

Proyecto DIABDEM: Estudio piloto de prevalencia de trastornos cognitivos en Diabetes Mellitus tipo 2 en dos países hispánicos.

Resumen

Introducción: El envejecimiento está asociado al aumento en la prevalencia de enfermedades crónicas como la Diabetes Mellitus tipo 2 (DM2) y la Demencia. En este contexto, se ha descrito una asociación entre DM2 y trastornos cognitivos. El objetivo de este estudio es determinar la prevalencia preliminar de trastornos en personas mayores con diagnóstico de DM2, en una muestra en España y Chile.

Materiales y métodos: Estudio piloto, observacional, no experimental, descriptivo-comparativo, transversal. La muestra se conformará por 200 participantes (100 españoles y 100 chilenos), hombres y mujeres, de entre 65 y 80 años que vivan en la comunidad, sin antecedentes de trastornos cognitivos previos, con y sin DM2. Los participantes completarán un protocolo de investigación que recogerá datos de variables neuropsicológicas, de estilo de vida, sociodemográficas y clínicas.

Resultados: Se espera determinar la prevalencia preliminar de deterioro cognitivo leve y demencia en personas mayores con DM2, así como identificar posibles factores de riesgo y protectores relacionados con estilos de vida. Paralelamente, este estudio pretende identificar un perfil neuropsicológico específico en personas con DM2, proponiendo posteriormente una batería neuropsicológica útil para discriminar de manera eficaz y precoz los trastornos cognitivos en personas con DM2.

Conclusiones: Los descubrimientos de este estudio piloto permitirán contar con conocimiento que ayudará en el desarrollo futuro de nuevas estrategias terapéuticas en vías de aumentar la calidad de vida de las personas con DM2 y sus familias.

Palabras claves: diabetes mellitus; demencia; disfunción cognitiva; neuropsicología

Introducción

El envejecimiento es una realidad mundial. Para el año 2050, las personas de 60 años o más serán 2000 millones, lo que representa un aumento del 10% en comparación con el año 2015¹. Esta “revolución de la longevidad” se visualiza en países europeos como España, cuya población mayor es de 8,6 millones correspondiente al 18,4% de la población total. Se estima que para el año 2050 España se convertirá en el segundo país más envejecido del mundo¹. Los países latinoamericanos presentan una situación similar. Chile cuenta con 2,6 millones personas mayores correspondientes al 15% de la población y se estima que para el año 2050 será el país más envejecido del Cono Sur¹.

Esta problemática propone grandes desafíos a la sociedad especialmente al sector sanitario. Se prevee un aumento de las enfermedades crónicas no transmisibles, las cuales dificultan el mantenimiento de una vida independiente, autónoma y funcional. La Diabetes Mellitus tipo 2 es una enfermedad metabólica caracterizada por altos niveles de glucosa en la sangre causada gracias a la resistencia a la insulina, acompañada por una compensación inadecuada de secreción de insulina².

Esta enfermedad está asociada a factores de riesgo modificables como el estilo de vida, donde la obesidad, la dieta y la actividad física toman relevancia²; y a factores de riesgo no modificables como el envejecimiento y origen étnico, entre otros. Con respecto al origen

étnico, se ha descubierto que algunos grupos presentan mayor riesgo de desarrollar DM2 como los afroamericanos, indígenas americanos, estadounidenses de origen asiático, nativos de Hawai y latinos/hispanos. Los hispánicos poseen un riesgo relativo (RR) casi dos veces más alto de desarrollar DM2².

La prevalencia de DM2 a nivel mundial es de entre un 12% y un 25,9%³. En el caso de población adulta española, la prevalencia es de 13,8% donde el 42,4% de los hombres entre 61 y 75 años, y el 41,3% las mujeres de más de 75 años presentan esta enfermedad⁴. En Chile, la prevalencia es del 30,6%⁵ donde el 23,1% de personas entre 60 a 74 años y 15% a personas de 75 o más años presenta esta enfermedad⁶.

La demencia es otra enfermedad que afecta especialmente a las personas mayores. Es definida como una serie de síntomas cognitivos o conductuales que interfieren con la capacidad de funcionamiento normal en el trabajo o en actividades habituales⁷. Para el año 2050 se proyecta un aumento a 131,5 millones de personas afectadas por esta enfermedad⁸. Algunos estudios han señalado las diferencias en la probabilidad de desarrollar trastornos cognitivos según etnias, donde los afroamericanos presentan el doble y los hispanoamericanos 1,5⁹. Así mismo estos trastornos se desarrollan precozmente en latinos y descendientes africanos con un promedio de 7 años antes⁹.

En España, estudios indican que la prevalencia de demencia oscila entre el 5,5% y 5,8% . Por otra parte, el 18,5%¹¹ presenta deterioro cognitivo leve (DCL)· definido como un cambio cognitivo con preservación de la funcionalidad⁷. El DCL presenta algunos subtipos: DCL amnésico (DCLa), DCL no amnésico (DCLna), DCL multidominio (DCLmd) y DCL dominio único no amnésico (DCLduna)⁷. En Chile, se ha señalado que el 1,1% de la población presenta algún tipo de demencia y el 10,4% de DCL¹².

En este contexto, múltiples estudios demuestran la existencia de una asociación entre DM2 y trastornos cognitivos. Existiría un espectro que oscila entre disminuciones cognitivas sutiles asociadas a DM2¹³, declive cognitivo¹⁴, DCL^{15,16} y demencia^{14,15,16}.

Las disminuciones cognitivas sutiles asociadas a DM2¹³ son aquellas alteraciones menores de la función cognitiva que no afectan las actividades de la vida diaria, la función social-laboral y el auto-manejo de la enfermedad. Estas alteraciones ocurren tanto a adultos jóvenes como a mayores de 85 años, desarrollándose específicamente durante la fase pre-diabética. Evolucionan lentamente y traen aparejadas quejas cognitivas subjetivas. Debido a la naturaleza sutil de estos cambios, las pruebas neuropsicológicas no demostrarían un cambio en el rendimiento cognitivo. Lamentablemente el concepto de “disminución cognitiva sutil asociada a DM2” es extremadamente reciente y escasamente explorado.

El declive cognitivo se ha descrito como un decremento en el rendimiento cognitivo en ciertos dominios como velocidad de procesamiento¹⁴, atención¹⁴, función ejecutiva¹⁵, entre otros. Una revisión sistemática ha reportado que el 63% de los estudios señalan una afectación en la velocidad de procesamiento y 50% en la atención¹⁶. Con respecto a estratificación por etnias, los africanos americanos con DM2 experimentan un 41% más de declive anual en velocidad de procesamiento y 50% más en fluencia verbal¹⁷. Algunos autores han señalado que las personas con DM2 poseen un perfil neuropsicológico de DCLna con un rendimiento cognitivo global alterado¹⁸, el cual estaría asociado a un deterioro cognitivo de etiología vascular. De todos modos, los resultados no son concluyentes. Existe un alto grado de variabilidad en los estudios y las principales razones son el tamaño muestral, la edad de los participantes, la elección de pruebas neuropsicológicas empleadas para evaluar los dominios cognitivos, los diferentes diseños de investigación y los diversos

criterios de reclutamiento¹⁸. Entonces la pregunta actual que se hacen los expertos es si la DM2 causa un declive global no específico en todos los dominios cognitivos, o bien, si los cambios cognitivos observados siguen cierto patrón asociado a un declive en la velocidad de procesamiento de información¹⁸. Por esta razón se ha enfatizado en la necesidad de realizar una valoración neuropsicológica extensa y en profundidad con el fin de examinar en detalle el mayor número de dominios cognitivos¹⁸. La American Diabetes Association sugiere una evaluación periódica de los aspectos psicológicos de las personas con DM2, con el objetivo de detectar posibles complicaciones asociadas a que impactan de manera negativa en el pronóstico médico².

Con respecto al DCL, algunos estudios han demostrado que el RR de DCL en DM2 es de 1.39 [1.08–1.79]¹⁹. Para los subtipos de deterioro, se ha observado que el RR para DCLa es de 1.58 [1.17–2.15], para DCLna 1.37 [0.84–2.24], para DCLmd 1.58 [1.01–2.47] y para DCLduna 1.49 [1.09–2.05]¹⁹. Cuando se estratifica por sexo, se ha demostrado que la DM2 está fuertemente asociada a DCLa y DCLa multidominio en hombres con un RR de 2.42 [1.31–4.48] y a DCLna de dominio único en mujeres con un RR 2.32 [1.04–5.20]¹⁹. Por otra parte, un meta-análisis de estudios longitudinales ha demostrado que la DM2 incrementa el riesgo de DCL en adultos y personas mayores hasta un 40%²⁰. Asimismo, la DM2 acelera la progresión de DCL a demencia en personas mayores²¹.

Con respecto a la relación entre DM2 y demencia, se ha reportado asociación con demencia vascular (DV) con un RR de 2.27 a 2.48²⁰. Investigaciones recientes han señalado que cuando se estratifica por sexo, las mujeres presentan un RR de 2.34 [1.86–2.94] y los hombres de 1.73 [1.61–1.85], es decir, las mujeres presentan un 19% más de riesgo de desarrollar una DV cuando presentan DM2²⁰. Por último, existe una asociación entre DM2 y Enfermedad de

Alzheimer (EA) con un RR entre 1.46 a 1.56²⁰. Estudios de estratificación étnica han señalado que el RR de padecer EA es de 1.36 [1.18–1.53] en población occidental y de 1.62 [1.49–1.75] en población oriental²⁰.

Por último, con respecto a la prevalencia de deterioro cognitivo leves en diversas poblaciones, para DCL se ha reportado un 28,8% en población francesa²¹, 33,7% en población india²², 13,5% en población china²³ y 27,4% en población mexicana²⁴, y para demencia la prevalencia oscila entre 1,61% y 2,34%²³.

En este contexto, es de relevancia determinar la prevalencia preliminar de trastornos cognitivos en personas mayores con DM2 en dos países hispánicos (España y Chile) que comparten una lengua común. Esta investigación permitirá generar conocimiento relevante y útil proporcionando un marco general y previo al estudio definitivo que ayudará en la prevención y control de esta complicación asociada a DM2. Por otra parte, proporcionar evidencia científica de calidad acerca de los posibles factores de riesgo y protectores permitirá realizar promoción en salud mediante el diseño, implementación y evaluación de estrategias que favorezcan prácticas saludables que conlleven una mejoría en las condiciones de vida de las personas con DM2 en estos países. Por último, se espera contribuir a la caracterización neuropsicológica de las personas con DM2, permitiendo observar las características del declive cognitivo exhaustivamente, y a su vez, cuantificar el deterioro para así realizar un diagnóstico diferencial apropiado.

Objetivos

El objetivo general es determinar la prevalencia preliminar de trastornos cognitivos en personas mayores entre 65 y 80 años con DM2 en España y Chile.

Los objetivos secundarios son:

- Explorar factores de riesgo potenciales asociados al desarrollo de trastornos cognitivos en personas entre 65 y 80 años de edad con DM2 en España y Chile.
- Explorar factores protectores potenciales asociados al desarrollo de trastornos cognitivos en personas entre 65 y 80 años de edad con DM2 en España y Chile.
- Identificar perfil neuropsicológico asociado a personas entre 65 y 80 años con DM2 en España y Chile.
- Proponer batería neuropsicológica para diagnóstico diferencial entre demencia, DCL y envejecimiento normal en personas entre 65 y 80 años con DM2 en España y Chile.
- Comparar rendimiento cognitivo en pruebas neuropsicológicas entre personas de 65 y 80 años con y sin DM2 en España y Chile.
- Comparar características sociodemográficas y clínicas entre personas de 65 y 80 años con y sin DM2 en España y Chile.
- Comprobar si el diseño global del estudio es el adecuado para establecer la viabilidad del estudio definitivo.

Diseño global del estudio

Tipo de estudio

Estudio piloto, con enfoque cuantitativo, diseño no experimental, observacional, descriptivo-correlacional. Inicialmente el estudio tendrá un corte transversal, para luego proponer un estudio definitivo de corte longitudinal. La técnica de muestreo es no probabilística intencional.

Participantes y criterios de inclusión

La muestra piloto se conformará por 200 participantes, de los cuales 100 son españoles y 100 chilenos. Los criterios de inclusión son: (1) personas de ambos sexos, (2) personas entre 65 y 80 años, (3) personas nacidas en España y Chile que vivan en dichos países, (4) personas que vivan en la comunidad, que presten su consentimiento personalmente para participar en el estudio mediante la firma del documento de Consentimiento Informado, (5) personas con y sin DM2. Se estableció el diagnóstico de DM2 considerando el autoreporte de la enfermedad, uso de hipoglicemiantes orales o insulina², en paralelo al historial médico².

Los criterios de exclusión son: (1) personas institucionalizadas, (2) personas con problemas visuales, auditivos o motores que limiten la aplicación del protocolo de investigación completo, (3) personas con antecedente personal de trastorno cognitivo previo.

Los criterios de retirada o abandonos considerados son: (1) decisión del paciente, (2) decisión del neuropsicóloga/o responsable; (3) finalización del estudio.

Procedimientos y variables de estudio

El proyecto tiene una duración prevista de 14 meses aproximadamente. Profesionales expertos en Neuropsicología realizarán la recolección de datos de ambas muestras aplicando los criterios de inclusión y exclusión para reclutar los posibles participantes que conforman la muestra.

Variables recogidas

El protocolo de investigación se aplicará en dos sesiones, con duración entre 45 a 60 minutos cada sesión. En primera instancia, se recogerán las variables neuropsicológicas (Tabla 1) de cribado cognitivo²⁵⁻²⁷, atención²⁸, lenguaje²⁹, memoria verbal y visual³⁰, memoria de trabajo²⁸, habilidad visuoespacial³⁰, velocidad procesamiento²⁸, abstracción³¹, y fluencia verbal semántica y fonológica³². Más tarde, se aplicarán los criterios DSM-IV³³ para demencia y NIN-AA⁷ para DCL.

Posteriormente, para obtener las variables sociodemográficas y clínicas se aplicará entrevista de antecedentes personales y familiares, junto a índice de comorbilidad³⁴ (Tabla 2) y en paralelo se confirmarán diagnósticos a través del historial médico. Para finalizar, se aplicarán cuestionarios y escalas (Tabla 3) para obtener las variables de estilo de vida como dieta mediterránea^{35,36}, actividad física³⁷, funcionalidad³⁸, sarcopenia³⁹, fragilidad⁴⁰, sueño^{41,42}, reserva cognitiva⁴³ y ánimo^{44,45}. En paralelo, se hará entrega de cuestionarios de estado cognitivo global⁴⁶ y funcionalidad⁴⁷ a los familiares.

Consideraciones éticas

Este estudio se realizará conforme al código ético de la OMS (Declaración de Helsinki) sobre experimentos con humanos. Por otra parte, el proyecto de investigación ha sido aprobado por el Comité de Ética del Instituto de Investigación en Atención Primaria (IDIAP JGol) código P17/096, (Barcelona, España) y el Comité de Ética de Investigación Científica de la Pontificia Universidad Católica de Chile proyecto ID 170516002 (Santiago, Chile), incluyendo el protocolo de estudio, consentimiento informado y hoja de información. El estudio

mantiene la confidencialidad de los datos relativos a la identidad de los sujetos incluidos, cumpliendo con la normativa de la Ley de Protección de Datos Personales.

Tabla 1: Pruebas neuropsicológicas

Dimensión a evaluar	Herramienta
Cribado	Minimental State Examination (MMSE) (criterio diagnóstico) Addenbroke Cognitive Examination Revised (ACE-R) Cuestionario de Pfeiffer (SPMSQ) Alzheimer Disease 8 (AD8) (completación familiar)
Atención	Trail Making Test (TMT A-B)
Lenguaje	Boston Naming Test (BNT)
Memoria Verbal	Free and Cue Selective Reminding Test (FCRST)
Memoria visual	Figura Compleja de Rey Osterrieth copia diferida (FCRO)
Memoria de trabajo	Dígitos directos Escala de Inteligencia de Adultos Weschler (WAIS-IV) Dígitos inversos Escala de Inteligencia de Adultos Weschler (WAIS-IV)
Habilidad Visuoespacial	Figura Compleja de Rey Osterrieth copia (FCRO)
Velocidad Procesamiento	Claves y números Escala de Inteligencia de Adultos Weschler (WAIS-IV)
Abstracción	Semejanzas Escala de Inteligencia de Adultos Weschler (WAIS-IV)
Fluencias verbales semántica	Animales
Fluencias verbales fonológica	Letra P

La aplicación de *pruebas neuropsicológicas* se realiza en la sesión 1 del protocolo de investigación.

Tabla 2: Entrevista sociodemográfica y clínica

Edad
Sexo (hombre/mujer)
Estado civil (viudo/soltero/casado/separado o divorciado)
Con quien vive y parentesco
Número de hijos
Existencia de problemas visuales y/o de audición y/o dentales (si/no)
Idiomas que habla (castellano/inglés/otros)
Antecedentes de hipertensión arterial, dislipidemia, y/o insuficiencia renal
Antecedente de tabaquismo y/o alcoholismo (si/no)
DCL o EA familiar y parentesco (madre/padre/otro)
Presencia de queja subjetiva de memoria (si/no)
Antecedente personal de depresión y/o ansiedad (si/no)
Presencia de DM2 (si/no)
Presencia complicación derivada de DM2 (si/no) (retinoplastia diabética y/o nefropatía diabética y/o pie diabético y/o presencia y/o polineuropatía diabética)
Tiempo desde que se realizó el diagnóstico de la DM2 (5 años/ 5-10 años/ más de 10 años)
Edad cuando obtuvo diagnóstico DM2 (menos de 50 años/ 51 a 59 años/ 60 a 69 años)
Tipo de tratamiento farmacológico para la DM2 (monoterapia, biterapia, triterapia, dieta)
Consumo de otros fármacos (si/no) (nombres)
Presencia de polifarmacia (si/no)
Historia de hipoglicemias (número al año y total)
Existencia de hospitalizaciones por hipoglicemias (si/no)

La aplicación de la *entrevista sociodemográfica y clínica* se realiza en la sesión 2 del protocolo de investigación.

Tabla 3: Cuestionarios, escalas e índices

Variables de evaluación	Herramienta
Comorbilidad	Índice de Comorbilidad de Charlson (CCI) español
Dieta mediterránea	Cuestionario de Adherencia a Dieta Mediterránea PREDIMED Encuesta de Calidad de la Alimentación en el Adulto Mayor (ECAAM)
Actividad física	Escala Rapid Assessment of Physical Activity (RAPA) español
Funcionalidad	Cuestionario Pfeffer (PFAQ) español Escala Lawton y Brody español Índice de Barthel español Cuestionario Actividades de la vida diaria (ADLQ) (completación familiar)
Sarcopenia	Escala SARC-F español
Fragilidad	Escala FRAIL español
Sueño	Índice de Severidad del Insomnio (ISI) español Escala de Somnolencia Epworth (ESE) español
Reserva Cognitiva	Cuestionario Reserva Cognitiva (CRC)
Ánimo	Escala Cuestionario de Yesavage abreviada (GDS-15) español Escala Hospitalaria de Ansiedad y Depresión (HAD) español

La aplicación de *cuestionarios, escalas e índices* se realiza en la sesión 2 del protocolo de investigación.