$  años. Se realizó un análisis univariante entre los factores de riesgo cardiovascular y vitaminas con la puntuación del MMSE. De los factores de riesgo cardiovascular, la homocisteinemia total y la microalbuminuria mostraron una correlación negativa y significativa con la puntuación del MMSE ( $r = -0,38$ ,  $p < 0,05$  y  $r = 0,51$ ,  $p < 0,01$ , respectivamente). Las lipoproteínas, el control glucémico y el estado vitamínico no se correlacionaron con la puntuación del MMSE. En el modelo de regresión múltiple sólo la microalbuminuria permaneció en el modelo después de ajustar para potenciales factores de confusión, mostrando una disminución de un punto en la escala del MMSE por cada miligramo de microalbuminuria. El estado cognitivo en los pacientes diabéticos tipo 2 se correlacionó con la homocisteinemia total y microalbuminuria, permaneciendo este último marcador de lesión endotelial como factor de riesgo independiente para el deterioro cognitivo.

### **COMENTARIO**

*En este estudio transversal se analiza la relación entre distintos factores de riesgo cardiovascular y las funciones cognitivas en un grupo de pacientes de edad media a avanzada, afectados de diabetes mellitus tipo 2, que*

habían sido visitados en una unidad hospitalaria de diabetes. El interés del estudio obedece a la alta prevalencia de demencia que existe en nuestra sociedad y al importante vacío en el conocimiento de las causas de este grave problema sociosanitario. Por otra parte, en el estudio se ha incluido a una población de edad relativamente avanzada, un colectivo en el que el exceso de homocisteína es frecuente; sabemos que aproximadamente un tercio de la población de más de 65 años presenta hiperhomocisteinemia. En el trabajo que nos ocupa, de Luis et al observaron que la homocisteína se correlacionaba inversamente con la puntuación del Mini-Mental State Examination (MMSE), es decir cuanto mayor era la concentración de homocisteína mayor era el deterioro cognitivo, pero en el análisis multivariado esta relación desaparecía, es decir no se demostró que fuera independiente de los otros factores aterogénicos y de las concentraciones de vitaminas. Sólo la microalbuminuria demostró mantener una relación independiente e inversa con la puntuación del MMSE. El pequeño tamaño muestral (50 pacientes diabéticos) y haber realizado las determinaciones en muestras obtenidas sin un período de ayuno previo, lo cual aumenta la variabilidad de los resultados, obligan a interpretar los resultados de este estudio con reservas. Sin embargo, los resultados de Luis et al son acordes con las evidencias de estudios prospectivos en los que se ha hallado un aumento del riesgo de demencia con el aumento de las concentraciones de homocisteína. En un estudio reciente realizado en la población de Framingham se observó que el riesgo de enfermedad de Alzheimer aumentaba un 40% con un aumento de 5 µmol/l en la concentración de homocisteína. Los mecanismos a través de los cuales la hiperhomocisteinemia puede promover la demencia incluyen el desarrollo de microangiopatía cerebral, disfunción endotelial, estrés oxidativo y la potenciación de la neurotoxicidad inducida por el péptido  $\beta$ -amiloide y la apoptosis neuronal. Además, la homocisteína lesiona las neuronas estimulando los receptores N-metil-D-aspartato y favorece la isquemia del sistema nervioso central, la hipoxia neuronal y la lesión a través de mecanismos relacionados con la aterotrombosis<sup>1</sup>. También existen evidencias sobre la mayor mortalidad cardiovascular y por todas las causas en los individuos diabéticos con exceso de homocisteína<sup>2</sup>.

Teniendo en cuenta que el tratamiento de la hiperhomocisteinemia es inocuo y tiene un coste limitado, es importante conocer si este trastorno es una causa de demencia reversible y como tal merece ser tratada de forma sistemática. Los estudios que en la actualidad están en curso nos darán la respuesta.

X. Pintó

#### Bibliografía

1. Auer J, Berent R, Eber B. Homocysteine and dementia. *N Engl J Med* 2002;346:466-8.
2. Kark JD, Selhub J, Bostom A, Adler B, Rosenberg IH. Plasma homocysteine and all-cause mortality in diabetes. *Lancet* 1999;353:1936-7.