



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

DOCTORADO EN CIENCIAS BIOMÉDICAS

Instituto de Fisiología Celular

**Incidencia de demencia en adultos mayores mexicanos
con diabetes mellitus tipo 2 en población urbana y rural**

Tesis que para optar por el grado de doctorado en ciencias

Presenta:

Rosa María Salinas Contreras

Directora de tesis:

**Dra. Marcia Hiriart Urdanivia
Instituto de Fisiología Celular**

Asesores de Tesis:

**Dra. Ana Luisa Sosa Ortiz
M en C. Gilberto Isaac Acosta Castillo
Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía**

Comité tutor:

**Dra. Lourdes Massieu Trigo
Instituto de Fisiología Celular
Dra. Gloria Benítez King
Instituto Nacional de Psiquiatría**

Ciudad Universitaria, Cd. Mx. Diciembre 2017



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

Agradecimientos académicos

Esta tesis se realizó en cumplimiento para obtener el grado de Doctorado en Ciencias Biomédicas de Rosa María Salinas Contreras en la Universidad Nacional Autónoma de México con apoyo de CONACyT que otorgó una beca con el número 348531.

Agradezco a la Doctora Ana Luisa Sosa Ortiz, jefa del Laboratorio de demencias del Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía por las facilidades otorgadas para el desarrollo de este proyecto, por la asesoría académica, metodológica y clínica, así como por autorizarme trabajar con la base de datos del GID 10/66 de México. Agradezco al M en C Isaac Acosta por la asesoría metodológica y académica.

A la Dra. Marcia Hiriart Urdanivia de la división de Neurociencias del Instituto de Fisiología Celular en la Universidad Nacional Autónoma de México por todo su apoyo y enseñanzas, a la Dra. Myrian Velasco Torres y la bióloga Carmen Sánchez Soto por sus enseñanzas.

Dedicatoria

A mi familia, en especial a mis papás, David, Sol, Susan y Alin por su apoyo incondicional, son definitivamente mi motor.

Agradezco y dedico este trabajo a la primera persona que confió en mi y me alento a iniciar esta aventura, gracias Dr. Raúl Mena.

Dra. Marcia Hiriart y Dra. Ana Luisa Sosa mil gracias por creer en mi, por sus enseñanzas y apoyo.

Isaac Acosta sin tus enseñanzas no habría podido finalizar esta importante etapa.

A mis compañeros del laboratorio de demencias y del laboratorio de Fisiología Celular por hacer el trabajo divertido. Gracias Gaby, Mariani, Neivys, Carmen y Myrian por brindarme no sólo sus conocimientos si no también su amistad.

INDICE

Índice de tablas.....	8
Índice de figuras.....	9
Índice de tablas de resultados.....	9
Abreviaturas.....	10
Resumen.....	13
Summary.....	14
I. Marco teórico.....	15
1.1 Envejecimiento poblacional.....	15
1.1.1 Transición epidemiológica y dependencia.....	16
1.2 Diabetes.....	18
1.2.1 Características fisiopatológicas de la diabetes mellitus tipo 2 (DMT2).....	18
1.2.2 Historia natural de la enfermedad.....	21
1.2.3 Factores genéticos y epigenéticos.....	22
1.2.4 Epidemiología de la diabetes a nivel mundial.....	22
1.2.5 Epidemiología de la diabetes en México.....	25
1.2.6 Costos económicos de la diabetes.....	26
1.3 Demencia.....	27
1.3.1 Definición demencia.....	27
1.3.2 Subtipos de demencia y neuropatología.....	27
Enfermedad de Alzheimer (EA).....	28
Demencia vascular.....	29
Demencia por cuerpos de Lewy.....	30
Demencia frontotemporal.....	30
1.3.3 Línea de tiempo de progresión de la enfermedad.....	30
1.3.4 Deterioro cognitivo leve (DCL).....	32
1.3.5 Epidemiología de las demencias.....	33

1.3.6	Costos económicos de la demencia.....	33
1.3.7	Factores de riesgo y factores protectores de la demencia.....	35
	Factores de riesgo en la línea de vida.....	36
	Factores de riesgo de la etapa temprana de la vida.....	37
	Factores psicológicos.....	37
	Estilo de vida.....	38
	Dieta.....	40
	Factores de riesgo cardiovascular.....	41
II.	Antecedentes.....	44
2.1	Vínculo molecular entre diabetes y demencia.....	44
2.1.1	Transporte de glucosa en el sistema nervioso central.....	45
2.1.2	Insulina en el sistema nervioso central.....	47
2.1.3	Señalización de insulina.....	48
2.1.4	Glucógeno sintasa quinasa 3 β (GSK-3 β).....	51
2.1.5	Mediación del metabolismo	51
2.1.6	GSK-3 β en la patogénesis de la Enfermedad de Alzheimer	52
2.1.7	Enzima degradante de insulina (EDI).....	54
2.1.8	Alteraciones vasculares en DMT2 y EA.....	56
2.1.9	Vía de la proteína cinasa C.....	58
2.1.10	Especies reactivas de oxígeno.....	58
2.1.11	Óxido nítrico	58
2.1.12	Productos finales de glicación avanzada	59
2.2	Diabetes mellitus tipo 3.....	60
2.3	Evidencia epidemiológica diabetes-demencia.....	60
2.4	Impacto de la DMT2 en la función cognitiva.....	62
2.6	Medicación antidiabética como tratamiento del DCL y demencia.....	67
2.7	Grupo de Investigación en Demencias 10/66.....	68

III. Planteamiento del problema.....	69
IV. Pregunta de investigación.....	70
V. Justificación	70
VI. Objetivos.....	70
General.....	70
Específicos.....	70
VII. Hipótesis.....	71
VIII. Métodos.....	72
8.1 Diseño del estudio.....	72
8.2 Población de estudio.....	72
8.3 Evaluaciones.....	72
8.4 Criterios de inclusión.....	73
8.5 Criterios de exclusión.....	73
8.6 Muestra.....	73
8.7 Definición de variables.....	74
8.8 Operacionalización de variables.....	77
IX. Análisis estadístico.....	78
X. Resultados.....	80
10.1 Características sociodemográficas y clínicas de la población acorde a la presencia/ausencia de diabetes.....	80
10.2 Incidencia de demencia	80
10.3 Tasa de incidencia de demencia según el conocimiento previo de diabetes.....	81
10.4 Riesgo de desarrollar demencia en sujetos con DMT2.....	81
10.5 Riesgo de demencia según cifras de glucosa sérica.....	81
10.6 Control glucémico de diabetes y su asociación con la incidencia de demencia.....	82
10.7 Presencia/ausencia de tratamiento hipoglucemiante y su asociación con la incidencia de demencia.....	82
10.8 Flujograma de selección de la muestra.....	84

10.9 Tablas de resultados.....	85
XI. Discusión.....	90
XII. Conclusiones.....	94
XIII. Referencias.....	95
XIV. Anexos.....	108
14.1 Artículo.....	108

Índice de tablas

Tabla 1.1 Mecanismos relacionados con la falla de células β en diabetes mellitus tipo 2.....	20
Tabla 1.2 Prevalencia de diabetes ajustados por edad (año 2015) y proyecciones (año 2040) globales del número de personas con diabetes (20-79 años)	23
Tabla 1.3 Top 10 de países de sujetos con diabetes (20-79 años), 2015 y 2040.....	24
Tabla 1.4 Prevalencias y casos de diabetes 2013 y proyecciones para el 2035 en población mexicana.....	25
Tabla 1.5 Características epidemiológicas de la diabetes en población mexicana.....	25
Tabla 1.6 Características de los principales subtipos de demencia.....	28
Tabla 1.7 Prevalencia y proyecciones de demencia.....	34
Tabla 2.1 Expresión de los transportadores de glucosa en el sistema nervioso central.....	44
Tabla 2.2 Alteraciones en la señalización de insulina en el envejecimiento normal y en la Enfermedad de Alzheimer.....	50
Tabla 2.3 Origen de la disfunción capilar en factores de riesgo vascular.....	57
Tabla 2.4 Hipótesis metabólicas de las consecuencias de la resistencia a la insulina cerebral en la Enfermedad de Alzheimer.....	61
Tabla 2.5 Procesos neuropatológicos que contribuyen a la resistencia a la insulina cerebral en la Enfermedad de Alzheimer.....	62
Tabla 2.6 Estudios poblacionales que exploran la asociación entre diabetes tipo 2 y demencia.....	65

Índice de figuras

Figura 1. Influencia de la dieta en la fisiología de la diabetes mellitus tipo 2.....	19
Figura 2. Cambios en las cifras de glucosa e insulina y función de las células β	21
Figura 3. Línea de progresión y diagnóstico de la demencia.....	31
Figura 4. Factores protectores y de riesgo para demencia en la línea de vida.....	36
Figura 5. Señalización neuronal de insulina (normalidad).....	49
Figura 6. Inhibición y activación de GSK-3.....	52
Figura 7. Hiperinsulinemia y variaciones en el gen de IDE pueden aumentar los niveles de $A\beta$	55
Figura 8. Tasa de incidencia anual de demencia por 1000 años persona de seguimiento.....	87
Figura 9. Relación de glucosa y edad en sujetos con y sin diabetes según demencia incidente.....	89

Tablas de resultados

Flujograma 1. Selección de la muestra.....	84
Tabla 10.1 Características sociodemográficas, clínicas y de salud según la presencia/ausencia de diabetes.....	85
Tabla 10.2 Incidencia de demencia según diagnóstico de diabetes.....	86
Tabla 10.3 Riesgos relativos (RR) con el modelo de regresión de Poisson para explorar el efecto de diabetes mellitus tipo 2 en la incidencia de demencia.....	88
Tabla 10.4. Riesgos relativos (RR) con el modelo de regresión de Poisson para explorar el efecto de los niveles de glucosa en la incidencia de demencia.....	88

Abreviaturas

ADA	American Diabetes Association
ADAM	Familia de las α -desintegrinas y metaloproteasas
ADDTC	The Alzheimer Disease Diagnostic and Treatment Center
ADI	Alzheimer Disease International
AGEBS	Areas geográficas estadísticas básicas
AGEs	Productos finales de glucación avanzada
AIREN	Association Internationale pour la Recherche et l'Enseignement en Neuroscience
AM	Adultos mayores
APOE	Apolipoproteína E
APP	Proteína precursora de β amiloide
A β	Amiloide β
BHE	Barrera hematoencefálica
CDK-5	Proteína cinasa dependiente de ciclina 5
CERAD	The European Consortium to Establish a Registry for Alzheimer's Disease
CMRg	Tasa de metabolismo cerebral de la glucosa
CSI-D	The community screening interview for dementia
CSI-D informant	The community screening interview for dementia cuestionario para el informante
DCL	Deterioro cognitivo leve
DCLa	Deterioro cognitivo leve amnésico
DMT2	Diabetes mellitus tipo 2
DNA	Acido desoxirribonucleico
DSM-IV	Manual diagnóstico y estadístico de los trastornos mentales versión IV
DV	Demencia vascular
E1	Etapas 1
E2	Etapas 2
E3	Etapas 3
E4	Etapas 4
EA	Enfermedad de Alzheimer
ENSA	Encuesta Nacional de Salud
ENSANUT	Encuesta Nacional de Salud y Nutrición
EVC	Enfermedad vascular cerebral
FDG	Fluorodeoxiglucosa
GID 10/66	Grupo de Investigación en Demencias 10/66
GLP-1	Glucagon like peptide-1
GLUT	Proteínas transportadoras de glucosa

GMS	Geriatric Mental State
GSK-3 β	Glucogeno sintasa quinasa 3 β
HDL	Lipoproteínas de alta densidad
HL	Hipotálamo lateral
HPV	Núcleo hipotalámico paraventricular
HR	Hazard radio
HVM	Hipotálamo ventromedial
IC	Intervalo de confianza
ICD-10	Clasificación Internacional de Enfermedades decima versión
IDE	Enzima degradante de insulina
IDF	International Diabetes Federation
IGF-1	Factor de crecimiento parecido a insulina-1
IGF-2	Factor de crecimiento parecido a insulina-2
IGFBP	Proteínas de unión al factor de crecimiento parecido a insulina
IMC	Índice de masa corporal
IQCODE	Informant questionnaire on cognitive decline in the elderly
JNC-VII	Seventh Report of the Joint National Commite on Prevention, Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Presure
KDa	Kilodaltones
LCR	Líquido cefalorraquídeo
LDL	Lipoproteínas de baja densidad
MAPK	Protein cinasas activadas por mitogeno
MAPs	Proteínas asociadas a microtúbulos
MicroRNAs	Micro acido ribonucleico
MODY	Maturity-Onset Diabetes of the Young
mTOR	Mammalian target of rapamycin
NAC	Norteamérica y el caribe
NADPH	Oxidasa de nicotinamida adenina dinucleotido fosfato
NCEP-ATP III	Third Report of the National Cholesterol Education Program
NEP	Neprilisina
NF-k β	Factor nuclear potenciador de las cadenas ligeras Kappa de las células β activadas
NINCDS- ADRDA	National Institute of Neurological and Communicative Disorders and Stroke and the Alzheimer's Disease an Related Disorders Association
NO	Óxido nítrico
OMS	Organización Mundial de la Salud
OR	Odds ratio
PCR	Reacción en cadena de polimerasa
PET	Tomografía por emisión de positrones

PI3-K	Fosfatidil inositol 3 cinasa
PKA	Proteína cinasa A
PKC	Proteína cinasa C
PK β	Proteína cinasa β
RAGE	Receptor de los productos finales de glicación avanzada
RI	Receptor de insulina
ROS	Especies reactivas de oxígeno
RP	Razones de prevalencia
RR	Relative risk
Ser 9	Serina 9
SNC	Sistema nervioso central
Thr 216	Treonina 216
Thr 231	Treonina 231
VEGF	Factor de crecimiento vascular endotelial
VLDL	Lipoproteínas de muy baja densidad

Resumen

Introducción: La prevalencia de diabetes mellitus tipo 2 (DM2) y demencia, se incrementa en relación directa con la edad y ambas se encuentran entre las principales causas de discapacidad por lo que en diferentes estudios se ha explorado su asociación. Sin embargo, la evidencia sobre la relación entre ambas aún no es concluyente.

Objetivo: Estudiar el riesgo de demencia incidente en adultos mayores mexicanos con diabetes mellitus tipo 2 a tres años de seguimiento.

Métodos: Se realizó un análisis de 1,193 sujetos de 65 años y más, seguidos durante tres años dentro de los protocolos del Grupo de Investigación en Demencias 10/66 en México. El diagnóstico de diabetes se realizó según los criterios de la American Diabetes Association (ADA), el diagnóstico de demencia se definió con base en los criterios del Manual Diagnóstico y Estadístico de los Trastornos Mentales versión IV (DSM IV) y/o del algoritmo diagnóstico desarrollado por el grupo 10/66. Se estimó la incidencia anual de demencias en sujetos con diagnóstico de diabetes en la evaluación basal. Se analizó la relación de la diabetes con la demencia incidente mediante la estimación de razones de prevalencias (RP) ajustando modelos multivariados con variables sociodemográficas y clínicas de interés. Se exploró también el riesgo para demencia incidente según glucemia, control glucémico y tipo de tratamiento para la diabetes.

Resultados: A tres años de seguimiento, los sujetos con DM 2 tuvieron casi el doble de riesgo de desarrollar alguna demencia (RP 1.9; intervalo al 95% de confianza 1.3-2.6) en comparación con los sujetos sin diabetes. Las cifras de glucosa altas se asociaron con el riesgo de desarrollar demencia; sin embargo, el descontrol glucémico y la ausencia de tratamiento en los sujetos diabéticos no se asociaron con el riesgo de demencia. La incidencia de demencia fue mayor en sujetos diabéticos que desconocen tener la enfermedad.

Conclusión: Es importante realizar el monitoreo de la cognición en adultos mayores con diabetes mellitus tipo 2, para evitar o intentar retrasar la presencia de alteraciones cognitivas y/o demencia en estos sujetos.

Palabras clave: Diabetes tipo 2, demencia, factores de riesgo.

Summary

Introduction: Prevalence of type2 diabetes mellitus (DM2) and dementia, increases in direct relation with age and both are among the main causes of disability, therefore their association has been explored in different studies. However, the evidence of the possible relationship between them is still unclear.

Objective: Study the risk of incident dementia in Mexican elderly patients with type 2 diabetes mellitus at three years of follow-up.

Methods: We made an analysis of 1,193 subjects aged 65 years or older; they were following for three years within the protocols of the Dementia Research Group 10/66 (DRG 10/66) of Mexico. The diagnosis of diabetes was made according to the American Diabetes Association criteria; the diagnosis of dementia was defined based on the DSM IV criteria and / or the diagnostic algorithm dementia developed by the DRG 10/66. Annual incidence of dementia was estimated in subjects diagnosed with diabetes in the baseline assessment. The relationship between diabetes and incident dementia was analysed by estimating prevalence ratios (PR), it was adjusting by multivariate models with sociodemographic and clinical variables of interest. Also, we explored the risk for incident dementia according to glucose levels, glycaemic control and type of treatment for diabetes.

Results: At three years of follow-up, subjects with DM 2 have almost double the risk of developing some dementia (RP 1.9, 95%; confidence interval 1.3-2.6) compared with subjects without diabetes. The high glucose levels were associated with the risk of developing dementia, however, the glycaemic uncontrol and the absence of treatment in diabetic subjects were not associated with the risk of dementia. The incidence of dementia was higher in diabetic subjects who do not known about having the disease.

Conclusion: It is important to implement early evaluation and monitoring cognitive performance in elders with type 2 diabetes mellitus, in order to avoid or try to delay the presence of cognitive impairment and / or dementia in these subjects.

Key words: Type 2 diabetes, dementia, risk factors.

I. Marco Teórico

1.1 Envejecimiento poblacional

Alrededor del mundo la población ha experimentado un aumento de la longevidad, mientras que para el periodo 1950-1955 la expectativa de vida al nacimiento en regiones desarrolladas era de 66 años y en regiones menos desarrolladas entre los 42 años. Para el 2010-2015 esta estimación era de 78 y 67 años respectivamente (UN 2012).

Aunque el envejecimiento poblacional es mayor en las regiones desarrolladas, las menos desarrolladas están envejeciendo más rápido, presentando una transición demográfica en un periodo de tiempo más corto. Este incremento en la expectativa de vida ha traído como consecuencia el aumento de la población de 60 años y más a nivel mundial (UN 2012).

La “Alzheimer’s Disease International” (ADI) reportó que en el año 2015 había 895.2 millones de personas de 60 años o más a nivel mundial (ADI 2015) y se proyecta que para el año 2050 este número alcance más de dos billones (UN 2013b).

El envejecimiento poblacional se ha visto favorecido, además del aumento en la longevidad, por el decremento en las tasas de fertilidad, ambos fenómenos se asocian con el desarrollo económico y social de los países, es por esto que las regiones más desarrolladas fueron las primeras en entrar en esta transición demográfica. Por lo que hasta ahora, Europa tiene el mayor porcentaje de población de 60 años o más (23%) mientras que algunas partes de África recientemente han iniciado la transición demográfica (UN 2014). Se proyecta que para el año 2050 el porcentaje de adultos mayores en Europa alcanzará el 34%, seguido de Norteamérica (27%), Latinoamérica y el Caribe (25%), Asia (24%) y Oceanía (23%) (UN 2014).

A nivel global, las mujeres viven más que los hombres por aproximadamente 4.5 años por lo que en la población envejecida predomina el género femenino, a los 60 años, los hombres tienen una esperanza de vida de entre 18 y 21 años, la de las mujeres va de entre 20 y 25 años (UN 2013b). Las estimaciones por sexo indican que en el año 2013 el porcentaje de mujeres mayores de 65 años alcanzaba el 8.9% a nivel mundial. Se estima que para el 2030 éste aumentará a 12.7% y continuará creciendo hasta llegar a 17.1% en el

año 2050. En el caso de los hombres, el porcentaje en 2013 era de 7.0%, alcanzará el 10.4 % para el 2030 y se prevé para el 2050 un 14.1% (UN 2013a).

En el continente americano, se estima que para el año 2050 el 23% de la población adulta de 60 años o más se concentrará en América central, 14% más de lo reportado para el año 2012. En números absolutos, estimaciones de las Naciones Unidas indican que actualmente en los países de América central residen 14.4 millones de adultos mayores, entre los cuales, México encabeza la lista con 11 millones seguido de Guatemala con 979 mil, El Salvador 610 mil y Honduras 509 mil. Con un menor número de adultos mayores se encuentran Nicaragua con 393 mil y Panamá con 366 mil (UN 2012).

En México, el tamaño de la población de 60 años y más (adultos mayores; AM) en 1930 era inferior al millón de personas, esto es, representaba el 5.3% de la población total. Para el año 2010, se contabilizaron 10.1 millones, lo que representa ya el 9.0% de la población total. Por otro lado, las tasas de crecimiento anual desde la década de los 40 son superiores al 3.0% debido principalmente al descenso de la mortalidad y al incremento en la esperanza de vida (INEGI 2014). Si las tendencias continúan como hasta ahora, se espera que para el año 2018 habrá cerca de 14 millones de AM, de hecho, en la actualidad ya hay más individuos mayores de 60 años que niños menores de 5 años (INEGI 2014).

1.1.1 Transición epidemiológica y dependencia

Algunas estimaciones indican que la población de AM seguirá creciendo, esto traerá consigo el aumento de enfermedades crónico degenerativas asociadas con el envejecimiento, tales como: enfermedades cardiovasculares, cáncer, diabetes, enfermedades respiratorias y muchas otras que además causan discapacidad, entre las más frecuentes están: artritis, pérdida o disminución de las capacidades perceptuales (principalmente visión y audición), depresión y demencias (Sousa et al. 2010).

Las naciones que ya vivieron el aumento en el número de AM, también han experimentado el aumento de los años de vida perdidos debido a las enfermedades relacionadas con discapacidad, por lo que el futuro demandará intervenciones que traten y prevengan enfermedades asociadas al envejecimiento. Los sistemas de salud deberán adaptarse en consecuencia a las nuevas necesidades de salud (UN 2014). Dado que la prevalencia de las

enfermedades crónico-degenerativas, incluyendo a la demencia, está en aumento, esto representará un reto particular pues comprometen a la funcionalidad, generan discapacidad y conducen a la dependencia (Manrique-Espinoza et al. 2013).

Las alteraciones en la salud mental son responsables del 3% de los años de vida perdidos por discapacidad de entre las enfermedades no transmisibles, entre éstas, la demencia es la primera causa de discapacidad en los AM. La esperanza de vida actualmente en México es de 76 años para la población en general, para AM es de 22 años, sin embargo, la esperanza de vida saludable es de 65 años. Esto significa que durante 10 años (de la esperanza de vida general) se experimentan condiciones enfermedad y/o dependencia (Manrique-Espinoza et al. 2013).

El envejecimiento es un proceso gradual e irreversible y aunque es un proceso biológico, se puede complicar con la aparición de discapacidad, esto hace a los AM un grupo poblacional vulnerable (INEGI 2014). De modo que, la lucha en contra de las enfermedades crónico degenerativas comprende no solo la atención sanitaria si no también la promoción de la salud y la adopción de prácticas de vida saludables a lo largo de la vida y no solo en las etapas tardías (WHO 2012).

Se pronostica que para el año 2050 la cantidad de adultos mayores que no puedan valerse por sí mismos se cuadruplicará en los países en desarrollo. En México, la población de 60 años y más con alguna limitación en su funcionalidad creció de 745 mil casos (10.7%) en el año 2000 a 2.8 millones en el 2010 (26.3%) (INEGI 2014).

1.2 Diabetes

La diabetes mellitus es un trastorno metabólico caracterizado por hiperglucemia crónica con alteraciones en el metabolismo de los carbohidratos, lípidos y proteínas, resultado de los defectos en la secreción de insulina, acción de la insulina o ambas (ADA 2013).

Existen diferentes tipos de diabetes, pero podríamos englobar de manera general tres tipos principales basándonos en su etiología: 1) Diabetes mellitus tipo 1 causada por una reacción autoinmune que ataca a las células beta del páncreas y que como consecuencia provoca poca producción de insulina por lo que las personas con diabetes tipo 1 son dependientes de insulina (WHO 2003). 2) Diabetes mellitus tipo 2 (DMT2) donde el cuerpo es capaz de producir insulina, pero ésta es insuficiente o el cuerpo es incapaz de responder a su efecto llevando al aumento de la glucosa sanguínea (WHO 2016, IDF 2013).

3) Una tercera categoría “otros tipos específicos de diabetes” incluyen diabetes causada por un defecto subyacente concreto e identificado, tales como defectos genéticos o enfermedad del páncreas exocrino (WHO 2016). Estos representan un número reducido de casos.

De entre los diferentes tipos, la DMT2 es la más común, representa aproximadamente el 90% de los casos a nivel mundial, a pesar de que es más frecuente en adultos, actualmente los casos de DMT2 en niños va en aumento.

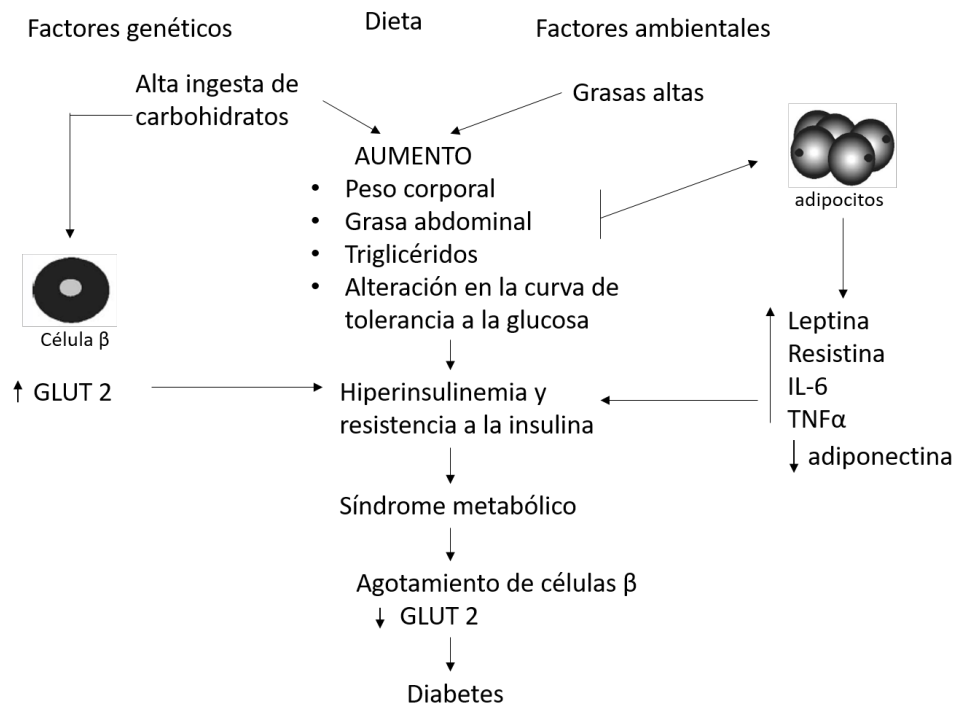
En el presente trabajo nos enfocaremos al estudio de la DMT2 dada la alta prevalencia de la enfermedad en nuestro país. Las características clínicas y fisiopatológicas de la enfermedad se mencionarán a lo largo de este escrito.

1.2.1 Características fisiopatológicas de la diabetes mellitus tipo 2

La DMT2 es una enfermedad metabólica compleja. Aún no se comprenden bien las alteraciones metabólicas iniciales, pero se sabe que el aumento en el consumo de alimentos sumado a la baja actividad física lleva al aumento del peso corporal y obesidad, como consecuencia hay un aumento tanto en los lípidos circulantes como en las citocinas liberadas por el tejido adiposo que da origen a la inflamación crónica. Además, se potencia la secreción de insulina, llevando a resistencia a la insulina. Con la influencia genética y de

otros factores ambientales, después de un largo periodo de hiperactividad la célula beta termina con agotarse y aparece la DM2 (Figura 1) (Larqué 2011, Hiriart 2014).

Figura 1. Influencia de la dieta en la fisiopatología de la diabetes tipo 2



Modificada de: Early endocrine and molecular changes in metabolic síndrome models, Larqué et al 2011.

Las dos principales anomalías patológicas en la DM2 son: 1) la resistencia a la insulina y 2) la alteración en la función de células β pancreáticas (Halban et al. 2014).

1) La resistencia a la insulina ocasiona menor captación de glucosa por los tejidos, la reducción en la síntesis de glucógeno por los tejidos periféricos además de la supresión defectuosa de la producción hepática de glucosa, tanto en el ayuno como en estados postprandiales. Además, hay una resistencia a la acción antilipolítica de la insulina que favorece el rompimiento de los triacilglicéridos en el tejido adiposo y la generación de ácidos grasos libres, los cuales inhiben el transporte de glucosa, el metabolismo en el sistema músculo esquelético, estimulan la gluconeogénesis hepática e interfieren con la señalización del receptor de insulina (Vega-Monroy and Fernández-Mejía 2010).

2) En la alteración de las células β pancreáticas, éstas no logran secretar suficiente insulina para responder a la demanda ocasionada por la resistencia a la insulina., debido a la disfunción secretora adquirida de la célula β y/o a una disminución en su población (Vega-Monroy and Fernández-Mejia 2010).

Mientras la célula β responde de manera inicial activando vías para mejorar la respuesta secretora de insulina, eventualmente inician otras vías patológicas que de manera sinérgica promueven la disfunción celular, agotamiento de las mismas y/o muerte (Halban et al. 2014) (Tabla 1.1).

Tabla 1.1 Mecanismos relacionados con la falla de las células β en DMT2	
Agotamiento de las células β	Las células pancreáticas secretan insulina en respuesta a glucosa, cuando estas son sobreestimuladas de forma crónica secretan más insulina (hiperinsulinemia) por algún tiempo, sin embargo, llega un momento en que su secreción disminuye y son incapaces de mantener niveles normales de glucosa.
Disminución de canales de calcio tipo L	Los canales de calcio tienen un rol importante en la secreción de insulina, los tipo L tienen mayor conductancia, estudios en ratas con síndrome metabólico muestran menos corrientes de estos canales y por consiguiente menor secreción de insulina
Estrés del retículo endoplásmico	El exceso en la ingesta de calorías y el aumento de peso corporal requiere el aumento en la biosíntesis y secreción de insulina, a medida que esta condición se hace crónica, la demanda en la biosíntesis puede eventualmente sobrecargar la capacidad de plegamiento de proteínas del RE.
Placas amiloideas	La hiperglucemia e hiperlipidemia originan sobreproducción de polipéptido amiloide de islotes que inducen la liberación de interleucina 1- β que recluta macrófagos e induce inflamación local
Integridad/organización de los islotes	Se altera frecuentemente en la DMT2 alterando la comunicación célula-célula contribuyendo a una pobre regulación en la secreción de insulina y glucagón, la pérdida en la integridad del islote también puede disminuir la respuesta a incretinas
Estrés metabólico y oxidativo	Originado principalmente por la obesidad y la excesiva carga nutricional, lleva al daño a las células β asociado a lipotoxicidad, glucolipotoxicidad e incremento de especies reactivas de oxígeno
Información resumida de (Muio and Newgard 2008, Navarro-Tableros 2007 y Velazco 2012)	

1.2.2 Historia natural de la enfermedad

Antes de la aparición de la DMT2, suele presentarse una fase de prediabetes, que se caracteriza por resistencia a la insulina e hiperinsulinemia, sin embargo, los niveles de glucosa se encuentran dentro de límites normales o aumentan ligeramente, como resultado de la baja respuesta de las células β a las concentraciones de glucosa, así como a la capacidad de respuesta secretora máxima (Garber et al. 2016).

La respuesta del hígado a la insulina también está disminuida (lo que suprimiría la producción de glucosa por gluconeogénesis y liberación de glucosa por glucogenólisis), también hay resistencia a la insulina por parte del músculo (para estimular la ingesta de glucosa).

La DMT2 surge cuando las células β no logran secretar suficiente insulina para responder a la demanda ocasionada por la resistencia a la insulina y es en esta etapa cuando se hace aparente la hiperglucemia en ayuno y en el estado postprandial (Ismail-Beigi 2012) (Figura 2).

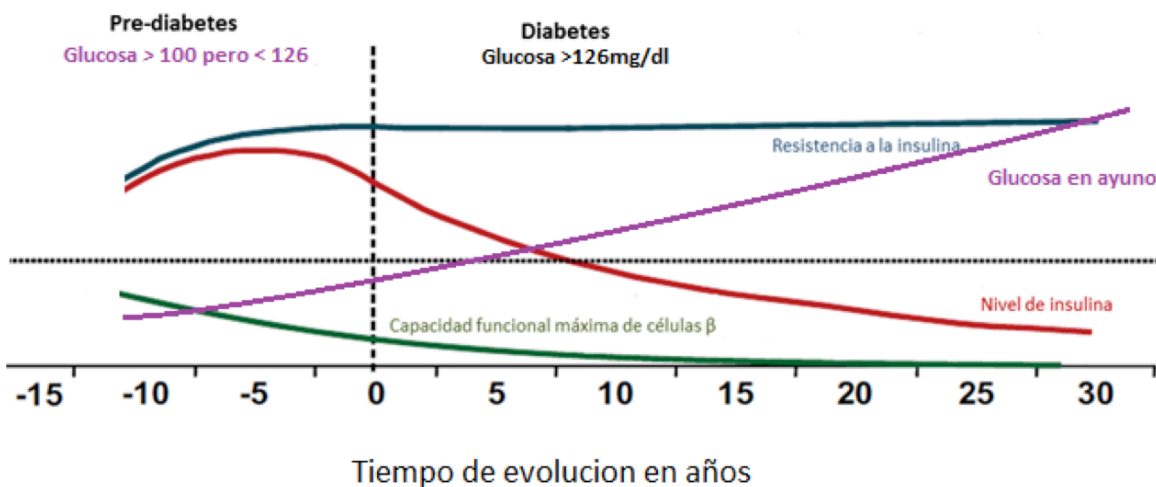


Figura 2. Cambios en las cifras de glucosa e insulina y función de las células beta. En el estado prediabético la glucosa alcanza los 100mg/dl sin rebasar los 126 mg/dl, hay hiperinsulinemia dado que la capacidad funcional máxima de las células beta va disminuyendo. En la diabetes las cifras de glucosa se disparan a la vez que la capacidad funcional de las células beta y la insulina disminuyen.

1.2.3 Factores genéticos y epigenéticos

Existe fuerte evidencia del componente genético que contribuye al riesgo de desarrollar diabetes, formas monogénicas como por ejemplo la diabetes tipo MODY (Maturity-Onset Diabetes of the Young) ha aportado modelos para comprender los mecanismos adyacentes a los defectos en la secreción de insulina, sin embargo, estas variantes de la enfermedad solo explican un pequeño porcentaje del riesgo genético total y es evidente que otros factores influyen la expresión de genes que contribuyen a la enfermedad, específicamente mecanismos epigenéticos y microRNAs (Halban et al. 2014).

Los mecanismos epigenéticos hacen referencia a los cambios funcionales del genoma que no se relacionan a ninguna alteración en la secuencia del nucleótido (metilación del DNA y modificación de histonas) y que pueden estar activos tanto en la vida fetal, posnatal y adulta e impactan el nivel de expresión de genes, en este caso, genes relacionados a la DMT2 (Milagro and Martínez 2013).

El epigenoma puede ser dinámico y cambiar por la sola exposición al ambiente, estas modificaciones podrían ser estables e inherentes, haciendo a la epigenética un mecanismo patológico importante (Milagro and Martínez 2013).

Estresores ambientales y genéticos modulan la expresión de miRNA específicos que son cruciales para el desarrollo y adecuada función de las células β pancreáticas.

Durante las dos últimas décadas se han realizado considerables esfuerzos con el objetivo de identificar más genes responsables de otras formas poligénicas comunes de la DMT2. Sin embargo, estas investigaciones siguen en desarrollo (Halban et al. 2014).

1.2.4 Epidemiología de la diabetes a nivel mundial

En la actualidad, la diabetes representa una epidemia mundial relacionada con el aumento del sobrepeso, obesidad y la inactividad física. La Organización Mundial de la Salud (OMS) reporta que en el mundo hay 347 millones de personas con diabetes (WHO 2016), cifras muy parecidas a las estimaciones del último reporte de la Federación Internacional de Diabetes (IDF; International Diabetes Federation) del año 2015 el cual reporta que 415 millones de adultos (20-79 años) tienen diabetes y 318 millones tienen alteraciones en la

tolerancia a la glucosa. Así mismo, se proyecta que las cifras de diabetes para el año 2040 alcance los 642 millones (IDF 2015).

Las cifras de sujetos diabéticos han ascendido a más de 100 millones si las comparamos con la reportadas por la IDF 2013 donde se reportaba que el 8.3% de los adultos tenían diabetes (382 millones), y se esperaba que esta cifra aumentará a 592 millones de casos para el año 2035 (IDF 2013).

La IDF reporta una prevalencia global de diabetes en sujetos de entre 65-79 años de 94.2 millones y proyectan que para el año 2040 esta cifra alcanzará los 200 millones (IDF 2015), la importancia de la diabetes mellitus en este rango de edad radica en que los adultos mayores tienen un mayor riesgo de presentar complicaciones relacionadas con la diabetes y aumento de la comorbilidad (WHO 2016).

El 80.0 % de la gente con diabetes reside en países de bajo y mediano ingreso, no obstante que se ha reportado que la prevalencia de diabetes en adultos mayores es baja comparada con las de alto ingreso económico, este puede ser el resultado de la alta mortalidad de gente con diabetes en estos países. Aunque hay que considerar que cada estimación se basa en los últimos datos reportados por cada región (Guariguata et al. 2014).

La diferencia en cuanto al género es mínima, hay aproximadamente 198 millones de hombres con diabetes comparado con 184 millones de mujeres (hay 14 millones más hombres que mujeres con diabetes). En cuanto a distribución, hay más gente con diabetes viviendo en el área urbana (246 millones) que en la rural (136 millones) (WHO 2014).

En los reportes de la IDF, México forma parte de los países que integran Norte América y el Caribe (NAC). Esta región ha sido ampliamente estudiada dado que la prevalencia de diabetes ha permanecido constantemente alta. (Tabla 1.2) (IDF 2013, 2015).

Tabla 1.2. Prevalencia de diabetes ajustadas por edad (año 2015) y proyecciones (año 2040) globales del número de personas con diabetes (20-79 años)		
<i>Región</i>	<i>2015 (%)</i>	<i>2040(%)</i>
Norte América y el caribe	11.5	12.0
Medio este y norte de África	10.7	11.1
Sur y centro América	9.6	9.7

Occidente del pacifico	8.8	9.0
Sur y Este de Asia	8.8%	9.1
Europa	7.3	7.6
África	3.8	4.2
Tomado y traducido de: Diabetes Atlas 7th ed. Brussels, Belgium, IDF, 2015		

Cabe destacar que los tres países que componen la región de NAC, Estados Unidos, México y Canadá se encuentran entre los 10 países con mayor prevalencia de diabetes entre 20-79 años a nivel mundial (Tabla 1.3) (IDF 2013).

Es importante señalar que los datos de prevalencias en Estados Unidos, México y Canadá se basan en encuestas nacionales representativas, mientras que, para otros países de América, como la región del Caribe, se basan en un pequeño número de estudios regionales, por lo que es importante considerar esta limitante metodológica (IDF 2013).

Tabla 1.3. Top 10 de países de sujetos con diabetes (20-79 años), 2015 y 2040			
<i>País</i>	<i>2015 (millones)</i>	<i>País</i>	<i>2040 (millones)</i>
1. China	109.6	1. China	150.7
2. India	69.2	2. India	123.5
3. Estados Unidos	29.3	3. Estados Unidos	35.1
4. Brasil	14.3	4. Brasil	23.3
5. Federación Rusa	12.1	5. México	20.6
6. México	11.5	6. Indonesia	16.2
7. Indonesia	10.0	7. Egipto	15.1
8. Egipto	7.8	8. Pakistán	14.4
9. Japón	7.2	9. Bangladesh	13.6
10. Bangladesh	7.1	10. Federación Rusa	12.4
Tomado y traducido de: Diabetes Atlas 7th ed. Brussels, Belgium, International Diabetes Federation, 2015 (IDF 2015)			

1.2.5 Epidemiología de la diabetes en México

La prevalencia de diabetes ajustada a la población nacional asciende a 11.8% y se prevé que para el 2035 esta cifra aumente a 15.2% (Tabla 1.4) (Guariguata et al. 2014), esto sin considerar aquellos sujetos que son diabéticos que no han sido diagnosticados (Yisahak et al. 2014, Aschner et al. 2014).

Tabla 1.4. Prevalencias y casos de diabetes 2013 y proyecciones para el 2035 en población mexicana					
Prevalencia ajustada a la población nacional (%)		Prevalencia ajustada a la población mundial (%)		Casos de diabetes (20-79 años) en 1000s	
2013	2035	2013	2035	2013	2035
11.8	15.2	12.6	12.6	8,723.42	15,684
Cifras tomadas de: Guariguata L, Global estimates of diabetes prevalence for 2013 and projections for 2035. (Guariguata et al. 2014)					

Con base en el 6º atlas de diabetes de la IFD sabemos que, en México, las mujeres superan en cifras a los hombres con diabetes, la mayoría de las personas con diabetes residen en áreas urbanas y desde el año 2000, esta enfermedad ha sido la primera causa de muerte en hombres y mujeres (14% del total de muertes) (Tabla 1.5) (Aschner et al. 2014).

Tabla 1.5. Características epidemiológicas de la diabetes en población mexicana	
Población adulta (20-79 años) en miles	74,134.43
Casos de diabetes (20-79 años) en miles	8,723.42 Hombres 3,764.03 Mujeres 4,959.38
Casos de diabetes por lugar de residencia en miles	Rural 1,791.80 Urbano 6,931.61
Prevalencia nacional de diabetes (%)	11.77
Muertes relacionadas con diabetes (20-79 años)	70,281
Gasto medio de diabetes por persona (USD)	834
Número de personas con diabetes no diagnosticada (20-79 años) en miles	2,180.85
Cifras tomadas de: Diabetes Atlas 6ª edición. (IDF 2013)	

La prevalencia de diabetes por diagnóstico médico previo en México de acuerdo a los datos de la ENSA 2000 (Encuesta Nacional de Salud) fue de 4.6% (2.1 millones), en la ENSANUT 2006 (Encuesta Nacional de Salud y Nutrición) fue de 7.3% (3.7 millones) y en la última ENSANUT en el 2012 las cifras aumentaron a 9.2% (6.4 millones). Esto refleja el incremento ininterrumpido de diabetes en el país en los últimos años, y se prevé que continúe con ese mismo curso en los próximos años (Jimenez-Corona et al. 2013).

El mayor número de sujetos diabéticos se encuentra en el grupo de edad de entre 49-59 años (Aschner et al. 2014), sin embargo, a partir de la ENSANUT 2006 se observa también un aumento en el grupo de entre 40-49 años (Jimenez-Corona et al. 2013).

1.2.6 Costos económicos de la diabetes

La carga económica de la diabetes alrededor del mundo va en aumento, en el año 2013 se destinaron a diabetes 548 billones de dólares del gasto mundial en salud (11%), de estos, 263 billones fueron para la atención de personas de entre 20-79 años en la región del NAC (IDF 2013). En México la media del gasto económico es de 834 dólares por persona diabética al año, el 52 % de este gasto corre a cargo de la familia o del propio individuo que la padece (Yisahak et al. 2014).

Dado que la DMT2 puede permanecer mucho tiempo sin ser diagnosticada muchas personas permanecen inconscientes de la enfermedad, durante este tiempo el cuerpo sufre daños y complicaciones propias de la DMT2, por lo tanto, los costos directos de la diabetes incluyen consultas, medicamentos, hospitalizaciones y tratamiento de las complicaciones. Los costos indirectos, por su parte, están relacionados además con pérdida de la productividad, ausentismo laboral y años de vida perdidos (Yisahak et al. 2014, IDF 2013).

La diabetes es responsable de complicaciones macrovasculares (enfermedad cardiovascular) y microvasculares (retinopatía, nefropatía y neuropatía). La presencia de complicaciones o comorbilidad asociada, aumenta el riesgo de presentar dependencia funcional de severa a moderada en actividades básicas y dependencia severa en actividades instrumentales (Barrantes-Monge et al. 2007).

Respecto a la mortalidad, la diabetes provocó 5.1 millones de muertes en 2013, esto es; cada 6 segundos una persona muere de diabetes, el 38% son sujetos menores de 60 años en países de NAC, esta es la región que gasta más en atención y cuidado de la diabetes que ninguna otra (Yisahak et al. 2014) (IDF 2013).

1.3 Demencia

1.3.1 Definición de demencia

Las demencias son síndromes causados por un grupo de enfermedades que afectan de manera progresiva a la memoria, el comportamiento, pensamiento y la capacidad para realizar actividades de la vida diaria (ADI 2014).

Se presentan como síndromes neuropsiquiátricos adquiridos que cursan en su mayoría con cambios conductuales, de la personalidad, sueño, alimentación, actividad motora, así como la presentación de síntomas psicóticos y afectivos. Los sujetos con demencia presentan un deterioro con respecto a su desempeño previo, tanto a nivel cognitivo (orientación, memoria, lenguaje, pensamiento, calculo, juicio, abstracción etc.) como funcional (actividades complejas o instrumentales, básicas o de autocuidado), los cuales desencadenan en discapacidad y dependencia (Longoria et al. 2016).

Las demencias son la principal causa de dependencia y discapacidad en los AM, afectan principalmente a este grupo de edad, aunque del 2-10% de todos los casos podría iniciar antes de los 65 años. Las demencias representan el 11.9% del total de los años vividos con discapacidad en AM (WHO 2008).

Es importante recalcar que la demencia no es parte del envejecimiento normal, y que en la actualidad las personas con demencia pueden llegar a vivir muchos años después del inicio de los síntomas y que con una atención adecuada muchos podrían tener una buena calidad de vida (ADI 2012).

1.3.2 Subtipos de demencia y neuropatología

Existen más de 100 tipos de demencia, la Enfermedad de Alzheimer (EA) es el tipo más común (responsable de entre el 60-80% de los casos de demencia) otros tipos también

frecuentes son: la demencia vascular, la demencia frontotemporal y la de cuerpos de Lewy (Tabla 1.6) (ADI 2014, AA 2015).

Enfermedad de Alzheimer(EA): Podemos hacer la distinción de dos tipos diferentes de esta enfermedad con base en su origen y patrón de presentación: 1) Cuando es autosómico dominante, se trata de una EA familiar, la cual suele ser de inicio temprano y tiene un origen genético, asociado a la mutación de tres genes: el de proteína precursora de β amiloide ($A\beta$ PP), a la presenilina 1 y a la presenilina 2. La EA familiar representa la minoría de casos. 2) La EA esporádica, suele presentarse más tardíamente, representa a la gran mayoría de los casos y su etiología es desconocida, pero se reportan diferentes factores de riesgo (AA 2015). La EA presenta dos principales características patológicas principales; las placas seniles y las marañas neurofibrilares. Las placas seniles están compuestas de depósitos de proteína amiloide beta ($A\beta$), llamadas placas amiloideas, las marañas neurofibrilares están formadas de proteína *tau* hiperfosforilada (ADI 2014).

Además de estas alteraciones proteínicas, los cerebros de los sujetos con EA presentan inflamación, estrés oxidativo y muerte neuronal. Todos estos cambios patológicos se asocian con la pérdida progresiva de neuronas, de las sinapsis, atrofia cerebral y dilatación de ventrículos laterales por pérdida de volumen cerebral (ADI 2014).

Tabla 1.6. Características de los principales subtipos de demencia			
<i>Subtipo de demencia</i>	<i>Síntomas tempranos característicos</i>	<i>Neuropatología</i>	<i>Proporción aproximada de casos de demencia</i>
Enfermedad de Alzheimer (EA)*	Alteraciones de la memoria, apatía y depresión de inicio gradual	Placas amiloideas corticales y marañas neurofibrilares	50-75%
Demencia vascular (DV)*	Similar a EA, pero menos afectación en la memoria y fluctuaciones del humor, fragilidad física y de inicio escalonado	Enfermedad cerebrovascular, infartos únicos en regiones críticas o enfermedad multi-infarto difusa	20-30%
Demencia por	Marcada fluctuación en	Cuerpos de Lewy	<5%

cuerpos de Lewy	las habilidades cognitivas, alucinaciones visuales, parkinsonismo (temblor y rigidez)	corticales (alfa-sinucleína)	
Demencia frontotemporal	Cambios en la personalidad, cambios en el humor, desinhibición y dificultad en el lenguaje	Hay una única patología- daño limitado a lóbulo frontal y temporal	5-10%
*Estudios pos-mortem sugieren que mucha gente con demencia tiene Demencia Mixta, es decir, patología de Enfermedad de Alzheimer y de demencia vascular.			
Tomado y traducido de: World Alzheimer Report 2014 Dementia and risk reduction an analysis of protective and modifiable factors.			

En la EA existe daño cerebral secundario a isquemia, la cual puede ser causada por los depósitos de amiloide en los vasos sanguíneos (angiopatía amiloide cerebral), aterosclerosis cerebral y enfermedad de pequeño vaso (ADI 2014). Estudios postmortem que exploran la concordancia entre el diagnóstico clínico en vida y el diagnóstico patológico postmortem indican que la patología “mixta” es mucho más común que las formas “puras” de la demencia (particularmente entre EA y DV, así como EA y demencia por cuerpos de Lewy) (De la Torre 2004, ADI 2014).

Genéticamente, la EA se ha relacionado con el cromosoma 1, 14, 19 y 21, se conocen formas familiares que por lo general inician en edades más tempranas (tercera o cuarta década de la vida). La sobrevida de EA puede ser de hasta por 20 años (Longoria et al. 2016).

Demencia vascular: Es la segunda causa más común de demencia (después de la EA), es el resultado de un infarto único estratégico o múltiples infartos lacunares o corticales, también podría deberse a infartos microvasculares que no son evidentes en la imagenología cerebral, éstos podrían ser el resultado de enfermedad sistémica, cardíaca o de pequeño vaso. Es importante recalcar que el hallazgo de múltiples infartos por imagen no implica de manera forzosa la presencia de demencia vascular ya que no existe un patrón específico y las pruebas neuropsicológicas no pueden diferenciar de una manera clara a la EA de la demencia vascular (Longoria et al. 2016).

Demencia por cuerpos de Lewy: Histopatológicamente, se caracteriza por la presencia de neuritas, cuerpos de Lewy (inclusiones citoplasmáticas eosinófilas y redondeadas cuyo principal componente es la α -sinucleína, además de ubiquitina y proteínas de neurofilamento) y depósitos de α -sinucleína que afecta principalmente los ganglios basales, ha sido relacionada con enfermedad de Parkinson por el tipo de patología, pudiendo diferenciarse la una de la otra de acuerdo al sitio donde se localizan las lesiones. Además, los síntomas parkinsonicos de los sujetos con enfermedad de Lewy cursan con alucinaciones visuales complejas y desatención además de fluctuaciones en el desempeño cognitivo.

Demencia frontotemporal: Caracterizada por gliosis, pérdida neuronal y degeneración espongiiforme superficial en corteza frontal y temporal. De ésta existen tres subtipos (1. Demencia frontotemporal variante conductual, 2. Variante del lenguaje, 3. Variante motora) que tienen en común cambios en la personalidad o en la conducta social del paciente, diferentes grados de afectación al lenguaje, así como datos de frontalización (hiperfagia, pérdida del control de impulsos). La cognición puede estar conservada hasta fases tardías de la enfermedad (Longoria et al. 2016).

1.3.3 Línea de tiempo de progresión de la enfermedad

La demencia afecta a las personas de diferente forma, esto depende en gran medida del estado premórbido de los sujetos y de su desempeño cognitivo previo, se ha tratado de estadificar la progresión de las demencias, sin embargo, los periodos descritos en la literatura pueden variar ya que algunos sujetos pueden deteriorarse más rápidamente o más lentamente y no todos desarrollan todos los síntomas (ADI 2012).

Los cambios patológicos que progresivamente pueden desencadenar en demencia, suelen comenzar mucho antes del inicio de las manifestaciones clínicas de la enfermedad, como en el caso de la EA, donde las características neuropatológicas pueden iniciar en un periodo de entre 20-30 años antes del inicio de los síntomas. En el caso de la demencia vascular, el desarrollo de la patología puede ser mucho más variable (ADI 2011).

Estableciendo una cronología de la enfermedad, los cambios neuropatológicos comienzan varios años antes de que la enfermedad se manifieste clínicamente (Etapa 1), en la

actualidad, podría ser posible el diagnóstico temprano de la enfermedad utilizando la tecnología disponible (Etapa 2) para el desarrollo de biomarcadores predictivos fiables, (actualmente en desarrollo en diversas investigaciones). En una etapa más avanzada, se agrega el deterioro cognitivo que da origen a las quejas subjetivas de memoria (referidas por el paciente y por el cuidador o familiares del mismo), en esta etapa se puede diagnosticar de manera oportuna respondiendo a las preocupaciones del paciente respecto a las alteraciones en su memoria, antes de que la enfermedad progrese a demencia (Etapa 3) (ADI 2011).

Desafortunadamente, de manera habitual, la demencia se diagnostica cuando el deterioro cognitivo es evidente y ha impactado negativamente el desempeño de los sujetos en sus actividades de la vida diaria, en esta etapa de la enfermedad se puede sustentar el diagnóstico con la ayuda de pruebas neuropsicológicas (para corroborar objetivamente el deterioro cognitivo), deterioro subjetivo de la memoria y otras funciones cognitivas (referidas por el propio sujeto o un informante), así como evidencia del impacto negativo en el funcionamiento social y/u ocupacional (Etapa 4)(ADI 2011)

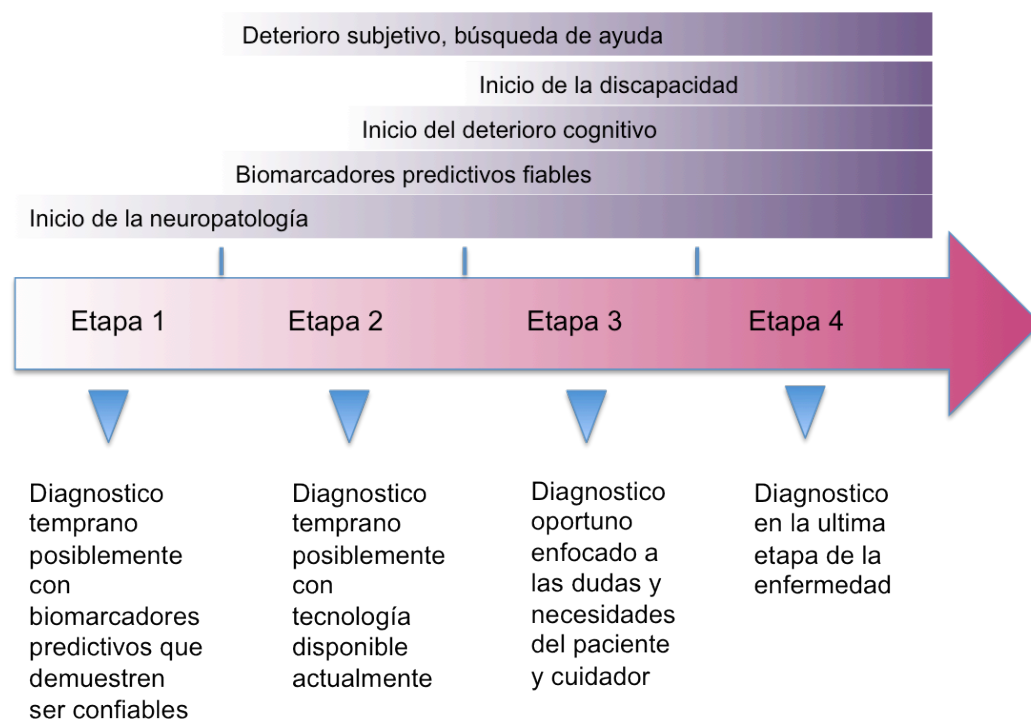


Figura 3. Línea de progresión y diagnóstico de la demencia. En etapas tempranas de la demencia cuando aun no inician las manifestaciones clínicas el diagnostico se basa en el estudio de biomarcadores, cuando el deterioro cognitivo se hace evidente la búsqueda de ayuda y satisfacer las necesidades del paciente y cuidador toman importancia

La neuroimagen en esta etapa se emplea (si está disponible) para hacer el diagnóstico diferencial entre demencia y otras causas orgánicas de deterioro cognitivo, o para definir el subtipo de demencia. Otras pruebas de apoyo al diagnóstico incluyen perfil tiroideo, cuantificación de algunas vitaminas y proteínas o búsqueda de datos de infección ya que éstas podrían causar deterioro cognitivo (Figura 3) (ADI 2011).

1.3.4 Deterioro cognitivo leve (DCL)

Dado que las alteraciones neuropatológicas suceden de manera gradual, en algún punto de la enfermedad los signos y síntomas se hacen más evidentes y pueden validar el diagnóstico de demencia, sin embargo, la persona afectada y/o familiares pueden percatarse previamente de cierto deterioro, en este caso, pruebas neuropsicológicas formales pueden ser capaces de detectar un relativo deterioro cognitivo al normalmente esperado comparado con el desempeño previo del sujeto evaluado. Sin embargo, cuando existe evidencia de cambios leves en memoria (quejas subjetivas de memoria) y otras habilidades cognitivas (detectadas por pruebas neuropsicológicas), que no impactan negativamente en la funcionalidad del sujeto o en las actividades de la vida diaria se le denomina deterioro cognitivo leve (en inglés: *mild cognitive impairment*) (Budson and Solomon 2012).

El término DCL se ha utilizado para describir a aquellos sujetos que presentan deterioro cognitivo pero que no han cruzado la línea para demencia. Los sujetos con DCL tienen mayor riesgo de desarrollar demencia, ya que estudios clínicos reportan un rango de progresión a demencia de entre 10-15% por año, de estos, el 80% progresará a demencia tipo Alzheimer a los 6 años de seguimiento (Lopez 2013).

No todos los sujetos con DCL progresarán a demencia, algunos permanecerán estables y otros mejorarán con el tiempo, algunos que regresaron a la normalidad volverán a desarrollar deterioro cognitivo y progresarán a demencia, estos datos en cifras aún son inciertos. Se sabe que aproximadamente el 20% de los pacientes con diagnóstico de DCL recobran su cognición normal (Lopez 2013).

Se han propuesto criterios para el diagnóstico de DCL: quejas subjetivas de memoria (preferentemente corroborados por un familiar y/o cuidador), deterioro objetivo de memoria, generalmente al menos 1.5 desviaciones estándar por debajo de lo normal para la

edad y educación, función cognitiva general normal, actividades de la vida diaria preservadas y ausencia de demencia (Petersen et al. 1999).

1.3.5 Epidemiología de las demencias

En el año 2004 se estimó que 24.2 millones de personas alrededor del mundo vivían con demencia, cifra que alcanzó los 35.6 millones para el año 2010 y 46.8 millones en el año 2015. Se prevé que la cifra se duplique cada 20 años por lo que alcanzará los 74.7 millones en el 2030 y 131.5 millones para el año 2050 (ADI 2012, 2015). En el reporte presentado por la misma asociación, en el 2012 se estimaban 7.7 millones de casos nuevos de demencia cada año alrededor del mundo, un caso nuevo de demencia aproximadamente cada 4 segundos (ADI 2012), sin embargo, en su último reporte esta cifra aumenta a 9.9 millones, aproximadamente un caso nuevo de demencia cada 3 segundos (ADI 2015).

El número de casos nuevos de demencia se incrementa con la edad a partir de los 60 años, para posteriormente disminuir, después de la novena o décima década de la vida. En Europa y América la mayor incidencia de demencia se da entre los 80-89 años de edad, en Asia entre los 75-84 años y en África entre los 70-79 años. El incremento en las cifras de sujetos con demencia será a expensas de aquellos que vivan en países de bajo y medio ingreso económico (WHO 2013).

En 2010 se estimaron 7.82 millones de sujetos con demencia en el continente americano, 9.44 millones en el año 2015 y 1.54 millones tan solo en América central, cifra que se prevé alcanzará los 6.88 millones en el año 2050 (Tabla 1.7) (ADI 2012, 2015). En México, la ENSANUT 2012 reportó una prevalencia de demencia del 7.7% en área urbana y 9.4% en el área rural (Manrique-Espinoza et al. 2013).

1.3.6 Costos económicos de la demencia

Las personas con demencia viven varios años después del inicio de los síntomas, tiempo en el cual necesitan de diversos cuidados, por lo que en el costo económico de la demencia se toma en cuenta tanto los originados del cuidado formal como los del cuidado informal.

a) Cuidado formal: incluyen los cuidados en salud y a largo plazo el de estancias en casas de cuidado.

b) Cuidado informal: aquel proporcionado o provisto por los miembros de la familia sin remuneración o retribución económica.

Dada la alta proporción de sujetos con demencia que necesitan algún tipo de cuidado o asistencia para realizar sus actividades, las casas hogar son una opción para los familiares, sin embargo, en los países de bajo y mediano ingreso económico tan solo el 6% de los sujetos con demencia viven en casa hogar (cuidado formal).

Tabla 1.7 Prevalencia y proyecciones de demencia						
	<i>Año</i>					
	2010	2015	2020	2030	2040	2050
<i>Número de casos de demencia a nivel mundial</i>	35.6 millones	46.8 millones	48.1 millones	74.7 millones	90.3 millones	131.5 millones
<i>Porcentaje que habita en países de bajo y mediano ingreso económico</i>	57.7 %	58%	-	63.4 %	-	68 %
<i>Casos de demencia en América</i>	7.82 millones	9.44 millones	-	15.75 millones	-	29.86 millones
<i>Casos de demencia en América Central</i>	1.19 millones	1.54 millones	-	2.97 millones	-	6.88 millones
Cifras reportadas en: ADI: Dementia a public health priority 2012 y ADI: The global impact of dementia an analysis of prevalence, incidence, cost and trends 2015						

El 80-99% de los sujetos con demencia en México urbano y entre el 95-100% en México rural están a cargo de sus familiares y viven en casa con ellos (cuidado informal) (ADI 2009).

Con base en esto, los costos en demencia se pueden dividir en: a) médicos directos, los cuales se refieren a la atención médica como hospitales, medicamentos y visitas médicas, y b) sociales directos, llámese a aquellos gastos derivados de la salida de casa en busca de atención médica como suministro de alimentos (comida sobre ruedas) y transporte, por último, c) indirectos como años de vida productiva perdidos, retiro temprano de la vida laboral e incluso los costos por el cuidado informal o el que no es retribuido a los que

ejercen el cuidado, son incluidos en esta categoría. En este rubro hay que considerar que, en muchos casos cuando aparecen los síntomas de la demencia los pacientes son jubilados, sin embargo, hay que considerar al familiar que se hará cargo del paciente y que probablemente tendrá que abandonar su vida productiva y/o proyectos económicos para poder hacerse cargo de su familiar con demencia.

Si el cuidado de la demencia fuera un país, sería la economía número 18 ya que el costo de la demencia a nivel mundial es de alrededor de US\$ 604 billones en el año 2012, pero para el 2015 ascendió a 818 billones, de este gasto, el 70% se realiza en Norteamérica y en Europa occidental (ADI 2010, 2015).

El costo anual (en dólares) de la demencia por persona en Norte América es de US \$ 56,218 mientras que en el sur de Asia es de US\$ 872 y en África de

US\$ 1,482. Esto es, en países desarrollados el costo por demencia es de más del doble que en países de bajo y mediano ingreso económico (ADI 2010). En América central los costos médicos directos alcanzan US\$ 6.2 billones, los costos sociales directos \$US 5.5 billones y los costos informales \$US 4.2 billones (ADI 2015).

1.3.7 Factores de riesgo y factores protectores de demencia

La edad es el principal de factor de riesgo para desarrollar demencia, la función cognitiva declina con la edad, sin embargo, la demencia no es parte del envejecimiento normal, ya que muchos adultos mayores no desarrollan la enfermedad (ADI 2014).

Algunos estudios reportan que los estilos de vida podrían ser la pauta para la conservación o deterioro de la función cognitiva. Esto tiene que ver con la exposición a diferentes factores de riesgo (hipótesis vascular) o factores protectores (hipótesis psicosocial) a lo largo de la línea de vida, estos en general se asocian a un aumento o disminución del riesgo de desarrollar demencia (Figura 4) (Mukaetova-Ladinska et al. 2012).

Por tal motivo, los estudios se han centrado en explorar una gran variedad de factores de riesgo en un intento de modificar o retrasar el inicio de la enfermedad (ADI 2014).

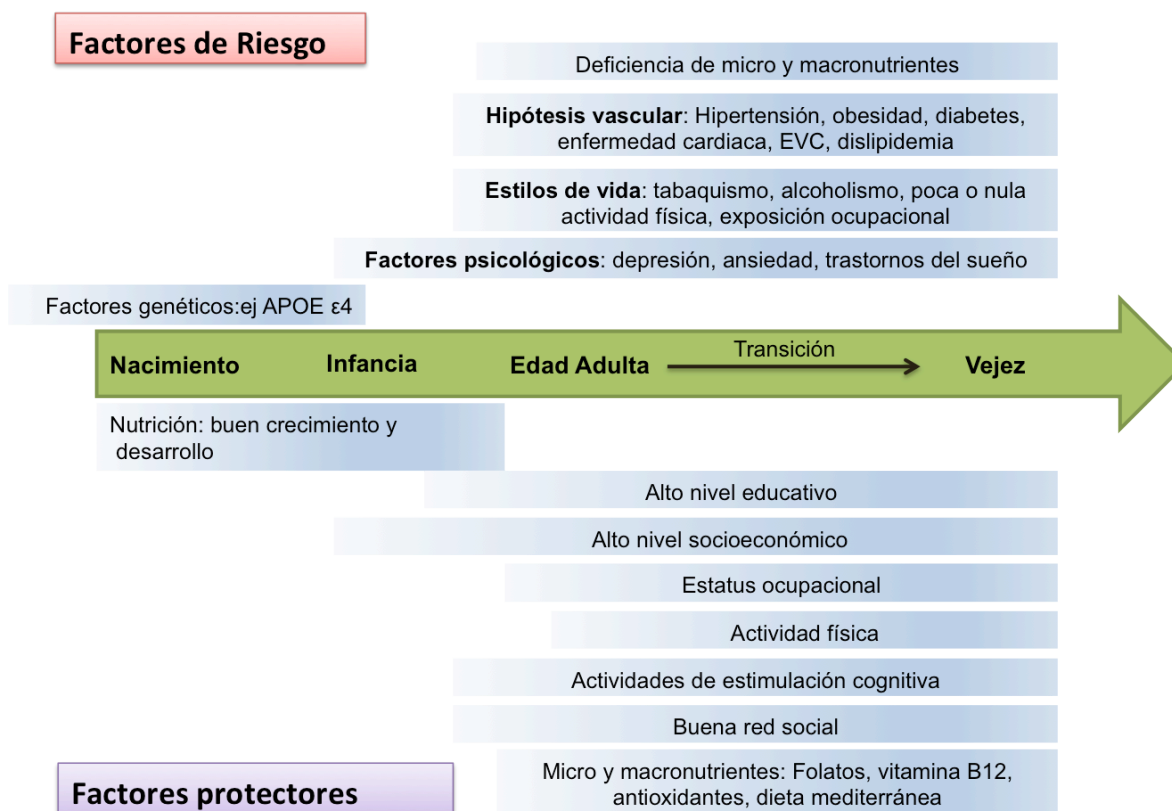


Figura 4. Factores protectores y de riesgo para demencia en la línea de vida. Existen diferentes factores de riesgo para demencia a los que estamos expuestos a lo largo de nuestra vida, así mismo lo hay protectores. En ambos casos algunos pueden ser modificados y otros no, como en el caso de los factores genéticos

Factores de riesgo en la línea de vida

El mantenimiento de la salud cognitiva en etapas tardías de la vida se ve influenciado por diversos factores en etapas tempranas de la vida, algunos no modificables como en el caso de la genética, y algunos otros como: actividades de estimulación cognitiva y redes sociales que pese a que inician en la infancia se consolidan a mediana edad y podrían jugar un rol protector (hipótesis psicosocial) (ADI 2014).

Los factores de riesgo vascular (hipótesis vascular) que frecuentemente inician a mediana edad se han ligado en diversos estudios a alteraciones cerebrales de tipo vascular, inflamatorias y degenerativas. Sin embargo, el inicio de cada una de estas alteraciones (por ejemplo: diabetes, hipertensión, obesidad, etc.), el manejo y control de cada una de ellas es determinante en la interacción con otros factores protectores o de riesgo, situación que dificulta la prevención dirigida (ADI 2014).

Factores de riesgo de la etapa temprana de la vida

Incluye aquellas relacionadas con circunstancias perinatales como peso al nacimiento, ambiente intrauterino que pudiesen influenciar el desarrollo cerebral, sin embargo, su estudio como factores protectores no están aún sustentadas dada su interacción con otras condiciones como la socioeconómica y nivel educativo los primeros años de vida (ADI 2014).

Educación y ocupación: Ambos han mostrado un efecto protector en el riesgo de desarrollar demencia, sin embargo, este efecto depende en gran medida de la reserva neurológica y el ambiente saludable a lo largo de la vida, además de la calidad y cantidad de la educación (Meng and D'Arcy 2012). El efecto protector de la ocupación se ve atenuado cuando se controla a la educación como covariable, por lo que este efecto protector podría no ser causal (ADI 2014).

Existen diferentes hipótesis que tratan de explicar el efecto protector de la educación, entre ellas la de reserva cognitiva y cerebral, que propone que la función cerebral y el tamaño cerebral logrados por un buen nivel educativo (calidad y cantidad) genera una gran cantidad de sinapsis, número de neuronas y redes neuronales que compensarán el deterioro cognitivo originado por la neuropatología demencial que se verá reflejado por un retraso en la aparición de los síntomas (Stern 2009).

Factores psicológicos

Depresión: La depresión es un trastorno común entre los adultos mayores, la prevalencia puede variar dependiendo los criterios considerados para su diagnóstico (Guerra et al. 2009). Frecuentemente coocurre con trastornos cognitivos y demencia, se considera que los sujetos que cursaron con depresión en la vida media tienen el doble de riesgo de padecer demencia en la adultez (Diniz et al. 2013), sin embargo, aún no se comprende completamente esta asociación ya que se ha planteado a la depresión como resultado de déficit cognitivo temprano, como un síndrome prodrómico de demencia o como factor de riesgo independiente para demencia (ADI 2014).

Trastornos del sueño: Estos problemas consideran una serie de alteraciones como: dificultad para conciliar el sueño, aumento en el número de despertares, despertar precoz, siestas diurnas, alteraciones del ritmo circadiano, entre otros. Todos éstos se reportan comúnmente en los adultos mayores con y sin demencia (Acosta-Castillo et al. 2012). Aunque se sugiere que la relación entre demencia y trastornos del sueño es bidireccional, la disminución en la calidad del sueño podría por si misma contribuir a las alteraciones neurocognitivas propias de la demencia, por otro lado, las lesiones neuropatológicas características de la EA en regiones cerebrales que controlan el ciclo vigilia-sueño podría deteriorar la calidad del sueño de los pacientes. La evidencia epidemiológica aún es contradictoria ya que los estudios tienen un corto periodo de seguimiento y la amplia variedad de trastornos del sueño dificulta su abordaje (ADI 2014)

Estilo de vida

El estudio de los estilos de vida en la demencia es relevante dado que son factores de riesgo potencialmente modificables y están interconectados entre ellos, además, están asociados al aumento o disminución de factores de riesgo cardiovascular que podrían asociarse a demencia (ADI 2014).

Tabaco: El mecanismo por el cual el tabaquismo podría incrementar el riesgo de demencia está aún en estudio, se ha postulado que algunos de los 4500 componentes del tabaco se relacionan con toxicidad cerebral, sin embargo, es difícil estipular la cantidad y la cronicidad necesaria para aumentar el riesgo dado las diferentes medidas de consumo consideradas en cada estudio (Ferri et al. 2011).

En México, el tabaquismo no se mostró como factor de riesgo de deterioro cognitivo en un estudio poblacional, aun después de ajustar por covariables como el alcoholismo (Aguilar-Navarro J, and G 2007).

Alcohol: Los efectos negativos del alcohol a nivel cerebral son pérdida de volumen y pérdida neuronal. Los mecanismos de daño están relacionados con deficiencia de algunas vitaminas que pueden exacerbar la neurotoxicidad del etanol, como, por ejemplo, deficiencia de tiamina. El alcoholismo como factor de riesgo para demencia aún es controversial ya que también se ha estudiado como factor protector. Los mecanismos por

los cuales el alcoholismo se ha considerado factor protector, incluyen un efecto antioxidante (flavonoides y resveratrol en el caso del vino) y un efecto antiinflamatorio (reducción del fibrinógeno y viscosidad del plasma) (ADI 2014).

En un metanálisis donde se exploró la asociación entre alcoholismo vs deterioro cognitivo o demencia, se dividió el alcoholismo en moderado/severo (a fin de considerar la cantidad de alcohol ingerida) y ambos grupos se compararon con sujetos abstemios. Los resultados mostraron que los sujetos con moderado consumo de alcohol tienen menor riesgo de desarrollar demencia comparado con los abstemios. Por otro lado, los sujetos con severo consumo de alcohol comparado con los abstemios tienen un riesgo similar de desarrollar demencia (Beydoun et al. 2014, ADI 2014).

Actividad física: Los efectos benéficos de la actividad física no solamente se limitan al sistema cardiovascular y vías metabólicas, a nivel cerebral reduce la pérdida neuronal, incrementa la neurogénesis y favorece el mantenimiento de la estructura micro y macrovascular. Estos cambios beneficios a nivel cerebral no se han demostrado del todo en humanos (ADI 2014).

La actividad física ayuda al adecuado control de hipertensión arterial, diabetes, hipercolesterolemia y obesidad, reduciendo indirectamente el riesgo de demencia. Aunque la evidencia en estudios observacionales aún es inconsistente (Blondell, Hammersley-Mather, and Veerman 2014) por las diferencias en cuanto al tipo, intensidad y duración de la actividad física. Sin embargo los resultados reportados son favorecedores (Blondell, Hammersley-Mather, and Veerman 2014, Beydoun et al. 2014), ya que reportan hasta un 40% de reducción del riesgo de demencia (ADI 2014).

Estimulación cognitiva: Sattler et al, reportan que los sujetos con actividades cognitivas frecuentemente tales como leer el periódico y/o revistas y jugar ajedrez, tienen hasta 62% menos riesgo de desarrollar demencia en un estudio de seguimiento a 12 años de adultos mayores (Sattler et al. 2012).

Wilson et al en un estudio de seguimiento a 15 años de adultos mayores a quienes se les realizaron evaluaciones cognitivas globales cada tres años, encontraron que el rango anual de decline cognitiva en personas sin deterioro fue del 52% (estimación=0.029, SE=0.010

$p= 0.003$) por cada punto adicional en la escala de actividades cognitivas, esto no sucedió en los sujetos que ya presentaban deterioro cognitivo. El efecto protector se ha atribuido al aumento de la reserva cognitiva (Wilson et al. 2010).

Dieta

Se han estudiado diferentes factores nutricionales y su relación con el deterioro cognitivo o demencias, con el objetivo de emitir recomendaciones a fin de implementar cambios en la vida media de los sujetos y prevenir el inicio de la demencia.

Vitamina B: se encuentra en 8 diferentes tipos químicos, de éstos la B6, B9 Y B12 tienen un rol protector sobre la cognición, así mismo, cuando los folatos o la vitamina B12 son deficientes los niveles de homocisteína se elevan, lo que desencadena en daño vascular y enfermedad vascular cerebral isquémica, además contribuye a la acumulación de amiloide y proteína tau favoreciendo a la muerte neuronal (ADI 2014).

Los niveles de homocisteína aumentan con la edad y con la disminución de la función renal, sin embargo, también están determinados por la ingesta de vitamina B (principalmente B6 y B12) y folatos ya que ambos son necesarios para la conversión de homocisteína en metionina y cisteína (Beydoun et al. 2014).

En diferentes estudios epidemiológicos reportan una asociación positiva del tratamiento concomitante de ácido fólico y vitamina B12 en la disminución de la homocisteína plasmática y su impacto en el deterioro cognitivo y demencia (Clarke et al. 2007, Wald, Kasturiratne, and Simmonds 2011).

En el Reino Unido, un grupo de investigadores demostró la asociación entre deterioro cognitivo y bajos niveles de transcobalamina (fracción activa de la vitamina B12), altos niveles de ácido metilmalónico (marcador metabólico de deficiencia de B12), además de la elevación de homocisteína, esto es, que los sujetos con bajos niveles de B12 tienen mayor riesgo de demencia independientemente de los niveles de homocisteína (Hin et al. 2006).

Dieta mediterránea: Caracterizada por la alta ingesta de vegetales, frutas, nueces, legumbres, cereales, pescados, ácidos grasos insaturados (principalmente por el consumo

de aceite de oliva) y relativa baja ingesta de carnes y ácidos grasos saturados y regular pero moderada ingesta de alcohol (Solfrizzi et al. 2011).

Diferentes estudios observacionales indican que la dieta mediterránea en conjunto o sus nutrientes por separado disminuyen el riesgo de desarrollar deterioro cognitivo o demencia, sin embargo, el sujeto tiene que tener una alta adherencia a este tipo de dieta (Singh et al. 2014). La elevada adherencia podría disminuir el riesgo favoreciendo los bajos niveles de proteína C reactiva, interleucinas, inflamación y estrés oxidativo. La falta de adherencia, por otro lado, dificulta su estudio (Singh et al. 2014).

Antioxidantes: Los adultos mayores sanos con mucha ingesta de frutos y vegetales tienen altos niveles plasmáticos de micronutrientes lipofílicos antioxidantes, bajos biomarcadores relacionados al estrés oxidativo y un mejor desempeño cognitivo comparado con sujetos con baja ingesta de frutas y vegetales (Dai et al. 2006, Solfrizzi et al. 2011).

Pese a que existen diferentes estudios relacionados con los hábitos dietéticos y el riesgo de demencia, la calidad de la evidencia aún es insuficiente, por lo tanto, no se ha podido establecer un consenso sobre la dieta o el uso de suplementos dietéticos con el fin de reducir el riesgo de deterioro cognitivo y demencia (Davignus et al. 2010).

Factores cardiovasculares

La hipertensión, obesidad, dislipidemia, diabetes y tabaquismo son los principales factores de riesgo modificables para enfermedad cardiovascular y vascular cerebral. Las exposiciones a estos factores de riesgo inician comúnmente en la vida media de los sujetos, su prevalencia incrementa junto con la edad y podrían coexistir en un mismo sujeto (ADI 2014).

Varios factores de riesgo cardiovascular se han asociado a desempeño cognitivo (Arntzen et al. 2011) por lo que su asociación con algunos tipos de demencia es plausible y su impacto no se relaciona exclusivamente a demencia de tipo vascular ya que es cada vez más frecuente encontrar demencia de tipo mixto (neurodegenerativa con alteraciones vasculares) (ADI 2014).

Hipertensión: Se ha ligado a la demencia a través de mecanismos isquémicos y hemorrágicos por lo que la asociación más fuerte es para con demencia de tipo vascular. Para la vida tardía la prevalencia de hipotensión es mayor, por lo que ambas entidades pueden causar daño (Knopman and Roberts 2010).

Obesidad: Usualmente medida con el índice de masa corporal (IMC) o con la adiposidad central usando la circunferencia de cintura. Los mecanismos que vinculan a la enfermedad de Alzheimer con la adiposidad son diversos.

Luchsinger & Gustafson (Luchsinger and Gustafson 2009) los resumen en tres posibles mecanismos; 1) La resistencia a la insulina y la hiperinsulinemia causada por el aumento en la adiposidad interfieren con el aclaramiento de $A\beta$ y contribuyen a daño cerebral. 2) Productos finales de glicación avanzada, comunes en diabetes, pero que acompañan a la adiposidad y que han sido identificados en tejidos pos-mortem en placas y marañas neurofibrilares 3) Adipocinas y citocinas; el tejido adiposo produce adipocinas importantes para el metabolismo, pero que se han relacionado a alteraciones en la función cognitiva, además produce citocinas inflamatorias que podrían incrementar el estado inflamatorio a nivel cerebral y endotelial.

La obesidad podría afectar además de manera indirecta el riesgo de Alzheimer mediante factores de riesgo vascular, sin embargo, pese a los posibles vínculos entre obesidad y demencia el riesgo solo se ha reportado cuando la obesidad está presente en la vida media ya que la pérdida de peso puede preceder el diagnóstico de demencia (ADI 2014).

Dislipidemia: Los lípidos engloban a los triglicéridos, ácidos grasos libres, esteroides (colesterol y sus tres sub-fracciones; lipoproteínas de alta densidad (HDL), lipoproteínas de baja densidad (LDL) y lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL).

Denominamos dislipidemia cuando los niveles de triglicéridos o colesterol total son altos, al igual que colesterol LDL o cuando los niveles de colesterol HDL son bajos, ya que el colesterol HDL se encarga de remover al LDL de los macrófagos en el endotelio vascular donde se podrían acumular e iniciar procesos inflamatorios (ADI 2014).

Normalmente los cambios en el colesterol sérico no afectan la homeostasis del colesterol a nivel cerebral (Dietschy and Turley 2004), las células gliales y neuronas pueden sintetizar colesterol de novo además de reciclarlo de localizaciones extracelulares dentro del sistema nervioso central (SNC) (Reitz 2012). Sin embargo, varios genes que participan en el metabolismo del colesterol confieren susceptibilidad al desarrollo de EA, como en el caso de la apolipoproteína E (APOE).

El gen de la APOE está localizado en el cromosoma 19, es una proteína de tres isoformas comunes (ϵ_2 , ϵ_3 y ϵ_4), la APOE ϵ_4 difiere de la ϵ_3 y ϵ_2 por tener residuos de arginina localizados en la cistina 112 y 158, respectivamente. La APOE es la apolipoproteína más abundante en el SNC a donde llega a través de partículas de HDL y se relaciona con el transporte del colesterol de las astroglias al compartimento neuronal (Reitz 2012).

La APOE ϵ_2 se asocia con bajos niveles de colesterol en plasma y confiere bajo riesgo de EA familiar, mientras que la APOE ϵ_4 se asocia con altos niveles de colesterol total y LDL además de alto riesgo para EA (Rubinsztein and Easton 1999).

Estudios epidemiológicos que exploran los niveles altos de colesterol en la vida media tienen resultados contradictorios (Solomon et al. 2009, Mielke et al. 2010) y el posible mecanismo aún se desconoce.

Diabetes mellitus: Hay varios mecanismos por los cuales la diabetes podría estar relacionada con demencia, dichos mecanismos y evidencia epidemiológica y dado que es el tópico principal de esta investigación se abordarán a continuación en extenso.

II. Antecedentes

2.1 Vínculo molecular entre diabetes y demencia

2.1.1 Transporte de glucosa en el sistema nervioso central

La principal fuente de energía primaria a nivel cerebral es la glucosa. Las proteínas transportadoras de glucosa (GLUT) son las responsables de la entrada de glucosa de la periferia a las células del sistema nervioso central, se encuentran localizadas en sitios específicos del cerebro, por lo tanto, el transporte de glucosa a través de la barrera hematoencefálica (BHE) es altamente regulado (McEwen and Reagan 2004).

El cerebro expresa principalmente dos transportadores de glucosa insensibles a insulina GLUT 1 y GLUT 3. Estudios recientes han reportado también la expresión de GLUT 4 en hipocampo y GLUT 2 en el hipotálamo (Tabla 2.1) (McEwen and Reagan 2004)

Tabla 2.1. Expresión de los transportadores de glucosa en el sistema nervioso central		
GLUT1-45	Astrocitos	Ampliamente
GLUT1-55	Células endoteliales	Ampliamente
GLUT2	Astrocitos, neuronas, glia	HPV, HL, HVM, núcleo arcuato
GLUT3	Neuronas; neuropilos, glia	Ampliamente
GLUT4	Neuronas; somatodendríticas	Cerebelo, corteza, hipocampo, hipotálamo
GLUT5	Microglía	Ampliamente
GLUT8	Neuronas somatodendríticas	Ampliamente
HPV núcleo hipotalámico-para ventricular; HL hipotálamo lateral, HVM hipotálamo ventromedial		
Modificado de: McEwen B & Reagan L. European Journal of Pharmacology 2004 y Blázquez et al. Frontiers in endocrinology 2014.		

GLUT 1 tiene dos isoformas de distinto peso molecular 45 y 55 kiloDaltones (kDa). La de 45 kDa se expresa en astrocitos y endotelio de la BHE, su expresión es resistente tanto a hipoglucemia como hiperglucemia. La expresión de la isoforma de 55 kDa está en los

capilares de las células endoteliales, se aumenta bajo condiciones de hipoglucemia, pero permanece sin cambios durante la hiperglucemia (Blazquez et al. 2014).

GLUT 3 se expresa ampliamente en neuronas. GLUT 1 y 3 son las principales responsables de la mayoría de la glucosa captada por el cerebro (Simpson, Carruthers, and Vannucci 2007, Benarroch 2014).

El proceso de entrada de glucosa dentro del cerebro se puede dividir en tres pasos:

1. Transporte del endotelio de la BHE a través de la isoforma de GLUT1 de 55 kDa
2. Transporte dentro de los astrocitos por una segunda isoforma de GLUT1 con peso molecular de 45kDa
3. Transferencia dentro de las neuronas por GLUT3 (Cunnane et al. 2011)

GLUT 1 está localizado tanto en el lado luminal como abluminal de los capilares cerebrales, predominantemente en la membrana intracelular. El transporte unidireccional de glucosa a través de la BHE por GLUT1 es de $\sim 100\mu\text{mol}/100\text{ g}/\text{min}$. En condiciones normales GLUT1 funciona menos que su verdadera capacidad funcional, sin embargo, no necesariamente se traduce en una limitante en la velocidad del metabolismo energético del cerebro (McEwen and Reagan 2004).

El GLUT3 neuronal tiene mayor afinidad y mayor capacidad de transporte de la glucosa comparado con el GLUT1 astrocítico, además transporta glucosa del espacio extracelular hacia adentro de la neurona (Benarroch 2014). Su expresión se incrementa de manera concomitantemente con la maduración de conexiones sinápticas y se incrementa dinámicamente dependiente de la actividad y de otras proteínas específicas de las neuronas.

La expresión de GLUT1 es mucho más alta que GLUT3 en el cerebro prenatal y en desarrollo, y ambas se aumentan con la maduración cerebral al mismo tiempo en que se aumenta la utilización de glucosa a nivel cerebral. La expresión de GLUT1 se regula por la expresión de la glucosa circulante.

La expresión de ambos GLUTs está negativamente correlacionada con la glucosa sanguínea, se ha reportado en un modelo de rata, que la hipoglucemia crónica causa un aumento compensatorio en la expresión de GLUT1 y GLUT3, se considera que esto se

debe a un mecanismo protector en el cual el cerebro reconoce la necesidad de glucosa bajo condiciones de deficiencia de energía. Mientras que en estados hiperglucémicos (inducidos por estreptozotocina) hay un descenso en expresión de GLUT1 y GLUT3 y al tratar a estas ratas con insulina y disminuir sus niveles glucémicos, la expresión de los GLUTS se incrementa (Hou et al. 2007).

En humanos, Simpson y colaboradores (1994) exploraron las concentraciones tanto de GLUT1 y GLUT3 en cerebros de sujetos con EA y sujetos control en 6 regiones cerebrales distintas (frontal, parietal, occipital, temporal-cortical, núcleo caudado, e hipocampo). Encontraron reducción de niveles de GLUT 1 y 3 por inmunoblot en las muestras de tejido cerebral de sujetos con EA, lo que sugiere que la capacidad del transporte de la glucosa cerebral está disminuida en estos pacientes comparados con los controles y, por lo tanto, la utilización de glucosa se ve limitada (Simpson et al. 1994).

GLUT4 está presente en bajas concentraciones a nivel cerebral y además parece no ser regulado significativamente por insulina, es por esto que se ha considerado al cerebro un órgano insensible a insulina. Sin embargo, GLUT4 se localiza en áreas muy específicas del cerebro tales como; bulbo olfatorio, corteza, giro dentado del hipocampo e hipotálamo, pese a que se encuentra en muy pocas cantidades comparado con otras isoformas. El tráfico de GLUT4 a la membrana plasmática al parecer es modulado por insulina, y bajo condiciones que incrementen los niveles de insulina plasmática, como por ejemplo la administración de glucosa (Blazquez et al. 2014).

La activación cerebral o bajas concentraciones de glucosa y ATP estimulan la ingesta rápida de glucosa. En la EA hay hipometabolismo como consecuencia de la degeneración celular, que se ve reflejado en la alteración en la utilización cerebral de sustratos de energía. Para el estudio de esto, la ¹⁸fluorodeoxiglucosa (FDG) es utilizada como trazador del metabolismo cerebral en los estudios de imagen por PET (Positron Emission Tomography) (Cunnane et al. 2011)

El metabolismo de la glucosa en el cerebro humano se determina calculando la diferencia en la concentración arterio venosa de la glucosa sanguínea a través del cerebro, multiplicado por el flujo cerebral, dando como resultado la tasa de metabolismo cerebral de

la glucosa (cerebral metabolic rate of glucose, CMRg), la cual en el cerebro adulto es de entre 6-7mg/100g/min, lo que equivale a 120-130g de glucosa/día (Cunnane et al. 2011).

Jagust y colaboradores (1994), estudiaron el metabolismo cerebral con FDG-PET en pacientes con EA y en controles en áreas como corteza frontal, temporal, occipital y sustancia blanca subcortical determinaron los parámetros cinéticos K_1 y K_3 que miden el transporte y fosforilación de la glucosa. Encontrando el K_1 disminuido 20% comparado con los controles, esto puede ser interpretado como la alteración en el transporte de glucosa en sujetos con EA, sin embargo, no podemos determinar si esta alteración es únicamente en la BHE o entre la BHE y las neuronas. Además, los autores enfatizan que la reducción en el transporte de glucosa es insuficiente como para alterar la CMRg (Jagust et al. 1991).

Sin embargo, es importante considerar que, bajo condiciones normales, la utilización de la glucosa cerebral está limitada por la fosforilación de glucosa y no por el transporte de glucosa (Simpson et al. 1994).

2.1.2 Insulina en el sistema nervioso central

En condiciones normales, después de la ingesta de alimentos hay una elevación de la glucosa sanguínea, lo cual estimula la liberación de insulina por el páncreas. Los principales sitios de acción de la insulina son el hígado, músculo esquelético y tejido adiposo, en donde induce la entrada de glucosa y en los dos primeros su almacenamiento como glucógeno, al mismo tiempo inhibe la producción de glucosa (Cole et al. 2007). A nivel cerebral, la insulina no induce la entrada de glucosa de manera significativa en comparación con lo que sucede a nivel periférico, sin embargo se han descrito otras acciones importantes que tiene la insulina en el SNC tales como: (Kaidanovich-Beilin, Cha, and McIntyre 2012):

- Inhibición de la ingesta de comida
- Reducción del peso corporal
- Afecta el sistema de recompensa y motivación
- Aumenta el número de transportadores de dopamina en la sustancia nigra
- Facilita la formación de memoria

- Mejora la atención
- Inhibe el desdoblamiento de β amiloide
- Neuroprotección
- Neurodesarrollo
- Neurotrófica

La presencia de insulina en el líquido cefalorraquídeo (LCR) ha sido bien documentada, sin embargo, el origen de la insulina en el SNC es controversial ya que algunos autores reportan, por ejemplo, que el cerebro en modelos de conejo produce insulina de novo (Devaskar S, et al 1993), mientras que otras investigaciones reportan que la insulina plasmática cruza la BHE por un proceso de transporte saturable. Los niveles de insulina en el LCR (~25% de la contenida en la sangre) incrementa de manera proporcional después de la ingesta de alimentos o con la infusión periférica de insulina (Kleinridders et al. 2014).

2.1.3 Señalización de Insulina

Se ha descrito el mismo mecanismo de señalización de insulina en todos los órganos, la acción de la insulina requiere la inducción de una compleja vía de señalización de moléculas que inicia con la unión de la insulina a su receptor (RI: receptor de insulina). El gen del RI se encuentra en el cromosoma 19p13.3 en humanos y en el cromosoma 8 en ratones, es un heterotetrámero (dos subunidades α y dos subunidades β ligadas por puentes disulfuro). Se comporta como una enzima alostérica. La subunidad α sirve tanto como subunidad de unión a insulina (contiene el sitio de unión a insulina), así como subunidad reguladora, por otra parte, la subunidad β es una proteína transmembrana unida a la subunidad α por puentes disulfuro y contiene a la cinasa tirosina, la cual es importante para el inicio de la acción de la insulina. (Craft and Yves 2010). De manera similar a otros tejidos insulino sensibles, en el cerebro se identificaron principalmente IRS-1 e IRS-2. Estos funcionan como intermediarios en la transducción de señales con otras moléculas para el inicio de varias cascadas de señalización de proteínas en particular como la *fosfatidil inositol 3 cinasa* (PI3-K) y las proteínas cinasas activadas por mitógeno (MAPK) (Gaspar et al. 2016). Estas dos vías participan en la plasticidad sináptica en el hipocampo, por

aumento en la síntesis de proteínas o por la estabilización de los microtúbulos y transporte axonal a través de la *glucógeno sintasa cinasa 3-β* (GSK-3β) cuyo mecanismo de acción se mencionará a detalle más adelante (Gaspar et al. 2016, Craft and Yves 2010). La insulina podría activar además otras vías como *mTOR* (mammalian target of rapamycin) que participa en la supervivencia neuronal y sensor de nutrientes (Figura 5) (Gaspar et al. 2016). La adecuada señalización de insulina es crucial para que todas las vías metabólicas antes mencionadas se activen y lleven a cabo diferentes funciones no solo en la periferia sino además en SNC, varios reportes sugieren que la señalización de insulina está alterada tanto de insulina está alterada tanto en el envejecimiento como en la Enfermedad de Alzheimer (Tabla 2.2).de insulina está alterada tanto en el envejecimiento como en la Enfermedad de Alzheimer (Tabla 2.2).en el envejecimiento como en la Enfermedad de Alzheimer (Tabla 2.2).

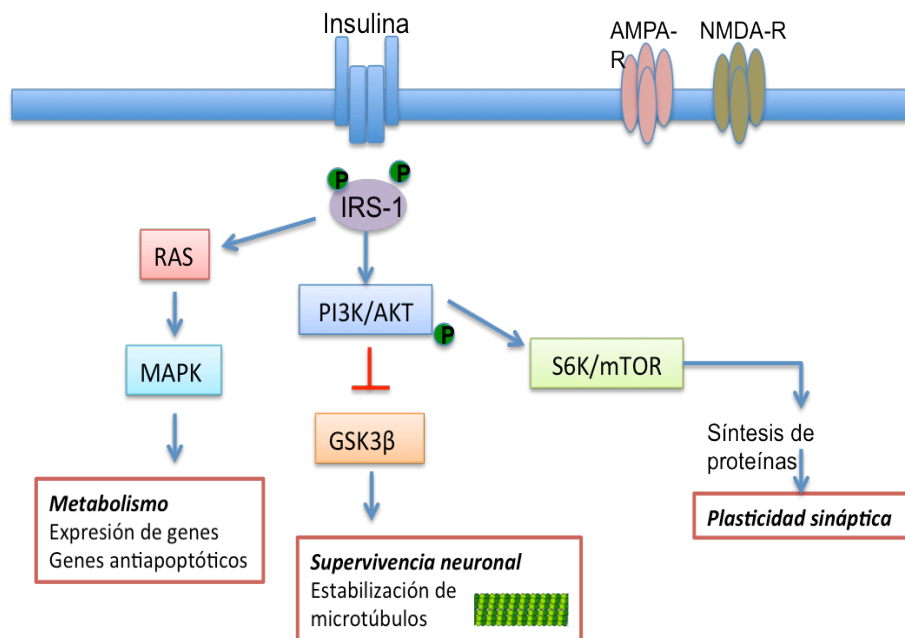


Figura 5. Señalización neuronal de insulina (normalidad). La adecuada señalización de insulina promueve la activación de diferentes vías, entre ellas PI3K, RAS y S6K/mTor que promueven el metabolismo, supervivencia neuronal y plasticidad sináptica

Tabla 2.2. Alteraciones en la señalización de insulina en el envejecimiento normal y en Enfermedad de Alzheimer			
<i>Sujetos/Tejido</i>	<i>Componentes del sistema de señalización de insulina</i>	<i>Observación</i>	<i>Referencia</i>
ENVEJECIMIENTO			
Humanos/Plasma	IGF-I	↓ de IGF-I en plasma	(Mustafa et al. 1999)
ENFERMEDAD DE ALZHEIMER			
Pacientes con EA/corteza frontal, hipocampo e hipotálamo	Insulina IGF-1 IGF-2(Receptor mRNA)	↓ de RI, IGF-1R, IGF-2R en hipocampo e hipotálamo ↓ insulina, IGF-1, RI e IGF-1R positivo para neuronas en hipocampo ↓RI y proteínas IGF-1R en hipocampo ↓proteínas IRS-2 en hipocampo Alteración en la señalización de IRS-1 en hipocampo e hipotálamo (↓p85 asociado a IRS-1) ↓p AKT y p GSK-3β	(Steen et al. 2005)
Pacientes con EA/LCR/suero	IGF-1 IGFBPs	↑Niveles de IGF-1 totales y libres ↑ niveles de IGF-1 e IGFBPs en suero y en LCR	(Vardy et al. 2007, Salehi, Mashayekhi, and Naji 2008)
Pacientes con EA o DCL /LCR	Insulina	↓Insulina en pacientes con EA moderada ↓Insulina en mujeres con DCL	(Gil-Bea et al. 2010)
Pacientes con EA/corteza e hipocampo	Insulina IGF-1 IRS-1	-Sin cambio en los niveles basales de insulina y moléculas de señalización de IGF-1 -Tendencia al aumento de IRS-1 en el hipocampo ↓ señalización de RI→IRS-1→PI3K en respuesta a insulina	(Talbot et al. 2012)
Humanos/suero/LCR	IGF-1 IGF-2 IGFBP	↑IGF-2 tanto en el suero como en el LCR de EA ↑IGF-1 en suero de EA ↑IGFBPs en el LCR de pacientes con EA	(Tham et al. 1993)
Pacientes con EA/LCR/plasma	Insulina	↓de insulina en el LCR ↑insulina plasmática	(Craft et al. 1998)
Pacientes con EA/	Señalización de	↓total y fosforilada de los	(Liu et al.

corteza	insulina	componentes de la señalización de insulina PI3K-AKT	2011)
IGF; insulin-like growth factor, RI; receptor de insulina, IGF-IR insulin-like growth factor receptor, IRS; insulin receptor substrate, EA; Enfermedad de Alzheimer, IGFbps; insulin-like growth factor -binding proteins, LCR; liquido ceforraquideo, PI3K; phosphoinositide 3 kinase			
Tomado y traducido de: Bedse et al, 2015 (Bedse et al. 2015)			

2.1.4 *Glucógeno sintasa cinasa 3 (GSK-3)*

La glucógeno sintasa cinasa (GSK) es una de las 5 enzimas capaces de fosforilar la glucosa sintasa. En los mamíferos la GSK es codificada por dos genes altamente relacionados, GSK-3 α y GSK-3 β , ambas se relacionan en una serie de procesos celulares como el metabolismo del glucógeno, transcripción de genes, apoptosis y estabilidad de los microtúbulos (Llorens-Martin et al 2014, and Gao et al 2012).

En el cerebro, GSK-3 β regula muchos procesos celulares cruciales ya que funciona como swich principal que controla numerosas vías de señalización motivo por el cual ha sido estudiada ampliamente.

2.1.5 Mediación del metabolismo

Después de que la insulina activa a su receptor (RI), se inicia una señalización lineal que comienza en los sustratos del receptor de insulina (IRs), seguida de la activación de PI3K (fosfatidil inositol 3 cinasa) y AKT (también conocida como proteína cinasa B) la cual fosforila GSK3 en su serina reguladora (Ser 21 en GSK-3 α ó Ser 9 para GSK-3 β), para de este modo inhibir la actividad de la GSK (Gao et al 2012).

La GSK-3 β es regulada, por lo tanto, por su fosforilación inhibitoria en la serina 9. GSK-3 β puede ser fosforilada en esta serina por varias cinasas: PKB fosforila GSK-3 β en respuesta a insulina, PKA fosforila también GSK-3 β en la Ser9 en respuesta a cAMP (adenosin monofosfato ciclico), entre otros, sin embargo, la vía de señalización extracelular más relevante que regula GSK-3 β es la de la insulina, la del factor de crecimiento parecido a insulina y Wnt, cualquier alteración en las señales de transducción de esta vía provoca que la GSK- β este anormalmente activa (Llorens-Martin et al 2014).

La sobreexpresión o sobreactivación de la GSK-3 β podría inducir una serie de cambios patológicos, muchos de los cuales son marcadores tanto de EA como de DMT2.

2.1.6 GSK-3 β en la patogénesis de la EA

Como se mencionó antes, la fosforilación inhibitoria en Ser 9 de GSK es en parte en respuesta a Wnt. La señalización de Wnt se inicia por la unión del ligando Wnt al receptor Frizzled (Fz), estas señales llevan a la inhibición de GSK-3 β y a la acumulación y estabilización de β -catenina, la cual, una vez estabilizada, inicia la transcripción de genes blanco de Wnt, incluyendo genes importantes de la estructura sináptica y función del SNC (figura 6^a) (Llorens-Martin et al 2014).

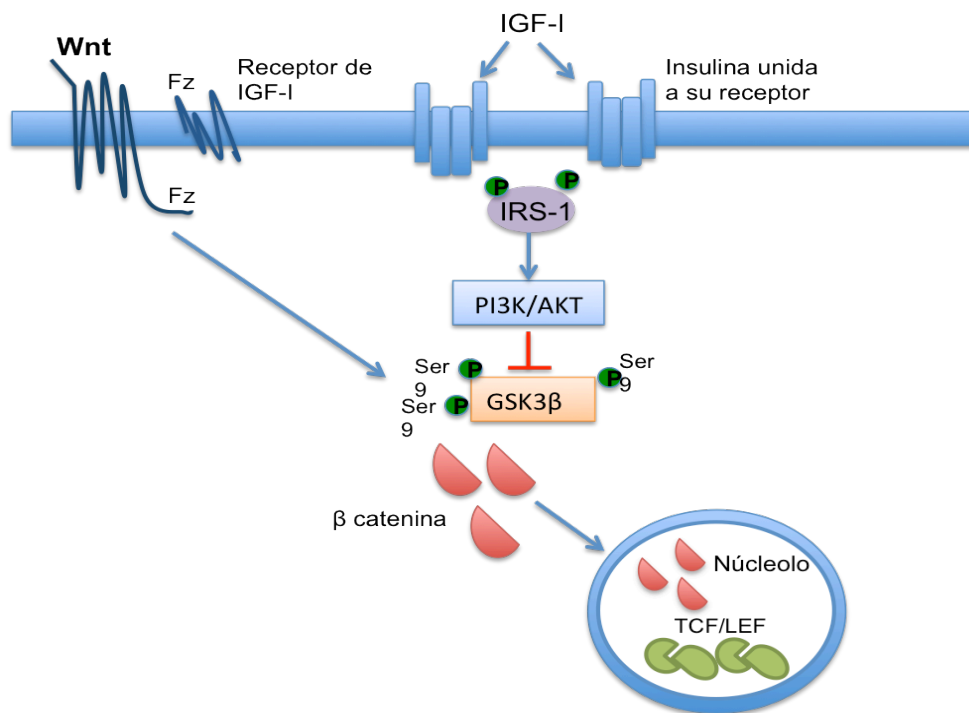


Figura 6^a . Inhibición de GSK-3 (normalidad). La inhibición de GSK 3 β en respuesta a Wnt, insulina e IGF-I estabiliza β catenina seguida de la translocación de genes blanco de la Wnt y genes importantes de la estructura sináptica y función del SNC

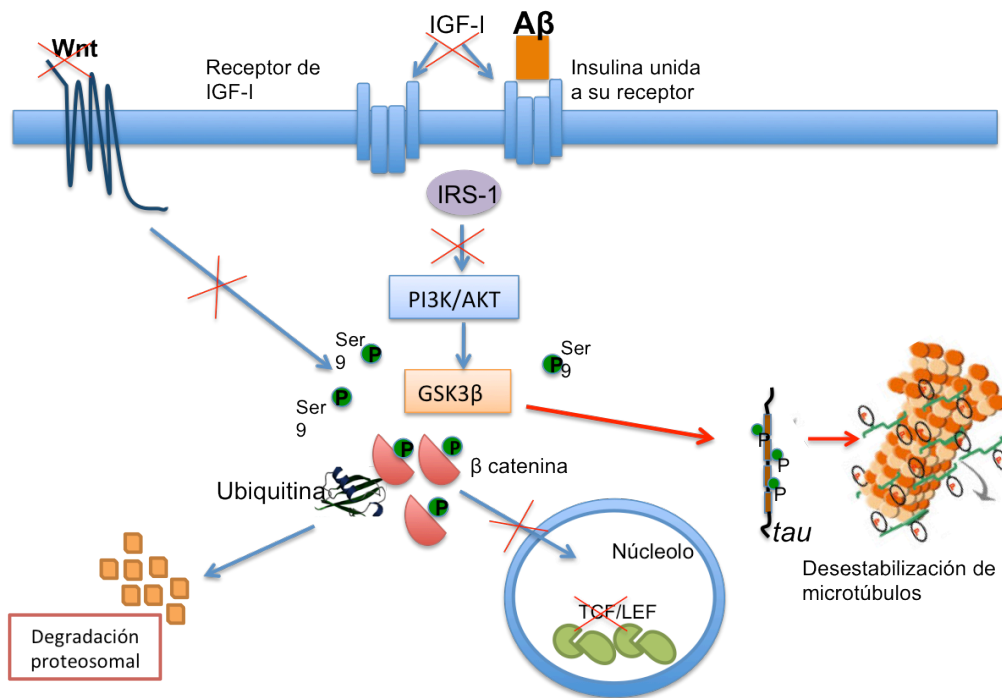


Figura 6^b. Sobreactivación de GSK-3β (anormal). Aβ interfiere tanto con la señalización adecuada de insulina como con la vía Wnt, lo que lleva a la activación inadecuada de la GSK 3β y la posterior hiperfosforilación de Tau.

De manera interesante, Aβ interfiere no solo con la señalización de insulina, sino también con las vías de señalización de Wnt (Towsend, et al 2006). Aβ tiene como blanco a la insulina o a las vías de señalización Wnt, dando como resultado la activación de GSK-3β y posteriormente la fosforilación de proteína tau (figura 6^b) (Gao et al 2012 and Majd et al 2015), ya que GSK-3β junto con CDK5 y PKA son las principales tres cinasas asociadas tanto a tau como a microtubulos, las tres muestran un amplio espectro de fosforilación, sin embargo, los principales sitios de fosforilación de *Tau* para cada cinasa son limitados en preferencia (Li and Holscher 2007).

Aunque GSK-3β fosforila al menos 36 residuos en *tau*, los principales sitios de fosforilación identificados para esta cinasa son: Ser199, Thr231, Ser396 y Ser413. Antes de la acumulación de marañas neurofibrilares, hay depósitos dispersos de fosfo-Thr231 en cerebros de pacientes con EA, de manera interesante, la fosforilación de Thr231 demanda la acción combinada de CDK5 y GSK-3β.

En la actualidad, el aumento de GSK se ha utilizado como modelo de EA, ya que la sobreexpresión de GSK-3 β provoca deterioro cognitivo y neuropatología tipo EA en modelos de ratones, al restaurar los niveles de GSK-3 β se revierten los déficits de memoria y se reduce la hiperfosforilación de *Tau* (Leroy, Yilmaz and Brion 2007, Llorens-Martin et al 2014) .

2.1.7 Enzima degradante de insulina (IDE por sus siglas en inglés)

Un mecanismo potencial por el cual la resistencia a la insulina/hiperinsulinemia podría aumentar el A β es a través de la competencia de insulina con A β por la enzima degradante de insulina (IDE).

La IDE es una metaloproteasa de zinc que se expresa abundantemente en cerebro, testículos, músculo e hígado, es predominantemente citosólica, pero se ha encontrado también en peroxisomas, retículo endoplásmico rugoso, membrana plasmática y en el compartimento extracelular. Varios péptidos sustratos, entre ellos la insulina, IGF-I, IGF-2, amilina y A β , comparten poca o ninguna homología de secuencia primaria de aminoácidos, pero si tienen una estructura secundaria similar de tipo “amiloidogénica” (Qiu and Folstein 2006) .

La cantidad de A β en el cerebro está dada por la producción de A β a través del procesamiento de la APP y por el aclaramiento y degradación de A β . Sin embargo, a pesar de que varias proteasas participan en la degradación de A β *in vitro*, las dos principales enzimas *in vivo* son IDE y neprilisina (NEP) (Qiu and Folstein 2006) .

Wang y colaboradores estudiaron ambas midiendo la expresión de mRNA y la actividad biológica de IDE y NEP en corteza frontal de humanos mediante PCR (reacción en cadena de polimerasa) en tiempo real e inmunoblot, así como con la especificidad y sensibilidad de fluorescencia para estudiar su actividad. Sus resultados mostraron que el mRNA de NEP, el nivel de actividad y proteína se encontraban disminuidas en pacientes con EA comparado con sujetos control. Por otro lado, la actividad de IDE no cambió, sin embargo, la expresión de mRNA de IDE aumentó sugiriendo una posible reacción compensatoria debido a déficit en su actividad (Wang et al. 2010).

IDE tiene un rol importante en la degradación y aclaramiento de insulina in vivo. La sobreexpresión de IDE en cultivos celulares aumenta el grado de degradación de insulina (Qiu and Folstein 2006). Si el nivel de insulina en el sistema nervioso central (SNC) aumenta, podría inhibir la degradación A β por IDE (Figura 7).

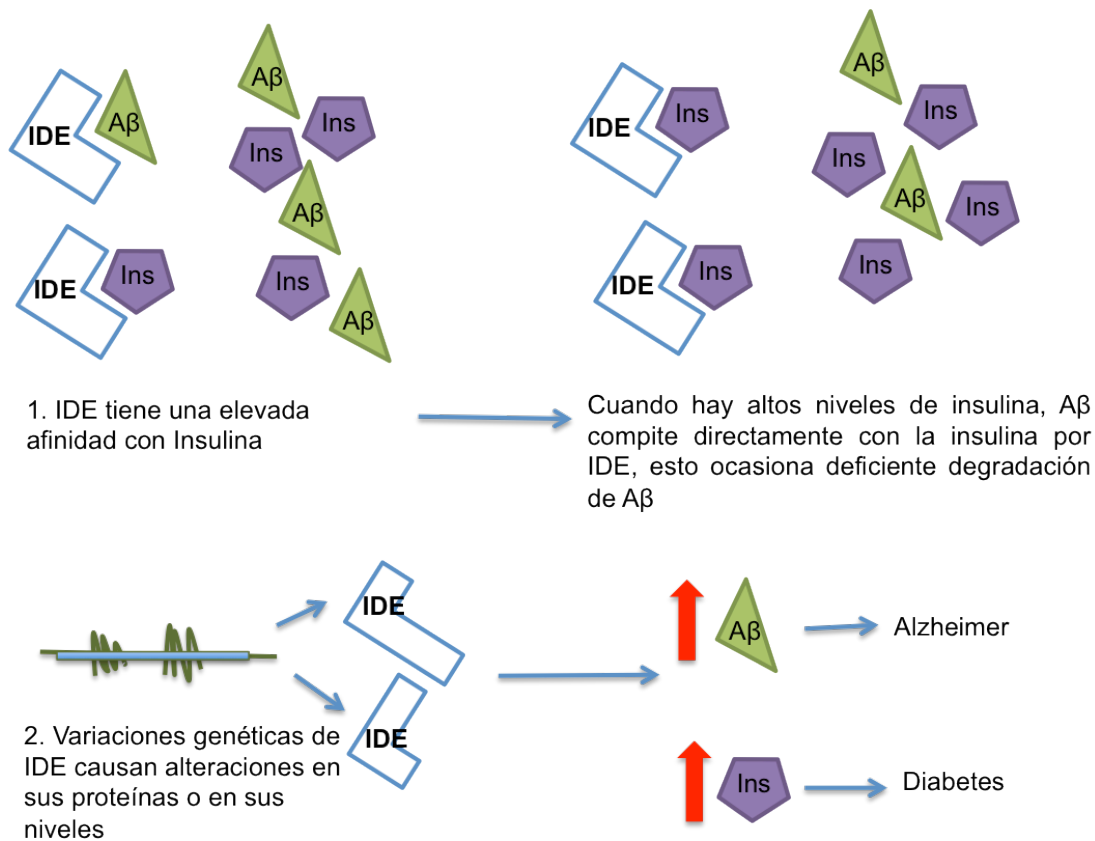


Figura 7. Hiperinsulinemia y variaciones en el gen de IDE pueden aumentar los niveles de A β . 1) Amiloide β compite directamente con la insulina por IDE, la cual tiene alta afinidad a insulina, por lo tanto, ante niveles elevados de insulina hay una degradación deficiente de A β . 2) Las variaciones genéticas de IDE causa alteración en sus niveles.

Se ha reportado que la señalización de la insulina regula la expresión de IDE. Frakhari-Rad y colaboradores (2000) proponen la hipótesis que la reducción en la degradación intracelular de insulina unida a su receptor inhibiría la señal del transductor mediada por el receptor, mediante la reducción del número de receptores disponibles en la membrana celular y/o comprometiendo la señalización río abajo del receptor (Fakhrai-Rad et al. 2000).

Cuando la actividad de la IDE o el receptor de insulina están alterados a priori o a posteriori, la regulación mutua entre IDE y la acción de la insulina en el SNC puede comportarse como un círculo vicioso que puede desencadenar disfunción cognitiva y EA en pacientes con diabetes (Craft and Yves 2010).

2.1.8 Alteraciones vasculares en diabetes tipo 2 y enfermedad de Alzheimer

La diabetes induce diferentes cambios patológicos en la microvasculatura, que eventualmente lleva a anormalidad en la función de los vasos sanguíneos provocando múltiples alteraciones. Por lo tanto, es importante considerar los aspectos vasculares de la DM como vínculo importante en la patogénesis de la EA. La alteración en los vasos sanguíneos aumenta la posibilidad de hemorragias, lesiones isquémicas y pérdida de materia blanca. Esto podría explicar en parte la coexistencia de cambios neurodegenerativos y vasculares en pacientes con demencia (Ostergaard et al. 2015).

A largo plazo la exposición a hiperglucemia con la contribución o no de otras comorbilidades como hipertensión, dislipidemia u obesidad, puede llevar a las siguientes alteraciones:

- Disminución de los rangos globales de flujo cerebral, correlacionado con la duración de la enfermedad
- Inhibición del óxido nítrico
- Disfunción celular del músculo liso
- Sobreproducción del factor de crecimiento vascular endotelial (VEGF por sus siglas en inglés)
- Inflamación crónica
- Desregulación hemodinámica
- Alteración en la actividad fibrinolítica
- Agregación plaquetaria
- Formación de placas ateroscleróticas
- Engrosamiento de la arteria cerebral media
- Calcificaciones
- Engrosamiento de la membrana basal de capilares

- Estrés oxidativo
- Acumulación de productos finales de glicación avanzada (AGEs)
- Microangiopatía

Estas alteraciones pueden provocar hipoperfusión crónica en el cerebro y contribuir al desarrollo de lesiones cerebrales. Cabe destacar que algunos de estos cambios provocados por diabetes, también han sido reportados en el envejecimiento y en EA (Tabla 2.3)

Wang y colaboradores (2014) postulan que la EA podría ser un trastorno vascular con consecuencias neurodegenerativas, más que un trastorno neurodegenerativo con consecuencias vasculares. Basados en esto proponen dos factores que necesitan estar presentes para que desarrolle la EA: 1) envejecimiento, el cual induce un normal pero insidioso proceso que disminuye el flujo sanguíneo cerebral, 2) presencia de alguna condición que disminuya la perfusión cerebral, como por ejemplo algún factor de riesgo vascular que adiciona una carga crucial y que coloca a las neuronas vulnerables en un estado de alto compromiso metabólico (Wang et al. 2014).

La diabetes es uno de los principales factores de riesgo para enfermedad cerebrovascular, los mecanismos exactos por los cuales la diabetes afecta el cerebro aún siguen en investigación, pero se sabe que participan tanto cambios cerebrovasculares como neurodegenerativos asociados o exacerbados por los cambios propios del envejecimiento (Kamal et al. 2000).

Tabla 2.3. Origen de la disfunción capilar en factores de riesgo vascular	
<i>Factor de riesgo</i>	<i>Cambio en la morfología capilar o flujo sanguíneo</i>
Envejecimiento	Cerebro humano: pérdida de pericitos, diámetro variable de capilares, aumento en la tortuosidad de los capilares, membranas basales engrosadas y fibrosis pericapilar
Diabetes	Humanos: engrosamiento de membranas basales, hiperviscosidad, entre otros. Modelos animales: Pérdida de pericitos, engrosamiento de la membrana basal, degradación del glicocalix por estrés oxidativo y lipoproteínas oxidadas
Enfermedad de Alzheimer	Cerebro humano: Degeneración de pericitos y fibrosis pericapilar.
Tomado y traducido de Ostergaard et al 2015. Capillary dysfunction: Its detection and causative rol in dementias stroke (Ostergaard et al. 2015)	

2.1.9 Vía de la *proteína cinasa C (PKC)*

La proteína cinasa C (PKC) juega un rol en la regulación del tono vascular tanto en condiciones fisiológicas como patológicas ya que se ha reportado su asociación con alteraciones vasculares, incremento en la permeabilidad, contractilidad, síntesis de matriz extracelular, crecimiento celular, apoptosis, angiogénesis, adhesión de leucocitos y activación de citocinas. La activación de PKC en diabetes aumenta la expresión de VEGF y activa NADPH oxidasa (nicotinamida adenina dinucleótido fosfato), lo que tiene como consecuencia el aumento en la producción de especies reactivas de oxígeno (ROS) (Taguchi 2009, Wang et al. 2014).

2.1.10 *Especies Reactivas de Oxígeno (ROS)*

La formación de ROS es continua aun en condiciones normales. Su principal origen es la mitocondria. Es importante considerarlos ya que están asociados a apoptosis, proliferación, inflamación y daño. En diabetes, hay un aumento de estrés oxidativo ya que hay un desequilibrio entre la producción de ROS, dado que las células vasculares funcionan como las principales productoras de ROS que subyacen la progresión de la diabetes. El aumento en la formación de ROS promueve resistencia a la insulina a nivel endotelial específicamente y favorece la aterosclerosis (Muhammad, Bierhaus, and Schwaninger 2009, Wang et al. 2014).

2.1.11 *Óxido Nítrico (NO)*

Es una molécula de señalización, gaseosa, de corta duración en los mamíferos y su disponibilidad es importante para mantener la funcionalidad de los vasos sanguíneos ya que entre sus funciones están:

- Inhibir la adhesión y agregación de plaquetas
- La quimiotaxis y activación de leucocitos mononucleares
- Expresión de moléculas de adhesión de los leucocitos por activación del endotelio vascular
- Migración y activación de células musculares lisas
- Vasodilatación

Por lo tanto, la reducción en la actividad de NO tiene como consecuencia la disminución de la resistencia de la pared de los vasos y alteración en la homeostasis vascular.

Los niveles basales de NO mantienen la salud del endotelio limitando la aparición de una respuesta inflamatoria inmune, en individuos diabéticos esta capacidad se encuentra disminuida por lo que hay una mayor actividad vascular e inmune, como, por ejemplo, el aumento de la formación de placa derivada de plaquetas (Wang et al. 2014, Bedse et al. 2015).

El hecho de que los niveles del NO está significativamente disminuido, pero no nulo, denota la naturaleza progresiva de la patología vascular asociada con diabetes. La patología vascular es compleja sin embargo algunos investigadores sugieren que el NO tiene un rol significativo (Wang et al. 2014).

2.1.12 *Productos finales de glicación avanzada (AGEs)*

La unión excesiva de glucosa a las proteínas como consecuencia de la hiperglucemia se conoce como glucosilación no enzimática de proteínas. La formación de productos de Maillard o reacción de Maillard comienza con la reacción de los grupos amino de la cadena lateral de lisina, arginina e histidina con carbohidratos reductores que incluyen a la glucosa, fructuosa, triosas y sus derivados fosforilados que después de varias semanas o meses de subsecuentes arreglos moleculares, reacciones de deshidratación, condensación y oxidación forman los llamados productos finales de glicación avanzada (AGEs) y estos contribuyen a complicaciones propias de la diabetes (Méndez 2003).

En un ambiente hiperglucémico, tanto animales diabéticos como humanos presentan aumento de AGEs y la sobreexpresión de su receptor (RAGE). AGEs-RAGE media inflamación a nivel del endotelio por activación de NF- κ B (factor nuclear potenciador de las cadenas ligeras kappa de las células B activadas) (Taguchi 2009).

Los mecanismos definidos por el cual AGEs inducen daño es por activación de su receptor. RAGE puede dañar a los vasos sanguíneos a través de dos vías interrelacionadas:

1. RAGE como blanco de estrés oxidativo en células endoteliales, probablemente a través de la activación de NADPH oxidasa, el mecanismo exacto aun no es claro.

2. Activación a largo plazo de NFκβ mediado por RAGE. NFκβ es uno de los reguladores centrales de inflamación, modula aterosclerosis y es activado por ROS.

Se ha observado un aumento en la expresión de RAGE en neuronas de pacientes con EA y el péptido β-amiloide parece estar implicado por ser un ligando de RAGE. La interacción entre Aβ y RAGE favorece a la inflamación en el SNC, por la activación de NFκβ, el cual induce cambios crónico degenerativos tanto en el endotelio como en células neuronales (Taguchi 2009).

2.2 Diabetes mellitus tipo 3

Algunos autores han llamado a la EA como diabetes tipo 3 en el sentido en que la EA representa una forma de diabetes selectiva del cerebro y que tiene características celulares, moleculares y bioquímicas que se sobreponen con la diabetes (De la Monte and Wands 2008), esto, aunado a la evidencia de la reducción en la utilización de glucosa y deficiencia del metabolismo energético en pacientes con EA (Fukasawa et al. 2015).

De los estudios que buscan dilucidar el vínculo entre diabetes y demencia se desprenden diferentes hipótesis (Tabla 2.4), sin embargo, también se ha considerado la posibilidad de que estos mecanismos celulares y moleculares en la fisiopatología de la diabetes no son una causa sino una consecuencia del proceso neuropatológico de la demencia (Tabla 2.5)

Es por eso que el estudio de la relación entre la diabetes y la demencia está aún inconcluso, el estudio de dicha relación ha ido más allá de lo molecular y celular. Con el fin de encontrar un tratamiento efectivo para demencias, diferentes estudios que exploran la posibilidad de mejora y/o estabilización cognitiva del deterioro cognitivo en sujetos con Enfermedad de Alzheimer mediante el uso de drogas antidiabéticas (incluyendo insulina intranasal) con resultados aparentemente satisfactorios (Ver mas adelante en apartado 2.6) (Yarchoan and Arnold 2014, De la Monte and Wands 2008).

2.3 Evidencia Epidemiológica diabetes-demencia

La diabetes mellitus ha sido documentada como uno de los factores de riesgo para demencia y cobra interés dado que es un factor de riesgo potencialmente modificable (ADI

2014). Es por esto que diferentes estudios de tipo poblacional exploran esta asociación en diferentes enfoques.

Tabla 2.4 Hipótesis metabólicas de las consecuencias de la resistencia a la insulina en la Enfermedad de Alzheimer		
<i>Alteración</i>	<i>Efecto adverso</i>	<i>Rol en la EA</i>
<i>Función de GLUTs</i>	Reduce la ingesta y la utilización de glucosa	Déficit energético, función homeostática comprometida, desconexión sináptica
<i>Receptor de insulina</i>	Disminución de la señalización a través de IRS, PI3K-Akt	Reducción neuronal y supervivencia oligodendroglial, plasticidad neuronal, mantenimiento de mielina
	Incremento en la activación de GSK-3 β y fosfatasa que regulan negativamente la señalización de insulina	Incremento en la fosforilación de Tau, estrés oxidativo, neuroinflamación, señalización de proapoptosis, disminución en la señalización de Wnt NO uses rayitas, no existen en español
	Reducción de la expresión de genes sensibles a insulina	Reducción de la expresión de GAPDH, alteración del metabolismo de la glucosa
<i>Función del receptor o hiperinsulinemia</i>	Daño a células endoteliales, endurecimiento de la íntima y fibrosis en la pared de los vasos	Enfermedad microvascular e hipoperfusión cerebral Respuesta proinflamatoria
<i>Función mitocondrial</i>	Aumento del estrés oxidativo, ROS y disminución de NO	Daño al DNA, peroxidación de lípidos, déficits de energía, muerte celular, incremento en la expresión de A β PP, depósito de A β 42
<i>Resistencia a la insulina/ hiperinsulinemia</i>	Insulina compete con A β por la enzima degradante de insulina	Aumento de niveles de A β
<i>Hiperglucemia</i>	Acumulación de productos finales de glicación avanzada	Alteraciones en la remoción de A β 42
Abreviaturas: GLUTs transportadores de glucosa, IRS; sustrato receptor de insulina, PI3K; fosfoinositol 3 cinasa, GSK-3 β ; glucógeno sintasa cinsa 3 β , GAPDH; Gliceraldehído 3 fosfato deshidrogenasa, ROS; especies reactivas de oxígeno, NO; Óxido nítrico, A β PP; Proteína precursora de beta amiloide, A β 42; péptido β amiloide de 42 aminoácidos, IGF; Factor de crecimiento parecido a insulina.		

Modificado de: De la Monte Brain insulin resistance and deficiency as therapeutic targets in Alzheimer Disease. Current Alzheimer Research 2012. (De la Monte and Wands 2008)

Tabla 2.5 Procesos neuropatológicos que contribuyen a resistencia a la insulina cerebral en la Enfermedad de Alzheimer		
<i>Proceso neurodegenerativo</i>	<i>Mecanismo de alteración en la señalización cerebral de insulina</i>	<i>Consecuencias en relación a señalización de insulina cerebral</i>
<i>Toxicidad de Aβ42</i>	Compite con la insulina y reduce la afinidad de la insulina para con su receptor. Los oligómeros de AβPP desensibilizan y reducen la superficie de expresión de los receptores de insulina. Interfiere con la activación de PI3K de Akt	Altera la señalización de insulina Altera la supervivencia y plasticidad neuronal Incrementa la activación de GSK-3β e hiperfosforilación de tau
<i>Enfermedad microvascular</i>	Hipoperfusión cerebral, daño hipóxico isquémico	Exacerba la resistencia a la insulina
<i>Estrés oxidativo</i>	Daño al DNA, peroxidación de lípidos, acúmulo de tau y Aβ42	Aumento de la neuroinflamación e inhibición de la señalización de insulina por citocinas proinflamatorias
<i>Tau hiperfosforilada</i>	Aumento del estrés oxidativo, promueve neuroinflamación	Favorece la resistencia a la insulina
Abreviaturas: PI3K; fosfoinositol 3 cinasa, GSK-3β; glucógeno sintasa cinasa 3β, APP; Proteína precursora de beta amiloide, Aβ42; péptido β amiloide de 42 aminoácidos Modificado de: De la Monte Brain insulin resistance and deficiency as therapeutic targets in Alzheimer Disease. Current Alzheimer Research 2012. (De la Monte and Wands 2008)		

2.4 Impacto de la diabetes mellitus en la función cognitiva

En diversos estudios se explora el desempeño cognitivo de sujetos diabéticos comparado con sujetos no diabéticos, evalúan diferentes funciones cognitivas con diferentes pruebas neuropsicológicas. Los resultados muestran un pobre desempeño de los sujetos diabéticos en pruebas que evalúan la atención, funciones psicomotoras y ejecutivas (Nandipati et al. 2012). Marseglia y colaboradores (2016) reportaron que la diabetes tipo 2 descontrolada se relacionada con bajo desempeño cognitivo principalmente en la velocidad de percepción, fluencia verbal, atención y memoria (Marseglia et al. 2016).

En diferentes metanálisis se concluye que los sujetos con DMT2 de 65 años de edad (media de edad) presentan menor desempeño en diferentes dominios cognitivos como velocidad de procesamiento, memoria verbal y visual, función motora y ejecutiva (comparados con controles no diabéticos) (Palta et al. 2014, van den Berg et al. 2009).

Los sujetos diabéticos pueden presentar cambios en la función cognitiva a lo largo de la historia natural de la enfermedad y esto podría resultar en el desarrollo de algún tipo de demencia (Moheet, Mangia, and Seaquist 2015).

La relación entre diabetes y demencia puede ser explicada desde diferentes mecanismos que ya se han expuesto con anterioridad, sin embargo, dado que es un factor de riesgo potencialmente modificable, diferentes estudios a nivel mundial estudian el papel que juega en el desarrollo de demencia a nivel poblacional. Los resultados varían en función del diseño del estudio, tamaño de la muestra, periodo de seguimiento y criterios diagnósticos de diabetes y demencia.

En la tabla 2.6 podemos observar un resumen de diferentes estudios epidemiológicos que exploran la asociación entre diabetes y demencia desde diferentes perspectivas. Los riesgos calculados para demencia en sujetos con diabetes tipo 2 van de entre 1.5 hasta 4.8. Estos, pueden variar incluso en un mismo país. Como, por ejemplo, en los Estados Unidos, en donde en un estudio de seguimiento a 20 años realizado en Boston los sujetos diabéticos no presentaron riesgo de desarrollar demencia (Akomolafe et al. 2006), mientras que en Manhattan, en un seguimiento a 5 años, los sujetos diabéticos sí presentaron riesgo de desarrollar demencia (riesgos de entre 3.6-4.8), pese a que los criterios diagnósticos de demencia utilizados en ambos estudios fueron los mismos (NINCDS-ADRDA) (Luchsinger et al. 2005).

En México, se ha reportado que los sujetos con diabetes tienen el doble de riesgo de desarrollar algún tipo de demencia (RR 2.71, IC 95% 1.73-4.42) (Mejia-Arango and Zuniga-Gil 2011). El diagnóstico de diabetes fue por autorreporte y el diagnóstico de demencia se realizó con el examen cognitivo transcultural que incluye 5 pruebas: aprendizaje de palabras, recuerdo libre de palabras, copia de figuras abstractas, recuerdo de figuras y detección visual, así como IQCODE (Informant Questionnaire on Cognitive

decline in the elderly) que se compone de 16 preguntas realizadas al familiar del adulto mayor evaluado sobre su desempeño cognitivo dos años previos a la encuesta (Morales Gonzalez et al. 1992). Para evaluar la dependencia funcional (necesaria para el diagnóstico de demencia) utilizaron el índice de Katz (Cabanero-Martinez et al. 2009).

Tabla 2.6. Estudios poblacionales que exploran la asociación entre diabetes tipo 2 y demencia

Autor	País	N total	Edad en la basal (años)	Seguimiento (años)	Diagnóstico de diabetes	Diagnóstico de demencia	Análisis ajustado por:	Riesgos para desarrollar demencia
Schnaider (2004)	Israel	1,892	40 a 65	36	Glucosa sérica, uso de hipoglucemiantes orales / insulina o diagnóstico previo de diabetes hecho por un médico	Acorde a los criterios del DSM-IV y el consenso de dos médicos psiquiatras	Edad, índice de masa corporal (IMC), tensión arterial, tabaquismo, colesterol HDL y medicación para diabetes	Diabetes en tratamiento OR 2.87 (IC 95%; 0.66-12.45), diabetes sin medicación 2.89 (IC 95%; 1.28-6.53), Diabetes sin considerar tratamiento 2.83 (IC 95%; 1.40-5.71)
Velayudhan (2010)	Londres	103 sujetos con DCL	65	4	Autorreporte o diagnóstico previo hecho por un médico	Algoritmo diagnóstico previamente validado	Enfermedad vascular cerebral (EVC), ataque isquémico transitorio, duración de diabetes, edad y género	HR simples 2.9 (IC; 95% 1.1-7.3), HR ajustado 2.9 (IC 95% 1.1-7.3)
Xu -2004	Suecia	1,301	≥ 75	6	Autorreporte, glucosa sérica, uso de hipoglucemiantes orales o insulina	DSM-IV Diagnóstico diferencial de acuerdo a los criterios del NINCDS-ADRDA y para el diagnóstico de posible demencia vascular se utilizaron los criterios de AIREN	Edad, género y nivel educativo, enfermedad cardíaca, EVC, tensión arterial, uso de tratamiento antihipertensivo e IMC	Multiajustado para cualquier tipo de demencia HR 1.5 (IC 95% 1.0-2.1), EA HR 1.3 (IC 95% 0.9-2.1), demencia vascular HR 2.6 (CI 95% 1.2-6.1)
Ohara (2011)	Japón	1,017	≥ 60	15	Criterios de la OMS para diabetes	Acorde a los criterios del DSM-III R. El diagnóstico de EA se realizó clínicamente según los criterios de NINCDS-ADRDA y demencia vascular acorde a criterios AIREN	Edad, género, hipertensión, alteraciones en el electrocardiograma, IMC, perímetro de cintura, colesterol total, antecedente de EVC, educación, tabaquismo, alcoholismo y actividad física	Cualquier tipo de demencia: 1.7 (IC 95% 1.19-2.53). Para EA : 2.05 (IC 95% 1.18-3.57), Demencia vascular: 1.82 (IC 95% 0.89-3.71)

Autor	País	N total	Edad en la	Seguimiento	Diagnóstico	Diagnóstico de	Análisis ajustado por:	Riesgos para desarrollar
Akomolafe (2006)	Estados Unidos (Boston)	2,210	70 (media) al seguimiento)	20	Hipoglucemiantes orales o insulina (documentado) o glucemia plasmática casual (no ayuno) mayor o igual a 200 mg/dl	DSM-IV para demencia, EA según los criterios de la NINCDS-ADRDA y demencia vascular según los criterios del ADDTC	Edad, genero, educación, homocisteína plasmática, tensión arterial, IMC, tabaquismo, alcoholismo, EVC y enfermedad cardiovascular.	Todas las causas de demencia HR 1.2 (IC 95% 0.74-1.96), EA HR 1.15 (IC 95% 0.65-2.05), demencia vascular HR 0.81 (IC 95% 0.18-3.7)
Kimm (2011)	Corea	848,505	40-95	14	Glucosa sérica en ayuno de 6.99 mmol/l ó mas	Criterios ICD-10 y DSM-IV, complementado con historia clínica, evaluación física, neurológica, neuropsicológica, estudios de laboratorio e imagen	Edad y alcoholismo	HR en hombres para EA 1.6 (IC 95% 1.3-2.0), demencia vascular 2.0 (IC 95% 1.5-2.8), cualquier tipo de demencia HR 1.6 (IC 95% 1.3-1.8). HR en mujeres para EA 1.4 (IC 95% 1.1-1.7), demencia vascular 2.8 (IC 95% 2.0-3.9), todos los tipos de demencia HR 1.6 (IC 95% 1.4-1.9)
Luchsinger (2005)	Estados Unidos (Manhattan)	1,138	≥ 65	5.5	Autorreporte de diabetes o medicación en la basal o en cada intervalo del seguimiento	Basado en los criterios NINCDS-ADRDA, se categorizó como probable y posible EA	Edad y género, grupo étnico, educación y presencia de alelo APOE-ε4	Posible Alzheimer HR 3.8 (IC 95% 1.8-8.2). Probable EA HR 4.8 (IC 95% 1.9-11.6)
Mejia - Arango (2011)	México	5,398	≥ 50	2	Autorreporte de diabetes y autorreporte de hipoglucemiantes	Evidencia de alteración cognitiva y dependencia funcional	Edad, género y nivel educativo	RR 2.71 (IC 95% 1.73-4.42)

Abreviaturas: DSM-IV; Manual diagnóstico y estadístico de los trastornos mentales version IV, NINCDS-ADRDA; National Institute of Neurological and Communicative Disorders and Stroke and the Alzheimer's Disease and Related Disorders Association; AIREN: Association Internationale pour la Recherche et l'Enseignement en Neurosciences; ADDTC: The Alzheimer Disease Diagnostic and Treatment Center. IC: 95 % Intervalo de confianza; EA; enfermedad de Alzheimer, EVC; enfermedad vascular cerebral. OR; Odds ratio HR: Hazard ratio, RR; relative risk.

2.6 Medicación antidiabética como tratamiento para deterioro cognitivo y demencia

Los fármacos que actualmente están disponibles para el manejo de las demencias buscan retrasar el proceso patológico de la enfermedad, ya que las investigaciones realizadas para elaborar fármacos que detengan o reviertan el proceso no han tenido resultados alentadores.

La posibilidad del uso de medicamentos antidiabéticos para el tratamiento de las demencias ha tomado auge en los últimos años. Se sabe que éstos pueden atravesar la BHE y que pueden actuar también a nivel cerebral, principalmente aquellos que actúan o afectan la vía de señalización de IRS-1 y AKT (Yarchoan and Arnold 2014).

Los que se han estudiado como tratamiento para DCL y demencia son biguanidas, sulfonilureas, insulina intranasal y periférica, tiazolidinedionas y agonistas del receptor de GLP-1, con el principio de que éstas pueden mejorar la sensibilidad a insulina, promover el metabolismo energético cerebral y la viabilidad neuronal, reduciendo la inflamación y afectar directa e indirectamente a las mitocondrias (Patrone, Eriksson, and Lindholm 2014).

En dos meta análisis recientes donde se explora el efecto de los diferentes medicamentos antidiabéticos en la demencia o en el desempeño cognitivo concluyen que aún no hay suficiente evidencia del efecto positivo que estos podrían tener, ya que los resultados aún difieren (Umegaki 2016, Alagiakrishnan et al. 2013). Estos resultados contradictorios se pueden ver influenciados por el tipo de administración de los medicamentos y dosis, además de las características de cada sujeto que podrían afectar la disponibilidad de los medicamentos.

2.7 El grupo de investigación en demencias 10/66 (GID)

El grupo de investigación en demencias 10/66 (DRG por sus siglas en inglés Dementia Reseach Group) tiene como sede el King's College de Londres, en el Reino Unido.

Es parte de una iniciativa internacional cuyo objetivo es generar información epidemiológica de las demencias en países de bajo y mediano ingreso económico donde la información disponible es nula o escasa, documentando y estudiando de manera multidimensional los factores asociados a demencia, así como mejorar las condiciones de los sujetos con demencia en estos países. Los detalles del protocolo han sido previamente publicados (Prince et al. 2007) y los instrumentos utilizados han sido validados transculturalmente (Prince et al. 2003). El GID 10/66 se fundó en 1998, se encuentra afiliado a la ADI y es un estudio multicéntrico que ha realizado ya varias etapas de evaluación a AM de 65 años y más.

México se incorporó al GID 10/66 en 1999, participando un año después en la realización del estudio piloto para la validación del algoritmo diagnóstico de demencia que es utilizado por el grupo (Prince et al. 2008). En 2004 se llevó a cabo la evaluación basal de los sujetos participantes con el fin de obtener la prevalencia de demencia (Libre Rodriguez et al. 2008). En el año 2007 se realizó la primera evaluación del seguimiento para obtener datos sobre demencia incidente y enfermedad vascular cerebral, el análisis de los datos de seguimiento que incluye el estudio de los factores de riesgo (Prince et al. 2012).

III. Planteamiento del problema

Actualmente el mundo está viviendo una transición demográfica, el número de AM va en aumento, el envejecimiento poblacional trae como consecuencia el incremento de enfermedades asociadas a la edad, tal es el caso de las demencias, donde el principal factor de riesgo es el envejecimiento.

El número de sujetos con demencias alrededor del mundo está aumentando, su importancia radica en que las demencias son enfermedades neurodegenerativas que causan discapacidad y dependencia de manera progresiva en el individuo que la padece.

Dentro de los objetivos del Plan de Acción Nacional para la Enfermedad de Alzheimer, está fortalecer las estrategias y programas para combatir las enfermedades crónicas que son factores de riesgo para la Enfermedad de Alzheimer y otras demencias, con la finalidad de reducir su incidencia (ADI 2016).

Entre los factores de riesgo contundentes para demencia, según el reporte de la ADI, se encuentra la diabetes y México en la actualidad tiene altos índices de diabetes, según la OECD (Organization for Economic Co-operation and Development) (OECD 2016), por lo tanto, resulta importante estudiar su impacto en el desarrollo de diversos desenlaces de salud en nuestra población, tal es el caso de las demencias.

Es importante considerar el rol que juegan las características propias de la diabetes en el desarrollo de alguna demencia a fin de detectar factores potencialmente modificables, sobre los cuales se pudiese intervenir para modificar la aparición o el curso de la enfermedad demencial en adultos mayores con diabetes.

IV. Pregunta de investigación

¿Cuál es el riesgo de desarrollar demencia en adultos mayores mexicanos con diabetes mellitus tipo 2?

V. Justificación

En los últimos años se ha prestado particular atención al estudio de la relación entre diabetes y demencia; no sólo como factor de riesgo sino además como factor causal de la enfermedad. Diferentes estudios epidemiológicos han documentado que la diabetes es un factor de riesgo contundente para demencia, sin embargo, la heterogeneidad de los estudios es un factor que aún no permite dilucidar por completo la asociación.

La DM es una enfermedad compleja, que por si misma posee diferentes características que deberían ser consideradas en el estudio de la asociación entre diabetes y demencia, mismas que podrían influenciar esta relación, tales como: el tiempo de evolución de la enfermedad, tratamiento, descontrol glucémico y condiciones comórbidas, que si bien podrían no ser exclusivas de diabetes si se presentan con frecuencia en los adultos mayores y que no han sido explorados. El estudio de las mismas podría aportar información valiosa en el estudio de las demencias ya que algunas de estas características pueden ser potencialmente modificables.

VI. Objetivos

General

- Estimar el riesgo de presentar demencia de adultos mayores mexicanos (de 65 años y más) de ingreso económico medio/bajo, con diabetes mellitus tipo 2, en un seguimiento a tres años

Específicos

- Describir las características sociodemográficas y clínicas de la población en estudio
- Estimar la prevalencia de DMT2 en la evaluación basal
- Estimar la incidencia de demencia en la muestra total basal seguida a tres años
- Estimar en el seguimiento, el riesgo de desarrollar demencia de sujetos con y sin diabetes mellitus tipo 2 con tres diferentes modelos de análisis simples y ajustados

- Explorar la asociación entre niveles de glucosa sanguínea y el riesgo de desarrollar demencia
- Evaluar la asociación entre la demencia y el diagnóstico previo de DMT2
- Explorar la asociación entre el control y descontrol de la DMT2 y el desarrollo de alguna demencia
- Explorar la asociación entre la DMT2 en tratamiento y sin tratamiento con el desarrollo de algún tipo de demencia

VII. Hipótesis

- Los sujetos con DMT2 tendrán mayor riesgo de desarrollar algún tipo de demencia comparado con los sujetos sin diabetes
- Los AM con niveles elevados de glucosa sanguínea tendrán mayor riesgo de desarrollar demencia comparado con sujetos con glucosa dentro de límites normales
- Los sujetos que desconocen tener diabetes tendrán mayor riesgo de desarrollar demencia comparado con los que se saben portadores de la enfermedad
- El control y descontrol de la diabetes influenciará el riesgo de los sujetos diabéticos de desarrollar demencia
- Los sujetos diabéticos que se encuentren con algún tratamiento hipoglucemiante tendrán menos riesgo de desarrollar demencia que aquellos sujetos diabéticos sin tratamiento

VIII. Metodología

8.1 Diseño del estudio

Se trata de un estudio de base poblacional, de seguimiento en una cohorte fija. Analizamos los datos de México del Grupo de Investigación en Demencias 10/66. El presente trabajo es un análisis secundario de los datos obtenidos como resultado de las fases de prevalencia (evaluación basal) y de incidencia (seguimiento).

8.2 Población de estudio

Sujetos de 65 años o más que fueron identificados mediante un censo puerta en puerta en dos diferentes áreas de estudio 1) el área urbana 3 AGEBS (Áreas Geográficas Estadísticas Básicas) en la delegación Tlalpan y 2) el área rural, pueblos de Santa Catarina, San Andrés de la Cal, Santo Domingo Ocotitlán, San Juan Tlacotenco y Amatlán; del municipio de Tepoztlán, y de Huitzilac, Tres Marías y Coajomulco del municipio de Huitzilac, en el estado de Morelos. Tanto los AM como sus familiares o cuidadores aceptaron participar en el estudio y firmaron un consentimiento informado. El comité de ética del Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía de México y el del King's College of London aprobaron la investigación (número de registro 96/07).

8.3 Evaluaciones

En la evaluación basal se aplicó a los sujetos participantes la batería de evaluación del DRG 10/66 que incluía: un cuestionario del hogar, pruebas cognitivas, un inventario del estado mental geriátrico y un cuestionario sociodemográfico además de un examen neurológico realizado por un médico. Todos aplicados por personal entrenado en el Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía.

Las evaluaciones utilizadas para valorar el desempeño cognitivo fueron:

- a) Versión computarizada del Examen Mental Geriátrico (AGECAT; Geriatric Mental Scale Schedule) (Copeland, Dewey, and Griffiths-Jones 1986)
- b) El instrumento para el tamizaje de demencia en la comunidad (CSI-D: The community screening interview for dementia) (Hall et al. 1993)
- c) Fluencia verbal semántica con la categoría “animales” con duración de 1 minuto

- d) Aprendizaje de 10 palabras en tres ensayos consecutivos y repetición después de 5 minutos, esta es una adaptación del The European Consortium to Establish a Registry for Alzheimer's Disease (CERAD) (Ganguli et al. 1996)

Todas las evaluaciones fueron previamente validadas transculturalmente, las medidas individuales fueron sólidas en la evaluación de demencia a pesar del bajo nivel educativo de muchos participantes del estudio (Prince et al. 2009).

El estudio de los participantes se complementó con una valoración neurológica, y la información fue complementada y verificada con un cuestionario para el informante (CSI'D informant) aplicado a los familiares o cuidadores del AM evaluado (Dewey and Copeland 2001). Simultáneamente, se extrajeron muestras sanguíneas en ayuno para la cuantificación de glucosa sérica, proteínas, triglicéridos, colesterol total, lipoproteínas de alta (HDL) y baja densidad (LDL).

En la fase de seguimiento que se llevó a cabo tres años después de la evaluación basal se realizaron las mismas evaluaciones antes mencionadas, con excepción de la toma de muestra sanguínea.

8.4 Criterios de inclusión

La población elegible para este análisis, consistió en todos los sujetos de 65 años o más, sin demencia, residentes de las áreas seleccionadas, con evaluación completa en las dos fases del estudio (basal y seguimiento) y de quienes se obtuvo en la evaluación basal, la muestra sanguínea para el análisis bioquímico.

8.5 Criterios de exclusión

Se excluyó a los sujetos que no contaban con la medición de parámetros bioquímicos necesarios para la realización de este análisis tales como: glucosa, triglicéridos, colesterol total y colesterol HDL y LDL.

8.6 Muestra

La muestra para el estudio basal se estimó con base en una prevalencia de demencia del 4.5%, reportada en la literatura, considerando un error alfa de 0.05 y una precisión de \pm

0.9% para cada área de estudio (rural y urbana), misma que permite estimaciones en la muestra total con una precisión del $\pm 1.2\%$.

La muestra basal total estuvo integrada por 2003 participantes, de los cuales se excluyeron a 180 sujetos que presentaban demencia y que para fines de nuestro análisis debían ser excluidos, de la misma forma que 259 que tenían incompleta la información (por ejemplo: no tenían el análisis sanguíneo). De los 1564 sujetos restantes que fueron reevaluados en el seguimiento a tres años, se excluyó a 135 sujetos que fallecieron y a 236 que se perdieron por negativa a seguir participando en el estudio o por que no pudieron ser recontactados (por ejemplo: cambio de domicilio). Por lo tanto, la muestra total que se integró para nuestro análisis fue de 1193 sujetos, de estos 600 eran residentes del área urbana y 593 del área rural (Flujograma 1).

8.7 Definición de variables

Demencia

Realizamos el diagnóstico de demencia acorde a los criterios del algoritmo diagnóstico de demencia del DRG 10/66 o del Manual Diagnóstico de los Trastornos Mentales en su IV edición (DMS-IV) (APA 1995). Para la realización de este diagnóstico se utilizaron las evaluaciones antes descritas. El algoritmo del 10/66 ha sido validado y calibrado transculturalmente en el estudio piloto del DRG en 25 centros que identificaron casos de demencia con una sensibilidad del 94% y una especificidad del 97% en sujetos con alta escolaridad y del 94% en controles con bajo nivel educativo (Prince et al. 2003).

Diabetes mellitus tipo 2

Se recolectó la muestra sanguínea en ayuno de los sujetos participantes en tubos colectores para la determinación de glucosa sérica. Para el diagnóstico de diabetes utilizamos las cifras de glucosa acorde a los criterios de la American Diabetes Association (ADA) (ADA 2013). Clasificamos con DMT2 a los sujetos que presentaban cifras de glucosa ≥ 126 mg/dl y/o autorreporte de la enfermedad (respuesta afirmativa a la pregunta: ¿Alguna vez le han dicho que tiene diabetes/azúcar alta? ¿Necesita una dieta especial, toma medicamentos o se inyecta insulina?).

Variables sociodemográficas

Consideramos el género (masculino y femenino), área de estudio de acuerdo al área de residencia de los participantes (urbana y rural) determinada por la actividad económica predominante y la densidad poblacional de las localidades. La edad se dividió en cuatro grupos en función de la edad de los participantes en el seguimiento: 68-72 años, 73-77 años, 78-82 y mayores de 83 años. El nivel educativo obtenido por autorreporte se clasificó en tres grupos: educación nula o primaria incompleta, primaria o secundaria, media superior y superior.

Variables cardiovasculares

Dislipidemia: Consideramos al sujeto con dislipidemia cuando presentaba al menos una cifra alterada en los niveles séricos de lípidos, para colesterol total ($>200\text{mg/dl}$), colesterol HDL ($<50\text{mg/dl}$ en mujeres y $<40\text{mg/dl}$ en hombres) y triglicéridos ($>150\text{mg/dl}$), según los criterios del Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP-ATP III) (Pasternak 2003).

Hipertensión: Aquellos adultos mayores que en la evaluación basal se autorreportaran con hipertensión (respuesta afirmativa a la pregunta: ¿Alguna vez le han dicho que tiene la presión arterial alta?), y/o tuviesen en la evaluación basal cifras altas de tensión arterial en el promedio de dos mediciones con baumanómetro manual ($>140\text{mmHg}$ sistólica o $>90\text{mmHg}$ diastólica). Estas cifras se basan en los parámetros del Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Pressure (JNC-VII) (JNC-VII 2004).

Obesidad central: Con una circunferencia de cintura $\geq 102\text{ cm}$ en hombres y ≥ 88 en mujeres acorde a los criterios del NCEP-ATP III (Pasternak 2003) medida con una cinta métrica con el paciente en bipedestación.

Enfermedad cardíaca: Autorreporte de la enfermedad con la respuesta afirmativa a la pregunta: ¿Alguna vez un médico le dijo que tenía problemas del corazón o cardíacos? y/o autorreporte de ataque cardíaco, angina, falla cardíaca o enfermedad de válvula.

Enfermedad vascular cerebral: Autorreporte de enfermedad vascular cerebral diagnosticada por un médico, con la respuesta afirmativa a las siguientes preguntas: ¿Alguna vez tuvo una embolia o derrame cerebral que requirió atención médica, ¿Quién diagnosticó el ataque: médico general/internista o médico especialista? o autorreporte de accidente isquémico transitorio con la respuesta afirmativa a: ¿Alguna vez ha tenido debilidad repentina de una extremidad (brazo o pierna), pérdida del habla o ceguera parcial que se mejoró rápidamente, en menos de 1 día? (los médicos algunas veces llaman a estos episodios, accidentes isquémicos transitorios).

Tabaquismo: Autorreporte de consumo frecuente de tabaco (cigarros, puro, pipa), categorizando el consumo mediante el cálculo del índice tabáquico (número de cigarros fumados por día x número de años fumando/20 (Ferri et al. 2011). Para tal fin se recodificaron y utilizaron las respuestas de las siguientes preguntas: ¿En algún momento de su vida fumó cigarros, puro o pipa casi todos los días?, ¿Qué edad tenía cuando comenzó a fumar regularmente?, ¿Todavía fuma regularmente?, ¿Qué edad tenía cuando dejó de fumar?, ¿Cuánto fumaba/fuma diariamente?

Variables clínicas

Depresión: El diagnóstico de depresión se basó en los criterios de la Clasificación Internacional de Enfermedades (ICD-10 por sus siglas en inglés International Classification of Diseases glossary versión 10th) (WHO 1992), y en el algoritmo computarizado (AGECAT) del GMS (Geriatric Mental State) (Guerra et al. 2009).

Deterioro Cognitivo Leve Amnésico (DCLa): Utilizamos los criterios de la Clínica Mayo (Petersen et al. 2001) para el diagnóstico de deterioro cognitivo leve que incluyen: 1) Deterioro objetivo de la memoria, más de lo esperado para su edad, 2) Quejas subjetivas de memoria, 3) Alteraciones leves o sin alteraciones en actividades básicas de la vida diaria, 4) Ausencia de demencia, previamente se ha publicado la descripción detallada de la operacionalización de los criterios (Sosa et al. 2012).

8.8 Operacionalización de variables

Variable	Medición	Operacionalización
Sociodemográficas		
Edad	Tres fuentes confiables: a) Autorreporte b) informante c) documentos oficiales	4 grupos por quinquenios: 68-72 años 73-77 años 78-82 años + 83 años
Nivel educativo	Autorreporte de: 1. Ningún estudio o algunos años, pero no completó la primaria 2. Primaria completa y/o Secundaria completa 3. Media superior y/o superior	3 categorías: 1. Nula/primaria incompleta 2. Primaria/secundaria 3. Media superior/superior
Área de estudio	De acuerdo al lugar de residencia	Rural Urbano
Clínicas		
Demencia	Algoritmo diagnóstico para demencia del 10/66 y DSM-IV	Caso No caso
Diabetes Mellitus	Medición de glucosa sérica en ayuno y/o autorreporte de la enfermedad y/o autorreporte de recibir tratamiento hipoglucemiante	Caso: glucosa sérica en ayuno \geq 126mg/dl, o autorreporte de la enfermedad y tratamiento hipoglucemiante No caso: glucosa sérica en ayuno $<$ 126 mg/dl, autorreporte negativo tanto de la enfermedad como de tratamiento hipoglucemiante
Dislipidemia	Cuantificación de colesterol total, colesterol HDL y triglicéridos por espectrofotometría	Caso: cualquiera de las siguientes alteraciones; colesterol total $>$ 200mg/dl, colesterol HDL $<$ 50mg/dl en mujeres y $<$ 40mg/dl en hombres, triglicéridos $>$ 150mg/dl. No caso: colesterol total $<$ 200mg/dl y colesterol HDL $>$ 50mg/dl en mujeres, $>$ 40mg/dl en hombres y triglicéridos $<$ 150mg/dl.
Hipertensión arterial	Medición de tensión arterial con esfigmomanómetro y/o autorreporte de la enfermedad y uso de antihipertensivos	Caso: tensión arterial sistólica $>$ 140mmHg y/o tensión arterial diastólica $>$ 90 mmHg, o autorreporte de la enfermedad y tratamiento antihipertensivo. No caso: tensión arterial sistólica $<$ 140mmHg y/o tensión arterial

		diastólica <90 mmHg y autorreporte negativo tanto de la enfermedad como de recibir tratamiento antihipertensivo.
Obesidad central	Medición de la circunferencia abdominal con cinta métrica en bipedestación	Caso: ≥ 102 cm en hombres y ≥ 88 cm en mujeres No caso: circunferencia abdominal <102 cm en hombres y <88cm en mujeres
Enfermedad cardiaca	Autorreporte de la enfermedad	Caso No caso
Enfermedad vascular cerebral	Autorreporte de la enfermedad	Caso No caso
Tabaquismo	Índice tabáquico	Caso: cuando el índice tabáquico correspondió a ≥ 20 paquetes/año No caso: cuando el índice tabáquico fue <20 paquetes/año
Depresión	ICD10 y algoritmo computarizado de la AGECAT del GMS	Caso No caso
Deterioro cognitivo leve amnésico (DCLa)	Mediante la operacionalización de los criterios de la clínica Mayo	Caso: Cuando cumplía con todos los criterios antes descritos No caso: No cumple criterios

IX. Análisis estadístico

Realizamos un análisis descriptivo de las variables sociodemográficas (género, edad, nivel educativo y condiciones clínicas) de la población estudiada, según la presencia o ausencia de diabetes.

Calculamos también, tasas de incidencia de demencia según el diagnóstico de diabetes (sin diabetes, diabetes diagnosticada y diabetes no diagnosticada) por 1000 años persona de seguimiento.

Estimamos riesgos relativos (RR) a partir de razones de incidencia acumulada basados en modelos de regresión de Poisson, considerando un intervalo al 95% de confianza (IC 95%) (Zou 2004) y realizamos los análisis de acuerdo a los siguientes tres modelos:

- 1) Análisis estadístico crudo o estimadores de RR no ajustados

- 2) RR ajustados por género, edad, nivel educativo, área de estudio, dislipidemia, hipertensión, obesidad central, autorreporte de enfermedad cardiaca, autorreporte de enfermedad vascular cerebral, depresión, DCLa y tabaquismo (Modelo 1)
- 3) RR ajustado por edad, nivel educativo, área de estudio y deterioro cognitivo amnésico (Modelo 2)

Para examinar el riesgo de desarrollar demencia según los niveles de glucosa sanguínea realizamos un análisis de sensibilidad dividiendo las cifras de glucosa en 5 grupos: 1) hipoglucemia (<60.0mg/dl), 2) niveles normales (60.0-99.9mg/dl, grupo de referencia), 3) prediabetes (100-125.9mg/dl), 4) diabetes (126-149.9mg/dl) y 5) grupo en riesgo de complicaciones diabéticas, tomando como referencia >150mg/dl ya que se ha reportado previamente un alto riesgo de complicaciones y muerte en adultos mayores con glucosa >150mg/dl (Huang et al. 2011, Kirkman et al. 2012).

Por último, exploramos el riesgo de demencia incidente en sujetos diabéticos según el diagnóstico o conocimiento previo del sujeto de ser portador de diabetes, el estar bajo un buen control de la enfermedad (tener cifras normales de glucosa; < 126mg/dl vs mal control de la glucosa; \geq 126mg/dl) y el autorreporte de tener tratamiento antidiabético (el tratamiento podía incluir: dieta y/o hipoglucemiantes orales y/o insulina). Todos los riesgos fueron ajustados por las variables sociodemográficas y cardiovasculares antes mencionadas y por DCL amnésico.

Para el análisis estadístico utilizamos el paquete estadístico STATA en su versión 13.1 (StataCorp 2013) y consideramos significancia estadística con valor de $p < 0.05$.

X. Resultados

El total de la muestra estuvo conformada por 1193 adultos mayores, de los cuales, 600 residentes de áreas urbanas y 593 de áreas rurales (Flujograma 1), todos con la evaluación basal y de seguimiento completo, así como la exploración física y neurológica (excepto perímetro abdominal, el cual se obtuvo únicamente en 1186 sujetos). Del total de la muestra 280 sujetos tuvieron DMT2 y 913 no tuvieron, cifras que nos muestran una prevalencia de exposición en la basal del 23.5%.

10.1 Características sociodemográficas y clínicas de la población acorde a la presencia o ausencia de diabetes

El 65.2% de la muestra total está conformada por mujeres, de las cuales, el 70.0% tiene DMT2. El 34.8% de la muestra total son hombres y de estos, el 30.0% tiene DMT2.

Más del 60.0% de los sujetos pertenecen a los grupos que se encuentran entre 68 y 77 años. El 70.0% de la población tiene bajo nivel educativo (nula o primaria incompleta), los sujetos con alta escolaridad solo representan el 5.4 % de la muestra.

La distribución de casos y no casos de diabetes por área de estudio fue equitativa (50.0% rural y urbana). El 78.0% de la población total tiene al menos un trastorno en el nivel de lípidos; el cual, es mayor en sujetos con diabetes (86.0%), en comparación con los sujetos sin diabetes (75.0%) ($p=0.001$), el mismo comportamiento se observó en el caso de la hipertensión ($p=0.003$), de la obesidad central ($p= 0.006$) y el autorreporte de enfermedad vascular cerebral ($p= 0.001$) donde la frecuencia fue alrededor de 7% más alto en sujetos con diabetes que en aquellos sin diabetes. El autorreporte de enfermedad cardíaca fue 1.8% más alto en los sujetos con diabetes, pero esta diferencia no fue estadísticamente significativa ($p= 0.43$), de la misma manera que en el caso de la depresión ($p= 0.60$) y el tabaquismo ($p= 0.66$) (Tabla 10.1).

10.2 Incidencia de demencia

Calculamos tasas de incidencia de demencia en la población total y en relación a las variables de interés como: edad, escolaridad, área de estudio, enfermedades metabólicas y otras comorbilidades. Como podemos observar en la figura 8, la tasa de incidencia de demencia anual por mil años persona de seguimiento en la muestra total es de 31.1 casos,

de 26.7 casos en ausencia de diabetes y de 45.5 casos en presencia de diabetes. En rojo se observa incremento o excedente de casos respecto a la tasa promedio en la muestra total, que en el caso de la diabetes es de 14.4 casos mas, otras condiciones que también presentan un incremento respecto al promedio son: estar en el grupo de entre 78-82 años de edad (incremento de 15.6 casos), edad de 83 años o más (incremento de 32 casos), tener un nivel educativo bajo o nulo (incremento de 7.4 casos), ser residente del área rural (incremento de 10 casos) y depresión (incremento de 19.7 casos), todos esto con base en la tasa promedio por cada 1000 años persona de seguimiento.

10.3 Tasa de incidencia de demencia según el conocimiento previo de diabetes

Calculamos las tasas de incidencia de demencia, dividiendo el grupo de diabetes en dos categorías; 1) los sujetos que ya habían sido diagnosticados (o se reconocían diabéticos); y 2) aquellos que se autorreportaron no diabéticos (desconocían tener la enfermedad), pero que cumplían con nuestros criterios de diabetes. Las tasas en sujetos que se sabían diabéticos fue de 41.4, mientras que para los sujetos diabéticos que desconocían tener la enfermedad fue de 59.6 ($p = 0.003$) (Tabla 10.2).

10.4 Riesgo de desarrollar demencia en sujetos con DMT2

Basados en el análisis de riesgos relativos (RR), en la primera columna de la tabla 10.3 aparece el análisis simple, el cual mostró que la DMT2 aumenta el riesgo de desarrollar demencia con un RR de 1.7 (IC 95% 1.1-2.4), estadísticamente significativo, el resto de problemas de salud analizados no mostraron asociación.

Posteriormente calculamos los riesgos ajustando por todas las variables sociodemográficas, depresión y DCLa (Modelo 1), en este análisis el RR aumentó a 2.4 (IC 95% = 1.4-2.9). Para el modelo 2 calculamos el RR ajustando por las variables que fueron significativas en el análisis simple (modelo 1) (edad, nivel educativo, área de estudio y DCLa) obteniendo un RR de 1.9 (IC 95% 1.3-2.6) (Tabla 10.3).

10.5 Riesgo de demencia según cifras de glucosa sérica

En el análisis simple para analizar la relación entre la glucosa sérica y el riesgo de demencia mostró que tener cifras mayores a 126mg/dl aumenta el riesgo de demencia incidente al doble, RR 2.1 (IC 95% 1.1-3.8), riesgo que se conserva aun con cifras de

glucosa mayores de 150 mg/dl, RR 2.1; (IC 95% 1.3-3.3), en comparación con aquellos con glicemias normales (entre 60-109 mg/dl).

Después de ajustar por las variables de interés (género, edad, nivel educativo, área de estudio, obesidad central, dislipidemia, hipertensión, depresión y DCLa), ambos riesgos se mantuvieron. Para sujetos con glucosa sérica >126mg/dl el RR fue de 2.0 (IC 95% 1.1-3.8) y para cifras >150mg/dl el riesgo se aumentó ligeramente, RR 2.4 (IC 95% 1.5-3.8). Cabe señalar que las cifras menores a 60mg/dl no mostraron asociación con el riesgo de demencia incidente (Tabla 10.4).

Al relacionar los niveles de glucosa con la edad no se observa una relación directa. Al analizar los niveles de glucosa según la presencia de demencia y diabetes, se observa que son escasos los sujetos con demencia con cifras de glucosa controlada mientras que este grupo es mas numeroso en los sujetos sin demencia (figura 9).

10.6 Control glucémico de diabetes y su asociación con la incidencia de demencia.

Dada la relación entre diabetes y demencia, consideramos importante explorar si el control glucémico podría asociarse al riesgo de demencia, para lo cual, comparamos a sujetos diabéticos de mal control glucémico (>126mg/dl) con los de buen control glucémico (cifras de glucosa <126mg/dl), sin embargo, los resultados no mostraron asociación estadística (RR 1.52; IC 95% 0.7-3.5) aún después de ajustar por autorreporte de enfermedad vascular cerebral, obesidad central, dislipidemia e hipertensión.

10.7 Presencia o ausencia de tratamiento hipoglucemiante y su asociación con la incidencia de demencia

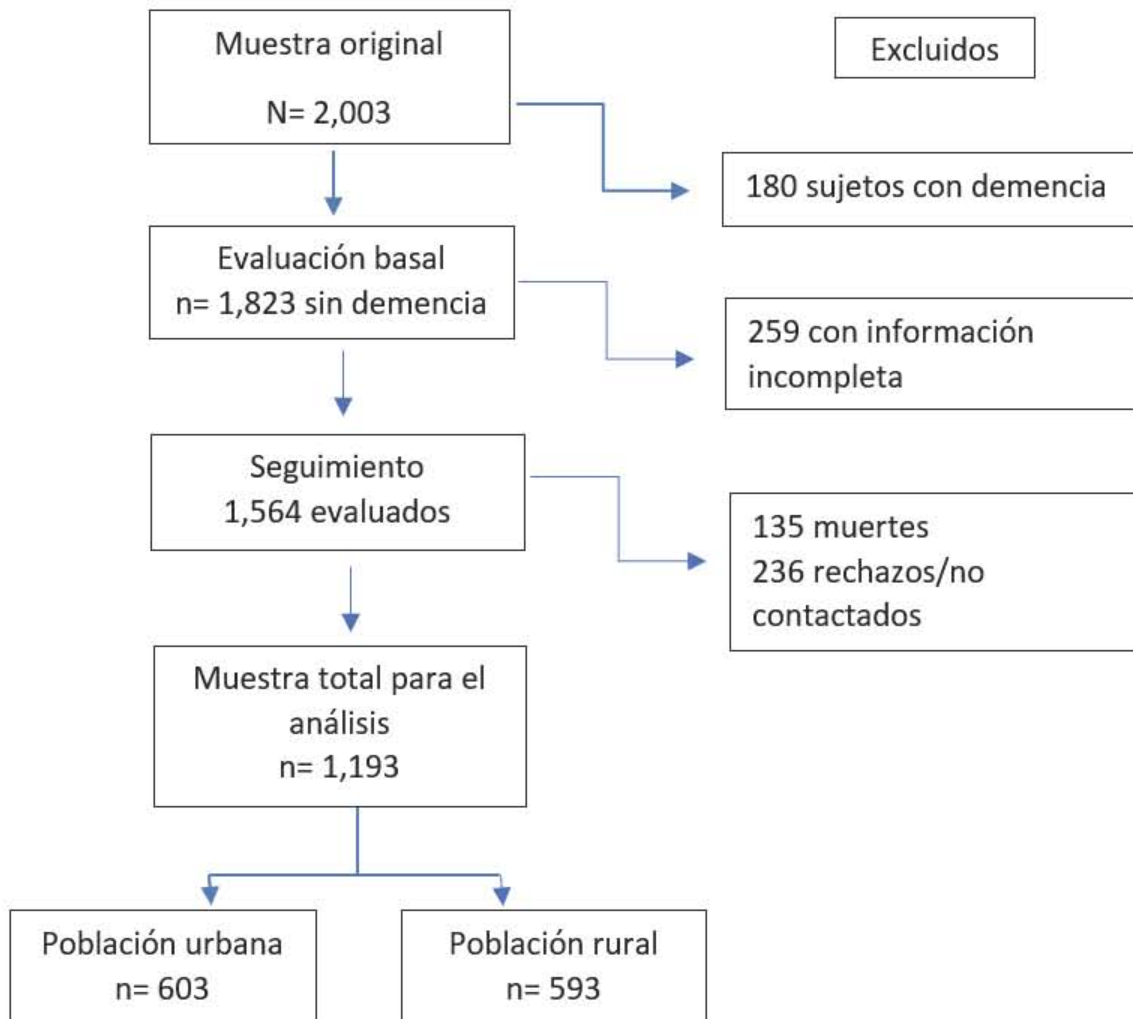
Para completar el estudio de la diabetes como factor de riesgo para demencia, exploramos la influencia que la presencia o ausencia de tratamiento antidiabético podría tener en el riesgo de los sujetos con DMT2 para desarrollar demencia.

Con tal fin, comparamos a los sujetos diabéticos que reportaran tener algún tipo de tratamiento antidiabético (dieta, hipoglucemiantes orales y/o insulina) con los sujetos diabéticos que no contaban con ningún tipo de dieta o tratamiento para el control de diabetes. Después del análisis obtuvimos un resultado que tampoco mostró significancia

estadística, RR = 0.9; (IC 95% 0.3-3.2), aun después de ajustar por autorreporte de enfermedad vascular cerebral, obesidad central, dislipidemia e hipertensión.

10.8 Flujograma de selección de la muestra

Flujograma 1. Selección de la muestra de estudio



10.9 Tablas y graficas de resultados

Tabla 10.1 Características sociodemográficas y de salud según la presencia/ausencia de diabetes					
		No Diabetes % (n = 913)	Diabetes % (n = 280)	Total % (n = 1,193)	Valor de p
Género	Femenino	64.0	70.0	65.2	0.07
	Masculino	36.0	30.0	34.8	
Grupos de edad (años)	Media de edad ± desviación estándar	72.7 ± 5.8	77.4 ± 5.5	73.2 ± 5.9	<0.001
	68-72	29.5	35.3	30.9	0.06
	73-77	31.3	32.9	31.7	
	78-82	21.2	20.0	21.0	
	+ 83	18.0	11.8	16.4	
Nivel educativo	Media superior/superior	5.9	4.0	5.4	0.46
	Primaria/secundaria	26.1	27.1	26.4	
	Nula/primaria	68.0	68.9	68.2	
	incompleta				
Area de estudio	Urbana	50.4	50.0	50.3	0.91
	Rural	49.6	50.0	49.7	
Dislipidemia	No caso	24.5	13.6	22.0	<0.01
	Caso	75.5	86.4	78.0	
Hipertensión	No caso	49.5	39.0	47.0	<0.01
	Caso	50.5	61.0	53.0	
Obesidad central	No caso	51.5	42.0	49.3	<0.01
	Caso	48.5	58.0	50.7	
Enfermedad cardiaca	No caso	87.2	85.4	86.8	0.43
	Caso	12.8	14.6	13.2	
Enfermedad vascular cerebral	No caso	90.0	82.9	88.4	<0.01
	Caso	10.0	17.1	11.6	
Depresión	No caso	96.4	95.7	96.0	0.60
	Caso	3.6	4.3	4.0	
Tabaquismo	No caso	94.0	95.0	94.3	0.66
	Caso	6.0	5.0	5.7	

Tabla 10.2. Incidencia de demencia según diagnóstico de diabetes

Diagnóstico de diabetes	Tasa de incidencia*	Valor p
No diabetes	26.7	
Diabetes diagnosticada	41.1	0.003
Diabetes no diagnosticada	59.6	

***por mil años-persona de seguimiento**

Figura 8. Tasa de incidencia anual de demencia por 1000 años persona de seguimiento

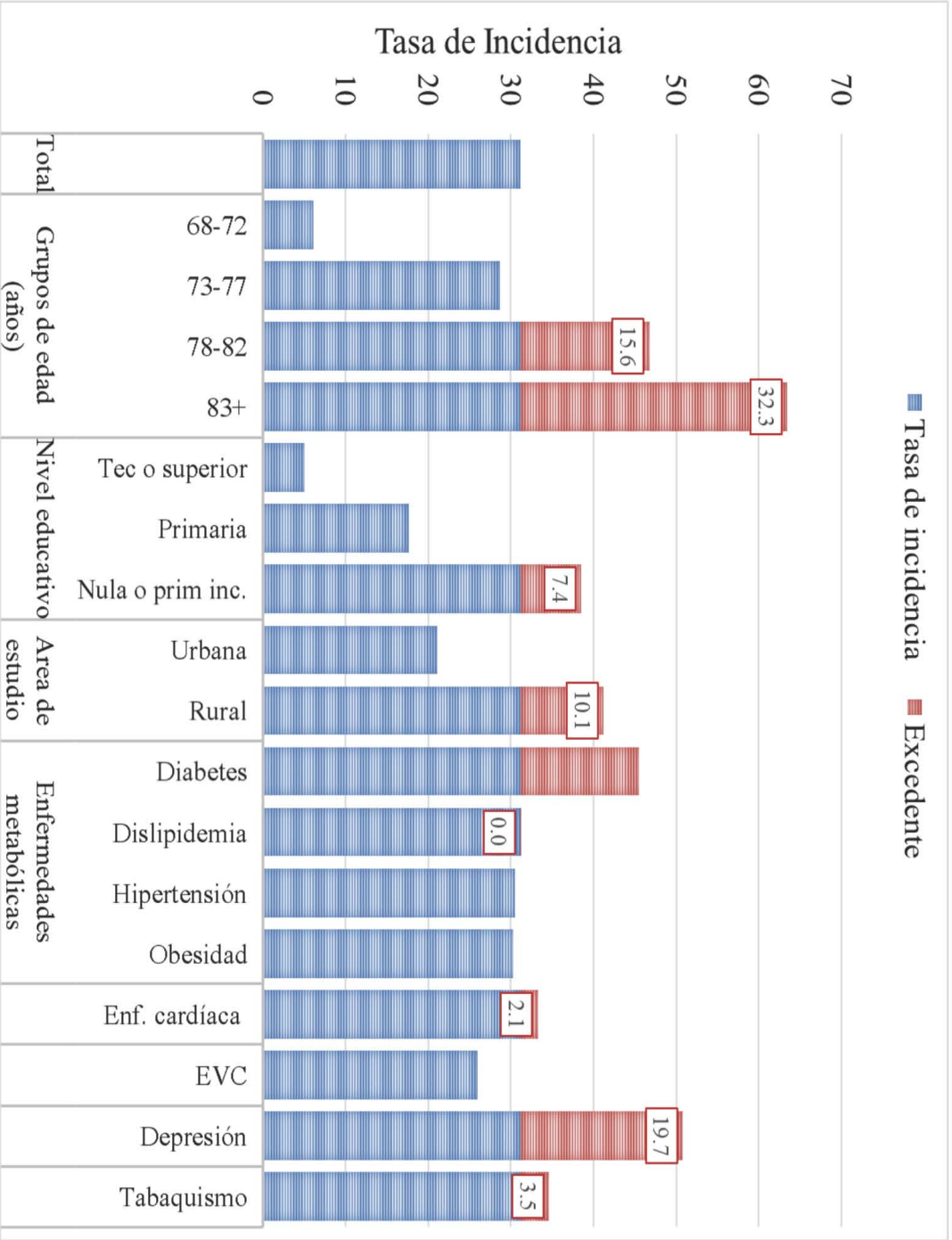
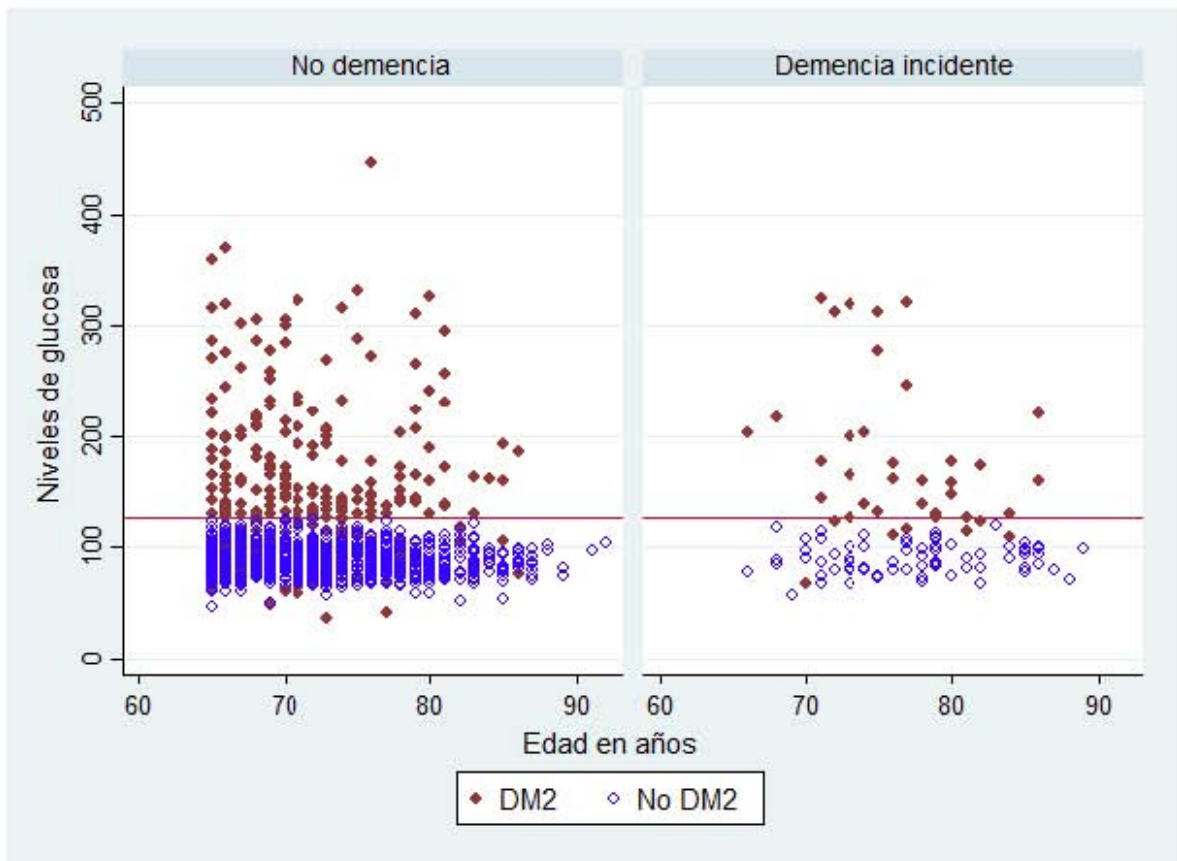


Tabla 10.3. Riesgos relativos (RR) con el modelo de regresión de Poisson para explorar el efecto de diabetes mellitus tipo 2 en la incidencia de demencia				
		Simple RR (IC 95%)	Modelo 1 RR (IC 95%)	Modelo 2 RR (IC 95%)
Diabetes mellitus tipo 2	No caso	1.0	1.0	1.0
	Caso	1.7 (1.1-2.4)	2.4 (1.4-2.9)	1.9 (1.3-2.6)
Dislipidemia	No caso	1.0	1.0	-
	Caso	1.0(0.6-1.5)	1.0 (0.6-1.5)	-
Hipertensión	No caso	1.0	1.0	-
	Caso	0.9 (0.6-1.3)	0.9 (0.7-1.3)	-
Obesidad central	No caso	1.0	1.0	-
	Caso	0.9 (0.7-1.3)	0.9 (0.6-1.3)	-
Enfermedad cardiaca	No caso	1.0	1.0	-
	Caso	1.1 (0.6-1.7)	1.0(0.6-1.7)	-
Enfermedad vascular cerebral	No caso	1.0	1.0	-
	Caso	0.8 (0.4-1.4)	0.7 (0.4-1.2)	-
Tabaquismo	No caso	1.0	1.0	-
	Caso	1.2 (0.5-2.3)	1.0 (0.5-2.3)	-
Modelo 1 mutuamente ajustado y ajustados por género, edad, nivel educativo, área de estudio, depresión y DCLa				
Modelo 2 ajustado por edad, nivel educativo, área de estudio y DCLa				

Tabla 10.4. Riesgos relativos (RR) con el modelo de regresión de Poisson para explorar el efecto de los niveles de glucosa en la incidencia de demencia		
<i>Glucosa sérica en ayuno</i>	<i>RR simple (IC 95%)</i>	<i>RR ajustado (IC 95%)</i>
< 60 mg/dl	1.0 (0.1-6.7)	1.1 (0.1-8.4)
60-100.9 mg/dl	1.0	1.0
101-125.9 mg/dl	1.5 (0.9-2.4)	1.4 (0.9-2.2)
126-149.9 mg/dl	2.1 (1.1-3.8)	2.0 (1.1-3.8)
≥150 mg/dl	2.1 (1.3-3.3)	2.4 (1.5-3.8)

RR ajustado por: genero, edad, nivel educativo, área de estudio, obesidad central, dislipidemia, hipertensión, depresión y DCLa

Figura 9. Relación de glucosa y edad en sujetos con y sin diabetes, según demencia incidente



XI. Discusión

Exploramos la incidencia de demencia, en sujetos no diabéticos, sujetos con DMT2 diagnosticada y sujetos con DMT2 no diagnosticada. Encontramos que los sujetos con diagnóstico de DMT2 tienen una alta incidencia de demencia comparados con los sujetos que no tienen diabetes. Sin embargo, la incidencia más alta es para aquellos sujetos con DMT2 no diagnosticada. El desconocimiento de la enfermedad favorece la aparición de complicaciones diabéticas secundarias a la hiperglucemia por el nulo control de la enfermedad.

En nuestros análisis encontramos que los sujetos con DMT2 tienen al menos el doble de riesgo de desarrollar algún tipo de demencia (RR = 1.9), comparados con aquellos que no la tienen. Nuestros resultados son similares a los que se han reportado previamente en otros países de mayor desarrollo económico, como por ejemplo: Inglaterra (HR= 2.9, IC 1.1-7.3) (Velayudhan et al. 2010), Suecia (HR=1.5, IC 1.0-2.1) (Xu et al. 2004) y Japón (HR= 2.05, IC 1.18-3.57) (Ohara et al. 2011).

Después de ajustar por variables sociodemográficas, cardiovasculares y clínicas que podían interferir en la asociación diabetes-demencia, la DMT2 se mantuvo como factor de riesgo con un RR de 2.4.

Un reporte previo derivado de la Encuesta Nacional de Salud y Envejecimiento reportó que los adultos mayores con diabetes tenían RR de 2.08 (IC 1.59-2.73) (Mejia-Arango and Zuniga-Gil 2011). Dado que se deriva de una encuesta nacional, carece de la cuantificación de glucosa, el diagnóstico de diabetes se realiza tan solo por autorreporte, sin embargo, la discrepancia de resultados es mínima, el método para el diagnóstico de demencia es también diferente, el algoritmo diagnóstico de demencia del GID 10/66 fue previamente validado y la posibilidad de sobreestimación de riesgos es menor.

La importancia de estos riesgos radica en que México es uno de los países con altos índices de diabetes a nivel mundial, los rangos de demencia incidente también van en aumento y las políticas nacionales para el control de las demencias aún tienen carencias que van desde la carencia de información acerca de la enfermedad hasta las carencias en cuanto a apoyo social y económico (ADI 2016).

Algunos estudios epidemiológicos concluyen que la DMT2 se asocia únicamente a demencia de tipo vascular y no a enfermedad neurodegenerativa como lo es la EA (Taguchi 2009, Xu et al. 2004), en relación con los cambios micro y macrovasculares propios de la diabetes mellitus a nivel cerebral (Ahtiluoto et al. 2010), sin embargo, en nuestro análisis, aun después de ajustar por las variables cardiovasculares (hipertensión, obesidad, dislipidemia, EVC y enfermedad cardiovascular) el riesgo que confiere la DMT2 se mantuvo. Algunos autores sugieren que el mecanismo que vincula a la diabetes y a la demencia podría ser independiente de los cambios vasculares y que éste podría ser un proceso neurodegenerativo (De la Torre 2004).

Euser y colaboradores exploraron la asociación entre niveles de glucosa sérica y deterioro cognitivo, encontrando que solo aquellos sujetos con niveles de glucosa indicativos de DMT2 tuvieron trastornos cognitivos (Euser et al. 2010). Para explorar esto, nosotros formamos 5 grupos con las cifras de glucosa a manera de considerar la normalidad y los principales trastornos conocidos de glucosa (hipoglucemia, niveles normales, prediabetes, diabetes y descontrol glucémico). Nuestros resultados muestran que el riesgo de demencia se presenta en cifras superiores a 126 mg/dl y se aumenta después de ajustar por variables sociodemográficas y cardiovasculares en los sujetos con cifras de más de 150mg/dl (descontrol glucémico). Mientras que en cifras representativas de prediabetes no muestran asociación con demencia, sugiriendo que podría haber un mecanismo exclusivo de la fisiopatología de la diabetes que confiere el riesgo demencia.

El riesgo que tienen los sujetos de desarrollar demencia según Huan et al 2014 se puede explicar por hiperglucemia, la cual causa anormalidades estructurales y funcionales a nivel cerebral a través de mecanismos de estrés oxidativo y acumulación de productos finales de glicación avanzada que producen un estado inflamatorio.

Estudios con tomografía por emisión de positrones (PET) utilizando el radiomarcador FDG (18 F-fluorodeoxiglucosa) reportan que los sujetos diabéticos descontrolados presentan hipometabolismo cerebral (Roberts et al. 2014). Por otro lado, Saczynski y colaboradores (Saczynski et al. 2009) reportan que los sujetos diabéticos presentan mayor atrofia cerebral e infartos cerebrales vasculares comparados con sujetos sanos. Nosotros no exploramos el papel que podría tener el daño vascular y metabolismo cerebral en los riesgos de demencia

indecente dado que se trata de un estudio de base poblacional y la naturaleza de las evaluaciones y la carencia de estudios de imagen limitan su estudio.

Hsu y colaboradores (Hsu et al. 2011) analizaron la base de datos del Taiwan's National Health Insurance encontrando que los sujetos diabéticos que no tenían tratamiento tuvieron mayor riesgo de desarrollar demencia (HR 2.50; IC 2.26-2.77) comparado con los diabéticos en tratamiento (HR 1.69; IC 1.56-1.84).

El riesgo de demencia en adultos mayores mexicanos en el reporte de Mejía-Arango se modificó según el tipo de tratamiento hipoglucemiante al que estaba sometido el paciente. Los sujetos diabéticos sin tratamiento presentaron un riesgo no significativo de 1.35 (IC 0.57-4.17) mientras que los sujetos con hipoglucemiantes orales tuvieron un riesgo de 2.1 (IC 1.53-2.79) y los tratados con insulina 2.8 (IC 1.58-5.06) (Mejia-Arango and Zuniga-Gil 2011). En nuestro estudio el tratamiento anti diabético no estuvo asociado con el riesgo de demencia, sin embargo, es importante aclarar que el tratamiento hipoglucemiante que predomina en nuestra población es el de hipoglucemiantes orales (85%), la insulina es mínimamente usada (1%) (Salas et al. 2016). Por este hecho en nuestro análisis no subdividimos grupos de acuerdo al tratamiento hipoglucemiante específico, pese a esto, dada la distribución del uso de medicamentos, nuestros resultados podrían verse influenciados por este hecho.

Siguiendo esta misma aproximación, otros estudios han explorado el efecto que el control o descontrol de la diabetes (reflejado en cifras de glucosa) pudiese tener en la cognición. Yaffe y colaboradores (2012) encontraron que los sujetos diabéticos con pobre control glucémico (7-8% hemoglobina glucosilada) tuvieron un bajo desempeño cognitivo comparado con aquellos sujetos diabéticos bien controlados (<7% de hemoglobina glucosilada) (Yaffe et al. 2012). En nuestro estudio, cuando comparamos la asociación del control y descontrol de la diabetes con la aparición de demencia no encontramos diferencias significativas. Para determinar control o descontrol de la glucosa nos basamos en las cifras de glucosa sérica medida en la basal del estudio y no de manera más adecuada con niveles de hemoglobina glucosilada como se realizó en algunos otros estudios (Crane et al. 2013, Yaffe et al. 2012), sin embargo, nosotros no contamos con esta medición.

Una de las características más importantes de nuestro estudio es que es un estudio de seguimiento, de base poblacional y que fue especialmente diseñado para identificar casos de demencia en nuestra población, además, para el diagnóstico de diabetes, utilizamos no solo el autorreporte, también contamos con una determinación de glucosa sérica en la evaluación basal, así como de otros parámetros metabólicos importantes que utilizamos para ajustar los riesgos.

En nuestros ajustes de riesgos también consideramos dos entidades importantes: depresión y deterioro cognitivo. Esto con base en que la depresión ha sido reportada como factor de riesgo para demencia (ADI 2014), y la prevalencia de depresión es alta en población mexicana con diabetes tipo 2 (Tovilla-Zarate et al. 2012) y altos niveles de glucosa sérica se relaciona con menor metabolismo de la glucosa evaluado con PET en sujetos con depresión (Marano et al. 2014).

El deterioro cognitivo leve, es un estado intermedio entre el envejecimiento cognitivo normal y las demencias (Sosa et al. 2012) y se ha reportado que los sujetos con diabetes tienen alteraciones en el desempeño cognitivo sin presentar demencia (Biessels et al. 2007, Hassing et al. 2004).

Resultó importante ajustar nuestros análisis de riesgos por ambas entidades ya que la presencia de ambas en los adultos mayores es frecuente y podrían influir en la asociación entre diabetes y demencia.

XII. Conclusiones

Este estudio resalta la importancia de profundizar con el estudio entre la asociación diabetes y demencia, dado que la diabetes es un factor de riesgo potencialmente modificable, a pesar de que estos resultados no pueden ser generalizados a población mexicana de AM. El aumento del conocimiento en esta área puede tener implicaciones importantes especialmente en países de bajo y mediano ingreso económico con altas prevalencia de diabetes como lo es el nuestro.

Si bien se ha reportado previamente la relación positiva entre diabetes y demencia en diferentes países, aún hay algunos estudios que no encuentran asociación. Pese a esto la diabetes ha mostrado ser un factor de riesgo para demencia independientemente de las alteraciones vasculares que provoca la hiperglucemia.

Varios autores han sugerido iniciar medidas de prevención de demencia en sujetos con diabetes, sin embargo, esto no se ha logrado implementar en la práctica clínica de primer nivel. Para poder implementar una evaluación rutinaria del desempeño cognitivo en el primer nivel de atención, es necesario primeramente acabar con la desinformación que existe entre las alteraciones cognitivas propias del envejecimiento y las alteraciones cognitivas de una entidad patológica.

Nuestros resultados arrojan que cifras altas de glucosa también aumentan el riesgo de demencia por lo tanto al mantener cifras en control, podría retrasarse o limitar la aparición de algunos tipos de demencia.

Los resultados preliminares de los otros países que integran al GID 10/66 que exploran la relación diabetes-demencia no encontraron asociación entre dichas entidades, por lo tanto, esto nos da pautas para que se profundice en nuestra población el estudio de la relación diabetes demencia desde otras perspectivas genéticas, factores culturales y nutricionales que pudiesen estar confiriéndonos un mayor riesgo de desarrollar demencia.

XIII. Referencias

- Alzheimer Association, 2015. "2015 Alzheimer's disease facts and figures." *Alzheimers Dement* no. 11 (3):332-84.
- Acosta-Castillo, G. I., Sosa. A, Orozco. R, and Borges. G. 2012. "[Neuropsychiatric symptoms in older adults with dementia and their relationship to disease severity]." *Rev Invest Clin* no. 64 (4):354-63.
- ADA. 2013. "American Diabetes Association: Diagnosis and classification of diabetes mellitus." *Diabetes Care* no. 36 Suppl 1:S67-74. doi: 10.2337/dc13-S067.
- ADI. 2009. World Alzheimer Report 2009. London, UK: Alzheimer's Disease International.
- ADI. 2010. World Alzheimer Report 2010: the global economic impact of dementia. London, UK: Alzheimer's Disease International.
- ADI. 2011. The benefits of early diagnosis and intervention. In *World Alzheimer Report*. London UK: Alzheimer's Disease International.
- ADI. 2012. Dementia: a public health priority. Geneva: World Health Organization - Alzheimer's Disease International.
- ADI. 2014. Dementia and Risk Reduction an analysis of protective and modifiable factors. In *World Alzheimer Report* London: Alzheimer's Disease International.
- ADI. 2015. World Alzheimer Report 2015. The global impact of dementia an analysis of prevalence, incidence, cost and trends. London: Alzheimer's Disease International.
- ADI. 2016. World Alzheimer report 2016. Improving healthcare for people living with dementia. London: Alzheimer's Disease International.
- Aguilar-Navarro, S. G., Reyes-Guerrero. J, and Borgues. G. 2007. "[Cognitive impairment and alcohol and cigarette consumption in Mexican adults older than 65 years]." *Salud Publica Mex* no. 49 Suppl 4:S467-74.
- Ahtiluoto, S., T. Polvikoski, M. Peltonen, A. Solomon, J. Tuomilehto, B. Winblad, R. Sulkava, and M. Kivipelto. 2010. "Diabetes, Alzheimer disease, and vascular dementia: a population-based neuropathologic study." *Neurology* no. 75 (13):1195-202. doi: 10.1212/WNL.0b013e3181f4d7f8.
- Akomolafe, A., A. Beiser, J. B. Meigs, R. Au, R. C. Green, L. A. Farrer, P. A. Wolf, and S. Seshadri. 2006. "Diabetes mellitus and risk of developing Alzheimer disease: results from the Framingham Study." *Arch Neurol* no. 63 (11):1551-5. doi: 10.1001/archneur.63.11.1551.
- Alagiakrishnan, K., S. Sankaralingam, M. Ghosh, L. Mereu, and P. Senior. 2013. "Antidiabetic drugs and their potential role in treating mild cognitive impairment and Alzheimer's disease." *Discov Med* no. 16 (90):277-86.
- APA. 1995. *Manual diagnóstico y estadístico de los trastornos mentales DSM-IV-TR*. Edited by American Psychiatric Association. Barcelona. Original edition, Disgnostic and Statistical Manual of Mental Disorders: DSM-IV.
- Arntzen, K. A., H. Schirmer, T. Wilsgaard, and E. B. Mathiesen. 2011. "Impact of cardiovascular risk factors on cognitive function: the Tromso study." *Eur J Neurol* no. 18 (5):737-43. doi: 10.1111/j.1468-1331.2010.03263.x.
- Aschner, P., Aguilar-Salinas C, Aguirre. L, Franco. L, Gagliardino. J, G S, de Lapertosa., Seclen. S, and Vinocour. M. 2014. "Diabetes in South and Central America: an update." *Diabetes Res Clin Pract* no. 103 (2):238-43. doi: 10.1016/j.diabres.2013.11.010.

- Barrantes-Monge, M. , García-Mayo. E.J, Gutierrez-Robledo. L.M, and Miguel -Jaimes. A. 2007. "Dependencia funcional y enfermedades crónicas en ancianos mexicanos." *Salud Publica Mex* no. 49 (Supl 4):S459-S466.
- Bedse, G., F. Di Domenico, G. Serviddio, and T. Cassano. 2015. "Aberrant insulin signaling in Alzheimer's disease: current knowledge." *Front Neurosci* no. 9:204. doi: 10.3389/fnins.2015.00204.
- Benarroch, E. E. 2014. "Brain glucose transporters: implications for neurologic disease." *Neurology* no. 82 (15):1374-9. doi: 10.1212/WNL.0000000000000328.
- Beydoun, M. A., H. A. Beydoun, A. A. Gamaldo, A. Teel, A. B. Zonderman, and Y. Wang. 2014. "Epidemiologic studies of modifiable factors associated with cognition and dementia: systematic review and meta-analysis." *BMC Public Health* no. 14:643. doi: 10.1186/1471-2458-14-643.
- Biessels, G. J., A. Kerssen, E. H. de Haan, and L. J. Kappelle. 2007. "Cognitive dysfunction and diabetes: implications for primary care." *Prim Care Diabetes* no. 1 (4):187-93. doi: 10.1016/j.pcd.2007.10.002.
- Blazquez, E., E. Velazquez, V. Hurtado-Carneiro, and J. M. Ruiz-Albusac. 2014. "Insulin in the brain: its pathophysiological implications for States related with central insulin resistance, type 2 diabetes and Alzheimer's disease." *Front Endocrinol (Lausanne)* no. 5:161. doi: 10.3389/fendo.2014.00161.
- Blondell, S. J., R. Hammersley-Mather, and J. L. Veerman. 2014. "Does physical activity prevent cognitive decline and dementia?: A systematic review and meta-analysis of longitudinal studies." *BMC Public Health* no. 14:510. doi: 10.1186/1471-2458-14-510.
- Budson, A. E., and P. R. Solomon. 2012. "New criteria for Alzheimer disease and mild cognitive impairment: implications for the practicing clinician." *Neurologist* no. 18 (6):356-63. doi: 10.1097/NRL.0b013e31826a998d.
- Cabanero-Martinez, M. J., J. Cabrero-Garcia, M. Richart-Martinez, and C. L. Munoz-Mendoza. 2009. "The Spanish versions of the Barthel index (BI) and the Katz index (KI) of activities of daily living (ADL): a structured review." *Arch Gerontol Geriatr* no. 49 (1):e77-84. doi: 10.1016/j.archger.2008.09.006.
- Calvo-Ochoa, E., and C. Arias. 2015. "Cellular and metabolic alterations in the hippocampus caused by insulin signalling dysfunction and its association with cognitive impairment during aging and Alzheimer's disease: studies in animal models." *Diabetes Metab Res Rev* no. 31 (1):1-13. doi: 10.1002/dmrr.2531.
- Clarke, R., S. Lewington, P. Sherliker, and J. Armitage. 2007. "Effects of B-vitamins on plasma homocysteine concentrations and on risk of cardiovascular disease and dementia." *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* no. 10 (1):32-9. doi: 10.1097/MCO.0b013e328011aa71.
- Cole, A. R., A. Astell, C. Green, and C. Sutherland. 2007. "Molecular connexions between dementia and diabetes." *Neurosci Biobehav Rev* no. 31 (7):1046-63. doi: 10.1016/j.neubiorev.2007.04.004.
- Copeland, J. R., M. E. Dewey, and H. M. Griffiths-Jones. 1986. "A computerized psychiatric diagnostic system and case nomenclature for elderly subjects: GMS and AGE-CAT." *Psychol Med* no. 16 (1):89-99.
- Craft, S., E. Peskind, M. W. Schwartz, G. D. Schellenberg, M. Raskind, and D. Porte, Jr. 1998. "Cerebrospinal fluid and plasma insulin levels in Alzheimer's disease:

- relationship to severity of dementia and apolipoprotein E genotype." *Neurology* no. 50 (1):164-8.
- Craft, Suzanne, and Christen Yves. 2010. *Diabetes, Insulin and Alzheimer's Disease, Research and Perspectives in Alzheimer's Disease*. Springer Heidelberg Dordrecht London New York: Springer.
- Crane, P. K., R. Walker, Hubbard R. A, Li G, Nathan D.M, Zheng H, Haneuse S, Craft S, Montine T. J, Kahn S. E, McCormick W, McCurry S.M, Bowen J.D, and Larson E.B. 2013. "Glucose levels and risk of dementia." *N Engl J Med* no. 369 (6):540-8. doi: 10.1056/NEJMoa1215740.
- Cunnane, S., S. Nugent, M. Roy, A. Courchesne-Loyer, E. Croteau, S. Tremblay, A. Castellano, F. Pifferi, C. Bocti, N. Paquet, H. Begdouri, M. Bentourkia, E. Turcotte, M. Allard, P. Barberger-Gateau, T. Fulop, and S. I. Rapoport. 2011. "Brain fuel metabolism, aging, and Alzheimer's disease." *Nutrition* no. 27 (1):3-20. doi: 10.1016/j.nut.2010.07.021.
- Dai, Q., A. R. Borenstein, Y. Wu, J. C. Jackson, and E. B. Larson. 2006. "Fruit and vegetable juices and Alzheimer's disease: the Kame Project." *Am J Med* no. 119 (9):751-9. doi: 10.1016/j.amjmed.2006.03.045.
- Daviglus, M. L., C. C. Bell, W. Berrettini, P. E. Bowen, E. S. Connolly, Jr., N. J. Cox, J. M. Dunbar-Jacob, E. C. Granieri, G. Hunt, K. McGarry, D. Patel, A. L. Potosky, E. Sanders-Bush, D. Silberberg, and M. Trevisan. 2010. "National Institutes of Health State-of-the-Science Conference statement: preventing alzheimer disease and cognitive decline." *Ann Intern Med* no. 153 (3):176-81. doi: 10.7326/0003-4819-153-3-201008030-00260.
- De la Monte, S. M., and J. R. Wands. 2008. "Alzheimer's disease is type 3 diabetes-evidence reviewed." *J Diabetes Sci Technol* no. 2 (6):1101-13.
- De la Torre, J. C. 2004. "Is Alzheimer's disease a neurodegenerative or a vascular disorder? Data, dogma, and dialectics." *Lancet Neurol* no. 3 (3):184-90. doi: 10.1016/S1474-4422(04)00683-0.
- Devaskar, SU., Giddings, SJ., Rajakumar, PA., Carnaghi, LR., Menon, RK., Zahm, DS. Insulin gene expression and insulin synthesis in mammalian neuronal cells. *J Biol Chem* 1994;269:8445-8454
- Dewey, M. E., and J. R. Copeland. 2001. "Diagnosis of dementia from the history and aetiology schedule." *Int J Geriatr Psychiatry* no. 16 (9):912-7.
- Dietschy, J. M., and S. D. Turley. 2004. "Thematic review series: brain Lipids. Cholesterol metabolism in the central nervous system during early development and in the mature animal." *J Lipid Res* no. 45 (8):1375-97. doi: 10.1194/jlr.R400004-JLR200.
- Diniz, B. S., M. A. Butters, S. M. Albert, M. A. Dew, and C. F. Reynolds, 3rd. 2013. "Late-life depression and risk of vascular dementia and Alzheimer's disease: systematic review and meta-analysis of community-based cohort studies." *Br J Psychiatry* no. 202 (5):329-35. doi: 10.1192/bjp.bp.112.118307.
- Euser, S. M., Sattar N, Witteman J. C, Bollen E. L, Sijbrands E. J, Hofman A, Perry I. J, Breteler M. M, and Westendorp R. J. 2010. "A prospective analysis of elevated fasting glucose levels and cognitive function in older people: results from PROSPER and the Rotterdam Study." *Diabetes* no. 59 (7):1601-7. doi: 10.2337/db09-0568.

- Fakhrai-Rad, H., A. Nikoshkov, A. Kamel, M. Fernstrom, J. R. Zierath, S. Norgren, H. Luthman, and J. Galli. 2000. "Insulin-degrading enzyme identified as a candidate diabetes susceptibility gene in GK rats." *Hum Mol Genet* no. 9 (14):2149-58.
- Ferri, C. P., West R, Moriyama T. S, Acosta D, Guerra M, Huang Y, Jacob K. S, Ribeiro W, Llibre de Rodriguez J. J, Salas A, Sosa A. L, Williams J, Acosta I, Liu Z, Hernandez M. A, and Prince M. J. 2011. "Tobacco use and dementia: evidence from the 1066 dementia population-based surveys in Latin America, China and India." *Int J Geriatr Psychiatry* no. 26 (11):1177-85. doi: 10.1002/gps.2661.
- Fukasawa, R., H. Hanyu, S. Shimizu, H. Kanetaka, H. Sakurai, and K. Ishii. 2015. "Identification of diabetes-related dementia: Longitudinal perfusion SPECT and amyloid PET studies." *J Neurol Sci* no. 349 (1-2):45-51. doi: 10.1016/j.jns.2014.12.023.
- Ganguli, M., V. Chandra, J. E. Gilby, G. Ratcliff, S. D. Sharma, R. Pandav, Seaberg E. C., and Belle S. 1996. "Cognitive test performance in a community-based nondemented elderly sample in rural India: the Indo-U.S. Cross-National Dementia Epidemiology Study." *Int Psychogeriatr* no. 8 (4):507-24.
- Gao, C., Holscher C., Liu Y., and Li L.. 2012. "GSK3: a key target for the development of novel treatments for type 2 diabetes mellitus and Alzheimer disease." *Rev Neurosci* no. 23 (1):1-11. doi: 10.1515/rns.2011.061.
- Garber, A. J., Abrahamson M. J., Barzilay J. I., Blonde L., Bloomgarden Z. T., Bush M. A, Dagogo-Jack S., DeFronzo R. A, Einhorn D., Fonseca V. A, Garber J. R., Garvey W. T, Grunberger G., Handelsman Y, Henry R. R., Hirsch I. B., Jellinger P. S., McGill J. B., Mechanick J. I., Rosenblit P. D., Umpierrez G. E., Endocrinologists American Association of Clinical, and Endocrinology American College of. 2016. "Consensus Statement by the American Association of Clinical Endocrinologists and American College of Endocrinology on the Comprehensive Type 2 Diabetes Management Algorithm-2016 Executive Summary." *Endocr Pract* no. 22 (1):84-113. doi: 10.4158/EP151126.CS.
- Gaspar, J. M., Baptista F. I., Macedo M. P, and Ambrosio A. F. 2016. "Inside the Diabetic Brain: Role of Different Players Involved in Cognitive Decline." *ACS Chem Neurosci* no. 7 (2):131-42. doi: 10.1021/acschemneuro.5b00240.
- Gil-Bea, F. J., Solas M., Solomon A., Mugueta C., Winblad B., Kivipelto M., Ramirez M. J., and Cedazo-Minguez A. 2010. "Insulin levels are decreased in the cerebrospinal fluid of women with prodromal Alzheimer's disease." *J Alzheimers Dis* no. 22 (2):405-13. doi: 10.3233/JAD-2010-100795.
- Guariguata, L., D. Whiting R., Hambleton I., Beagley J., Linnenkamp U., and Shaw J. E. 2014. "Global estimates of diabetes prevalence for 2013 and projections for 2035." *Diabetes Res Clin Pract* no. 103 (2):137-49. doi: 10.1016/j.diabres.2013.11.002.
- Guerra, M., Ferri C. P, Sosa A. L, Salas A, Gaona C, Gonzales V, De la Torre G.R, and Prince M. 2009. "Late-life depression in Peru, Mexico and Venezuela: the 10/66 population-based study." *Br J Psychiatry* no. 195 (6):510-5. doi: 10.1192/bjp.bp.109.064055.
- Halban, P. A., Polonsky K. S., Bowden D. W., Hawkins M. A., Ling C., Mather K. J., Powers A. C., Rhodes C. J., Sussel L., and Weir G. C. 2014. "Beta-cell failure in type 2 diabetes: postulated mechanisms and prospects for prevention and treatment." *Diabetes Care* no. 37 (6):1751-8. doi: 10.2337/dc14-0396.

- Hall- Kathleen S., Hugh C. Hendrie, Harry M. Brittain, and James A. Norton. 1993. "The development of a dementia screening interview in two distinct languages." *International Journal of Methods in Psychiatric Research* no. 3:1-28.
- Hassing, L. B., Grant M. D., Hofer S. M., Pedersen N. L., Nilsson S. E., Berg S., McClearn G., and Johansson B. 2004. "Type 2 diabetes mellitus contributes to cognitive decline in old age: a longitudinal population-based study." *J Int Neuropsychol Soc* no. 10 (4):599-607. doi: 10.1017/S1355617704104165.
- Hin, H., Clarke R., Sherliker P., Atoyebi W., Emmens K., Birks J., Schneede J., Ueland P. M., Nexo E., Scott J., Molloy A., Donaghy M., Frost C., and Evans J. G. 2006. "Clinical relevance of low serum vitamin B12 concentrations in older people: the Banbury B12 study." *Age Ageing* no. 35 (4):416-22. doi: 10.1093/ageing/afl033.
- Hiriart, M, Velasco M, Larqué C, Diaz-Garcia C. 2014. "Metabolic syndrome and ionic channels in pancreatic β cell". *Vitamins and hormones*" no 95 chapter 4.
- Hou, W. K., Xian Y. X., Zhang L., Lai H., Hou X. G., Xu Y. X., Yu T., Xu F. Y., Song J., Fu C. L., Zhang W. W., and Chen L. 2007. "Influence of blood glucose on the expression of glucose trans-porter proteins 1 and 3 in the brain of diabetic rats." *Chin Med J (Engl)* no. 120 (19):1704-9.
- Hsu, C. C., Wahlqvist M. L., Lee M. S., and Tsai H. N. 2011. "Incidence of dementia is increased in type 2 diabetes and reduced by the use of sulfonylureas and metformin." *J Alzheimers Dis* no. 24 (3):485-93. doi: 10.3233/JAD-2011-101524.
- Huang, E. S., Liu. J. Y, Moffet. H. H, John. P. M, and Karter. A. J. 2011. "Glycemic control, complications, and death in older diabetic patients: the diabetes and aging study." *Diabetes Care* no. 34 (6):1329-36. doi: 10.2337/dc10-2377.
- IDF. 2013. "Diabetes Atlas 6th ed." In. Brussels, Belgium: International Diabetes Federation.
- IDF. 2015. Diabetes Atlas. Brussels, Belgium: International Diabetes Fedetraton.
- INEGI. 2014. "Perfil sociodemográfico de adultos mayores." In. México: Instituto Nacional de Estadística y Geografía.
- Ismail-Beigi, F. 2012. "Pathogenesis and glycemic management of type 2 diabetes mellitus: a physiological approach." *Arch Iran Med* no. 15 (4):239-46. doi: 012154/AIM.0014.
- Jagust, W. J., Seab J. P., Huesman R. H., Valk P. E., Mathis C. A., Reed B. R., Coxson P. G., and Budinger T. F. 1991. "Diminished glucose transport in Alzheimer's disease: dynamic PET studies." *J Cereb Blood Flow Metab* no. 11 (2):323-30. doi: 10.1038/jcbfm.1991.65.
- Jimenez-Corona, A., Aguilar-Salinas C. A., Rojas-Martinez R., and Hernandez-Avila M. 2013. "[Type 2 diabetes and frecuency of prevention and control measures]." *Salud Publica Mex* no. 55 Suppl 2:S137-43.
- JNC-VII. 2004. The Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. National High Blood Pressure Education Program.
- Kaidanovich-Beilin, O., Cha D. S., and McIntyre R. S.. 2012. "Crosstalk between metabolic and neuropsychiatric disorders." *F1000 Biol Rep* no. 4:14. doi: 10.3410/B4-14.
- Kamal, A., G. Biessels J., Duis S. E., and Gispen W. H. 2000. "Learning and hippocampal synaptic plasticity in streptozotocin-diabetic rats: interaction of diabetes and ageing." *Diabetologia* no. 43 (4):500-6. doi: 10.1007/s001250051335.

- Kim, H., Lee P. H., Shin Y. J., Park K. S., Jo J., Lee Y., Kang H. C., and Jee S. H. 2011. "Mid-life and late-life vascular risk factors and dementia in Korean men and women." *Arch Gerontol Geriatr* no. 52 (3):e117-22. doi: 10.1016/j.archger.2010.09.004.
- King, M. R., Anderson N. J., Guernsey L. S., and Jolivald C. G. 2013. "Glycogen synthase kinase-3 inhibition prevents learning deficits in diabetic mice." *J Neurosci Res* no. 91 (4):506-14. doi: 10.1002/jnr.23192.
- Kirkman, M. S., Briscoe V. J., Clark N, Florez H, Haas L. B, Halter J. B, Huang E. S, Korytkowski M.T, Munshi M. N, Odegard P. S, Pratley R. E, and Swift C. S. 2012. "Diabetes in older adults." *Diabetes Care* no. 35 (12):2650-64. doi: 10.2337/dc12-1801.
- Kleinridders, A., Ferris H. A., Cai W., and Kahn C. R. 2014. "Insulin action in brain regulates systemic metabolism and brain function." *Diabetes* no. 63 (7):2232-43. doi: 10.2337/db14-0568.
- Knopman, D. S., and Roberts R. 2010. "Vascular risk factors: imaging and neuropathologic correlates." *J Alzheimers Dis* no. 20 (3):699-709. doi: 10.3233/JAD-2010-091555.
- Larqué C, Velasco M, Navarro-Tableros V, Duhne M, Aguirre J, Gutierrez-Reyes G, Moreno J, Robles-Diaz E, Hiriart M. "Early endocrine and molecular changes in metabolic syndrome models". 2011. *IUBMB Life* no 63(10): 831-839
- Leroy, K., Yilmaz Z., and Brion J. P. 2007. "Increased level of active GSK-3beta in Alzheimer's disease and accumulation in argyrophilic grains and in neurones at different stages of neurofibrillary degeneration." *Neuropathol Appl Neurobiol* no. 33 (1):43-55. doi: 10.1111/j.1365-2990.2006.00795.x.
- Li, L., and Holscher C. 2007. "Common pathological processes in Alzheimer disease and type 2 diabetes: a review." *Brain Res Rev* no. 56 (2):384-402. doi: 10.1016/j.brainresrev.2007.09.001.
- Li, T., Hawkes C., Qureshi H. Y., Kar S., and Paudel H. K.. 2006. "Cyclin-dependent protein kinase 5 primes microtubule-associated protein tau site-specifically for glycogen synthase kinase 3beta." *Biochemistry* no. 45 (10):3134-45. doi: 10.1021/bi051635j.
- Li, X., Song D., and Leng S. X. 2015. "Link between type 2 diabetes and Alzheimer's disease: from epidemiology to mechanism and treatment." *Clin Interv Aging* no. 10:549-60. doi: 10.2147/CIA.S74042.
- Liu, Y., Liu F., Grundke-Iqbal I, Iqbal K., and Gong C. X.. 2011. "Deficient brain insulin signalling pathway in Alzheimer's disease and diabetes." *J Pathol* no. 225 (1):54-62. doi: 10.1002/path.2912.
- Longoria, M., Velez-Mijangos M, Salinas-Contreras R.M, and Sosa-Ortiz A.L. 2016. "Dementia's classification and actual diagnosis criteria." *Arch Neurocién (Mex)* no. 21 (Supl-special I):7-25.
- Lopez, O. L. 2013. "Mild cognitive impairment." *Continuum (Minneap Minn)* no. 19 (2 Dementia):411-24. doi: 10.1212/01.CON.0000429175.29601.97.
- Luchsinger, J. A., and Gustafson D. R. 2009. "Adiposity and Alzheimer's disease." *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* no. 12 (1):15-21. doi: 10.1097/MCO.0b013e32831c8c71.
- Luchsinger, J. A., Reitz C., Honig L. S., Tang M. X., Shea S., and Mayeux R. 2005. "Aggregation of vascular risk factors and risk of incident Alzheimer disease." *Neurology* no. 65 (4):545-51. doi: 10.1212/01.wnl.0000172914.08967.dc.

- Llibre Rodriguez, J. J., Ferri C. P., Acosta D., Guerra M., Huang Y., Jacob K. S., Krishnamoorthy E. S., Salas A., Sosa A. L., Acosta I., Dewey M. E., Gaona C., Jotheeswaran A. T., Li S., Rodriguez D., Rodriguez G., Kumar P. S., Valhuerdi A., Prince M., and Group Dementia Research. 2008. "Prevalence of dementia in Latin America, India, and China: a population-based cross-sectional survey." *Lancet* no. 372 (9637):464-74. doi: 10.1016/S0140-6736(08)61002-8.
- Llorens-Martin, M., Jurado J., Hernandez F., and Avila J. 2014. "GSK-3beta, a pivotal kinase in Alzheimer disease." *Front Mol Neurosci* no. 7:46. doi: 10.3389/fnmol.2014.00046.
- Majd, S., Power J, H and Grantham H. 2015. "Neuronal response in Alzheimer's and Parkinson's disease: the effect of toxic proteins on intracellular pathways". *BMC Neurosci* no. 16 (69)
- Manrique-Espinoza, B., Salinas-Rodriguez A., Moreno-Tamayo K. M., Acosta-Castillo I., Sosa-Ortiz A. L., Gutierrez-Robledo L. M., and Tellez-Rojo M. M.. 2013. "[Health conditions and functional status of older adults in Mexico]." *Salud Publica Mex* no. 55 Suppl 2:S323-31.
- Marano, C. M., Workman C. I., Lyman C. H., Kramer E., Hermann C. R., Ma Y., Dhawan V., Chaly T., Eidelberg D., and Smith G. S. 2014. "The relationship between fasting serum glucose and cerebral glucose metabolism in late-life depression and normal aging." *Psychiatry Res* no. 222 (1-2):84-90. doi: 10.1016/j.psychres.2014.01.009.
- Marseglia, A., Fratiglioni L., Laukka E. J., Santoni G., Pedersen N. L., Backman L., and Xu W. 2016. "Early Cognitive Deficits in Type 2 Diabetes: A Population-Based Study." *J Alzheimers Dis* no. 53 (3):1069-78. doi: 10.3233/JAD-160266.
- McEwen, B. S., and Reagan L. P. 2004. "Glucose transporter expression in the central nervous system: relationship to synaptic function." *Eur J Pharmacol* no. 490 (1-3):13-24. doi: 10.1016/j.ejphar.2004.02.041.
- Mejia-Arango, S., and Zuniga-Gil C. 2011. "[Diabetes mellitus as a risk factor for dementia in the Mexican elder population]." *Rev Neurol* no. 53 (7):397-405.
- Méndez, José D. 2003. "Productos finales de glicación avanzada y complicaciones crónicas de la diabetes mellitus." *Gac Méd Méx* no. 139 (1).
- Meng, X., and D'Arcy C. 2012. "Education and dementia in the context of the cognitive reserve hypothesis: a systematic review with meta-analyses and qualitative analyses." *PLoS One* no. 7 (6):e38268. doi: 10.1371/journal.pone.0038268.
- Mielke, M. M., Zandi P. P., Shao H., Waern M., Ostling S., Guo X., Bjorkelund C., Lissner L., Skoog I., and Gustafson D. R. 2010. "The 32-year relationship between cholesterol and dementia from midlife to late life." *Neurology* no. 75 (21):1888-95. doi: 10.1212/WNL.0b013e3181feb2bf.
- Milagro, Fermin, and Alfredo Martínez. 2013. "Epigenética en obesidad y diabetes tipo 2: papel de la nutrición, limitaciones y futuras aplicaciones." *Rev. chil. endocrinol. diabetes* no. 6 (3):108-114.
- Moheet, A., S. Mangia, and E. R. Seaquist. 2015. "Impact of diabetes on cognitive function and brain structure." *Ann N Y Acad Sci* no. 1353:60-71. doi: 10.1111/nyas.12807.
- Morales Gonzalez, J. M., Gonzalez-Montalvo J. I., Del Ser Quijano T and Bermejo Pareja F.. 1992. "[Validation of the S-IQCODE: the Spanish version of the informant questionnaire on cognitive decline in the elderly]." *Arch Neurobiol (Madr)* no. 55 (6):262-6.

- Muhammad, S., A. Bierhaus, and Schwaninger M. 2009. "Reactive oxygen species in diabetes-induced vascular damage, stroke, and Alzheimer's disease." *J Alzheimers Dis* no. 16 (4):775-85. doi: 10.3233/JAD-2009-0982.
- Mukaetova-Ladinska, E. B., Purshouse K., Andrade J., Krishnan M., Jagger C., and Kalaria R. N. 2012. "Can healthy lifestyle modify risk factors for dementia? Findings from a pilot community-based survey in Chennai (India) and Newcastle (UK)." *Neuroepidemiology* no. 39 (3-4):163-70. doi: 10.1159/000338674.
- Muoio, D. M., and Newgard C.,B. 2008. "Mechanisms of disease: molecular and metabolic mechanisms of insulin resistance and beta-cell failure in type 2 diabetes." *Nat Rev Mol Cell Biol* no. 9 (3):193-205. doi: 10.1038/nrm2327.
- Mustafa, A., Lannfelt L., Lilius L., Islam A., Winblad B., and Adem A.. 1999. "Decreased plasma insulin-like growth factor-I level in familial Alzheimer's disease patients carrying the Swedish APP 670/671 mutation." *Dement Geriatr Cogn Disord* no. 10 (6):446-51. doi: 17188.
- Navarro-Tableros V, Sanchez-Soto C, Garcia C, Hiriart M. 2014. "Autocrine regulation of single pancreatic β cell survival". *Diabetes* no 53: 2018-2023.
- Nandipati, S., Luo X., Schimming C., Grossman H. T., and Sano M. 2012. "Cognition in non-demented diabetic older adults." *Curr Aging Sci* no. 5 (2):131-5.
- OECD. 2016. OECD Reviews of health systems: Mexico 2016. Paris: The Organisation for Economic Co-operation and Development.
- Ohara, T., Doi Y., Ninomiya T., Hirakawa Y., Hata J., Iwaki T., Kanba S., and Kiyohara Y. 2011. "Glucose tolerance status and risk of dementia in the community: the Hisayama study." *Neurology* no. 77 (12):1126-34. doi: 10.1212/WNL.0b013e31822f0435.
- Ostergaard L., S. Jespersen N., Engedahl T., Gutierrez Jimenez E., Ashkanian M., Hansen M. B., Eskildsen S., and Mouridsen K. 2015. "Capillary dysfunction: its detection and causative role in dementias and stroke." *Curr Neurol Neurosci Rep* no. 15 (6):37. doi: 10.1007/s11910-015-0557-x.
- Palta, P., A. Schneider L., Biessels G. J., Touradji P., and Hill-Briggs F. 2014. "Magnitude of cognitive dysfunction in adults with type 2 diabetes: a meta-analysis of six cognitive domains and the most frequently reported neuropsychological tests within domains." *J Int Neuropsychol Soc* no. 20 (3):278-91. doi: 10.1017/S1355617713001483.
- Pasternak, R. C. 2003. "Report of the Adult Treatment Panel III: the 2001 National Cholesterol Education Program guidelines on the detection, evaluation and treatment of elevated cholesterol in adults." *Cardiol Clin* no. 21 (3):393-8.
- Patrone, C., Eriksson O., and Lindholm D. 2014. "Diabetes drugs and neurological disorders: new views and therapeutic possibilities." *Lancet Diabetes Endocrinol* no. 2 (3):256-62. doi: 10.1016/S2213-8587(13)70125-6.
- Petersen, R. C., Stevens J. C, Ganguli M, Tangalos E. G, Cummings J. L, and DeKosky S. T. 2001. "Practice parameter: early detection of dementia: mild cognitive impairment (an evidence-based review). Report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology." *Neurology* no. 56 (9):1133-42.
- Petersen, R. C., Smith G. E., Waring S. C., Ivnik R. J., Tangalos E. G., and Kokmen E.. 1999. "Mild cognitive impairment: clinical characterization and outcome." *Arch Neurol* no. 56 (3):303-8.

- Prince, M., Acosta D., Chiu H., Scazufca M., Varghese M., and Dementia Research Group. 2003. "Dementia diagnosis in developing countries: a cross-cultural validation study." *Lancet* no. 361 (9361):909-17. doi: 10.1016/S0140-6736(03)12772-9.
- Prince, M., Ferri C. P., Acosta D., Albanese E., Arizaga R., M. Dewey, Gavrilova S. I., Guerra M., Huang Y., Jacob K. S., Krishnamoorthy E. S., McKeigue P., Rodriguez J. L., Salas A., Sosa A. L., Sousa R. M., Stewart R., and Uwakwe R. 2007. "The protocols for the 10/66 dementia research group population-based research programme." *BMC Public Health* no. 7:165. doi: 10.1186/1471-2458-7-165.
- Prince, M., Acosta D., Ferri C. P., Guerra M., Huang Y., Llibre Rodriguez J. J., Salas A., Sosa A. L., Williams J. D., Dewey M. E., Acosta I., Jotheeswaran A. T., and Liu Z. 2012. "Dementia incidence and mortality in middle-income countries, and associations with indicators of cognitive reserve: a 10/66 Dementia Research Group population-based cohort study." *Lancet* no. 380 (9836):50-8. doi: 10.1016/S0140-6736(12)60399-7.
- Prince, M. J., de Rodriguez J. L., Noriega L., Lopez A., Acosta D., Albanese E., Arizaga R., Copeland J. R., Dewey M., Ferri C. P., Guerra M., Huang Y., Jacob K. S., Krishnamoorthy E. S., McKeigue P., Sousa R., Stewart R. J., Salas A., Sosa A. L., and Uwakwa R. 2008. "The 10/66 Dementia Research Group's fully operationalised DSM-IV dementia computerized diagnostic algorithm, compared with the 10/66 dementia algorithm and a clinician diagnosis: a population validation study." *BMC Public Health* no. 8:219. doi: 10.1186/1471-2458-8-219.
- Qiu, W. Q., and Folstein M. F. 2006. "Insulin, insulin-degrading enzyme and amyloid-beta peptide in Alzheimer's disease: review and hypothesis." *Neurobiol Aging* no. 27 (2):190-8. doi: 10.1016/j.neurobiolaging.2005.01.004.
- Reitz, C. 2012. "Dyslipidemia and dementia: current epidemiology, genetic evidence, and mechanisms behind the associations." *J Alzheimers Dis* no. 30 Suppl 2:S127-45. doi: 10.3233/JAD-2011-110599.
- Roberts, R. O., Knopman D. S., Cha R. H., Mielke M. M., Pankratz V. S., Boeve B. F., Kantarci K., Geda Y. E., Jack Jr. C. R., Petersen R. C., and Lowe V. J. 2014. "Diabetes and elevated hemoglobin A1c levels are associated with brain hypometabolism but not amyloid accumulation." *J Nucl Med* no. 55 (5):759-64. doi: 10.2967/jnumed.113.132647.
- Rubinsztein, D. C., and Easton D. F. 1999. "Apolipoprotein E genetic variation and Alzheimer's disease. a meta-analysis." *Dement Geriatr Cogn Disord* no. 10 (3):199-209. doi: 17120.
- Saczynski, J. S., Siggurdsson S., Jonsson P. V., Eiriksdottir G., Olafsdottir E., Kjartansson O., Harris T. B., van Buchem M. A., Gudnason V., and Launer L. J. 2009. "Glycemic status and brain injury in older individuals: the age gene/environment susceptibility-Reykjavik study." *Diabetes Care* no. 32 (9):1608-13. doi: 10.2337/dc08-2300.
- Salas, A., Acosta D., Ferri C. P., Guerra M., Huang Y., Jacob K. S., Jimenez-Velazquez I. Z., Llibre Rodriguez J. J., Sosa A. L., Uwakwe R., Williams J. D., Jotheeswaran A. T., Liu Z., Lopez Medina A. M., Salinas-Contreras R. M., and Prince M. J. 2016. "The Prevalence, Correlates, Detection and Control of Diabetes among Older People in Low and Middle Income Countries. A 10/66 Dementia Research Group Population-Based Survey." *PLoS One* no. 11 (2):e0149616. doi: 10.1371/journal.pone.0149616.

- Salehi, Z., Mashayekhi F., and Najji M. 2008. "Insulin like growth factor-1 and insulin like growth factor binding proteins in the cerebrospinal fluid and serum from patients with Alzheimer's disease." *Biofactors* no. 33 (2):99-106.
- Sattler, C., Toro P., Schonknecht P., and Schroder J. 2012. "Cognitive activity, education and socioeconomic status as preventive factors for mild cognitive impairment and Alzheimer's disease." *Psychiatry Res* no. 196 (1):90-5. doi: 10.1016/j.psychres.2011.11.012.
- Schnaider Beerli, M., Goldbourt U., Silverman J. M., Noy S., Schmeidler J., Ravona-Springer R., Sverdllick A., and Davidson M. 2004. "Diabetes mellitus in midlife and the risk of dementia three decades later." *Neurology* no. 63 (10):1902-7.
- Simpson, I. A., Carruthers A., and Vannucci S. J. 2007. "Supply and demand in cerebral energy metabolism: the role of nutrient transporters." *J Cereb Blood Flow Metab* no. 27 (11):1766-91. doi: 10.1038/sj.jcbfm.9600521.
- Simpson, I. Chundu A., Davies-Hill K. R., Honer T. W., and Davies. P. 1994. "Decreased concentrations of GLUT1 and GLUT3 glucose transporters in the brains of patients with Alzheimer's disease." *Ann Neurol* no. 35 (5):546-51. doi: 10.1002/ana.410350507.
- Singh, B., A. Parsaik K., Mielke M. M., Erwin P. J., Knopman D. S., Petersen R. C., and Roberts R. O. 2014. "Association of mediterranean diet with mild cognitive impairment and Alzheimer's disease: a systematic review and meta-analysis." *J Alzheimers Dis* no. 39 (2):271-82. doi: 10.3233/JAD-130830.
- Solfrizzi, V., Panza F., Frisardi V., Seripa D., Logroscino G., Imbimbo B. P., and Pilotto A. 2011. "Diet and Alzheimer's disease risk factors or prevention: the current evidence." *Expert Rev Neurother* no. 11 (5):677-708. doi: 10.1586/ern.11.56.
- Solomon, A., Kivipelto M., Wolozin B., Zhou J., and Whitmer R. A.. 2009. "Midlife serum cholesterol and increased risk of Alzheimer's and vascular dementia three decades later." *Dement Geriatr Cogn Disord* no. 28 (1):75-80. doi: 10.1159/000231980.
- Sosa, A. L., Albanese E, Stephan B. C, Dewey M, Acosta D, Ferri C. P, Guerra M, Huang Y, Jacob K. S, Jimenez-Velazquez I. Z, Rodriguez J. J, Salas A, Williams J, Acosta I, Gonzalez-Viruet M, Hernandez M. A, Shuran L, Prince M. J, and Stewart R. 2012. "Prevalence, distribution, and impact of mild cognitive impairment in Latin America, China, and India: a 10/66 population-based study." *PLoS Med* no. 9 (2):e1001170. doi: 10.1371/journal.pmed.1001170.
- Sousa, R. M., Ferri C. P., Acosta D., Guerra M., Huang Y., Jacob K., Jotheeswaran A., Hernandez M. A., Liu Z., Pichardo G. R., Rodriguez J. J., Salas A., Sosa A. L., Williams J., Zuniga T., and Prince M. 2010. "The contribution of chronic diseases to the prevalence of dependence among older people in Latin America, China and India: a 10/66 Dementia Research Group population-based survey." *BMC Geriatr* no. 10:53. doi: 10.1186/1471-2318-10-53.
- Stata Statistical Software: Release 13. College Station, TX: StataCorp LP.
- Steen, E., Terry B. M., Rivera E. J., Cannon J. L., Neely T. R., Tavares R., Xu X. J., Wands J. R., and de la Monte S. M. 2005. "Impaired insulin and insulin-like growth factor expression and signaling mechanisms in Alzheimer's disease--is this type 3 diabetes?" *J Alzheimers Dis* no. 7 (1):63-80.
- Stern, Y. 2009. "Cognitive reserve." *Neuropsychologia* no. 47 (10):2015-28. doi: 10.1016/j.neuropsychologia.2009.03.004.

- Taguchi, A. 2009. "Vascular factors in diabetes and Alzheimer's disease." *J Alzheimers Dis* no. 16 (4):859-64. doi: 10.3233/JAD-2009-0975.
- Talbot, K., Wang H. Y., Kazi H., Han Y L., Bakshi K. P., Stucky A., Fuino R. L., Kawaguchi K. R., Samoyedny A. J., Wilson R. S., Arvanitakis Z., Schneider J. A., Wolf B. A., Bennett D. A., Trojanowski J. Q., and Arnold S. E.. 2012. "Demonstrated brain insulin resistance in Alzheimer's disease patients is associated with IGF-1 resistance, IRS-1 dysregulation, and cognitive decline." *J Clin Invest* no. 122 (4):1316-38. doi: 10.1172/JCI59903.
- Tham, A., Nordberg A., Grissom F. E., Carlsson-Skwirut C., Viitanen M and Sara V. R.. 1993. "Insulin-like growth factors and insulin-like growth factor binding proteins in cerebrospinal fluid and serum of patients with dementia of the Alzheimer type." *J Neural Transm Park Dis Dement Sect* no. 5 (3):165-76.
- Tovilla-Zarate, C., Juarez-Rojo I., Peralta Jimenez Y., Jimenez M. A., Vazquez S., Bermudez-Ocana D., Ramon-Frias T., Genis Mendoza A. D., Garcia S. P., and Narvaez L. L. 2012. "Prevalence of anxiety and depression among outpatients with type 2 diabetes in the Mexican population." *PLoS One* no. 7 (5):e36887. doi: 10.1371/journal.pone.0036887.
- Townsend, M., Mehta, T., Selkoe, D. 2007. "Soluble A β Inhibits specific signal transduction cascades common to the insulin receptor pathway." *The Journal of biological chemistri* no 46 (282): 33305-12.|
- Umegaki, H. 2016. "Therapeutic Potential of Antidiabetic Medications in the Treatment of Cognitive Dysfunction and Dementia." *Drugs Aging* no. 33 (6):399-409. doi: 10.1007/s40266-016-0375-0.
- UN. 2012. Population Ageing and Development 2012. In *Department of Economic and Social Affairs, Population Division: United Nations.*
- UN. 2013a. Profiles of Ageing In *Department of Economic and Social Affairs, Population Division: United Nations.*
- UN. 2013b. World Population Ageing 2013. In *Population division. Department of Economic and Social Affairs.* New York: United Nations.
- UN. 2014. Population ageing and sustainable development. Population Division. In *Pupulation Facts: United Nations.*
- Van den Berg, E., Kloppenborg R. P., Kessels R. P., Kappelle L. J., and Biessels G. J.. 2009. "Type 2 diabetes mellitus, hypertension, dyslipidemia and obesity: A systematic comparison of their impact on cognition." *Biochim Biophys Acta* no. 1792 (5):470-81. doi: 10.1016/j.bbadis.2008.09.004.
- Vardy, E. R., Rice. P. J, Bowie. P. C, Holmes. J. D, Grant. P. J, and Hooper. N. M. 2007. "Increased circulating insulin-like growth factor-1 in late-onset Alzheimer's disease." *J Alzheimers Dis* no. 12 (4):285-90.
- Vega-Monroy, M. L. , and Cristina Fernández-Mejía. 2010. *Bases Moleculares de la Diabetes tipo 2.* Edited by Diabetes Segunda edicion, *Ciencia al día.* Hidalgo, México.
- Velasco M, Larqué C, Gutierrez-Reyes G, Arredondo-Reyes G, Sanchez-Soto C, Hiriart M. 2012 "Metabolic syndrome induces changes in KATP-channels and calcium current in pancreatic β cell". *Islets* no 4 (4): 302-311.
- Velayudhan, L., M. Poppe, N. Archer, P. Proitsi, Brown R. G, and S. Lovestone. 2010. "Risk of developing dementia in people with diabetes and mild cognitive impairment." *Br J Psychiatry* no. 196 (1):36-40. doi: 10.1192/bjp.bp.109.067942.

- Wald, D. S., Kasturiratne A., and Simmonds M.. 2011. "Serum homocysteine and dementia: meta-analysis of eight cohort studies including 8669 participants." *Alzheimers Dement* no. 7 (4):412-7. doi: 10.1016/j.jalz.2010.08.234.
- Wang, F., Guo X., Shen X., Kream R. M., Mantione K. J., and Stefano G. B.. 2014. "Vascular dysfunction associated with type 2 diabetes and Alzheimer's disease: a potential etiological linkage." *Med Sci Monit Basic Res* no. 20:118-29. doi: 10.12659/MSMBR.891278.
- Wang, S., Wang R., Chen L., Bennett D. A., Dickson D. W., and Wang D. S. 2010. "Expression and functional profiling of neprilysin, insulin-degrading enzyme, and endothelin-converting enzyme in prospectively studied elderly and Alzheimer's brain." *J Neurochem* no. 115 (1):47-57. doi: 10.1111/j.1471-4159.2010.06899.x.
- WHO. 1992. *International Classification of Diseases and Related Health Problems (ICD-10)*: World Health Organization.
- WHO. 2003. Screening for Type 2 Diabetes. Report of a World Health Organization and International Diabetes Federation meeting. . In *Department of Noncommunicable Disease Management*. Geneva: World Health Organization / International Diabetes Federation.
- WHO. 2008. The global burden of disease 2004 update. Geneva World Health Organization.
- WHO. *Desafios sanitarios planteados por el envejecimiento de la poblacion* [Internet] 2012 [cited <http://www.who.int/bulletin/volumes/90/2/12-020212/es/#>].
- WHO. 2013. *Projections of Mortality and Burden of Disease, 2004-2030*. World Health Organization 2013[2013].
- WHO. *Facts about ageing* [Internet] 2014 [cited <http://www.who.int/ageing/about/facts/en/>].
- WHO. 2016. *10 facts about diabetes* [Internet] 2016 [cited <http://www.who.int/features/factfiles/diabetes/en/> 2016].
- Wilson, R. S., Barnes L. L., Aggarwal N. T., Boyle P. A., Hebert L. E., Mendes de Leon C. F., and Evans D. A. 2010. "Cognitive activity and the cognitive morbidity of Alzheimer disease." *Neurology* no. 75 (11):990-6. doi: 10.1212/WNL.0b013e3181f25b5e.
- Xu, W. L., Qiu C. X., Wahlin A, Winblad B, and Fratiglioni L. 2004. "Diabetes mellitus and risk of dementia in the Kungsholmen project: a 6-year follow-up study." *Neurology* no. 63 (7):1181-6.
- Yaffe, K., C. Falvey, N. Hamilton, Schwartz A. V, Simonsick E. M, S. Satterfield, Cauley J. A, C. Rosano, Launer L. J, Strotmeyer E. S, and Harris T. B. 2012. "Diabetes, glucose control, and 9-year cognitive decline among older adults without dementia." *Arch Neurol* no. 69 (9):1170-5. doi: 10.1001/archneurol.2012.1117.
- Yarchoan, M., and Arnold S. E.. 2014. "Repurposing diabetes drugs for brain insulin resistance in Alzheimer disease." *Diabetes* no. 63 (7):2253-61. doi: 10.2337/db14-0287.
- Yisahak, S. F., Beagley J., Hambleton I. R., Narayan K. M., and Diabetes Atlas International Diabetes Federation. 2014. "Diabetes in North America and the Caribbean: an update." *Diabetes Res Clin Pract* no. 103 (2):223-30. doi: 10.1016/j.diabres.2013.11.009.

- Zhang, H., Ma Q., Zhang Y. W., and Xu H.. 2012. "Proteolytic processing of Alzheimer's beta-amyloid precursor protein." *J Neurochem* no. 120 Suppl 1:9-21. doi: 10.1111/j.1471-4159.2011.07519.x.
- Zou, G. 2004. "A modified poisson regression approach to prospective studies with binary data." *Am J Epidemiol* no. 159 (7):702-6.

XIV.Anexos

Los resultados presentados en este trabajo han sido publicados en el siguiente artículo:

14.1 Salinas RM, Hiriart M, Acosta I, Sosa AL, Prince M. “Type 2 diabetes mellitus as a risk factor for dementia in a Mexican population”. *Journal of diabetes and its complications* 30 (2016) 1234-1239.

Salinas RM, Hiriart M. Mecanismos de la resistencia a la insulina y diabetes tipo 2 ¿factores de riesgo para desarrollar demencia? *Archivos de Neurociencias*, Volumen 21, 2016. suplemento especial de demencias I



Type 2 diabetes mellitus as a risk factor for dementia in a Mexican population



Rosa María Salinas^a, Marcia Hiriart^b, Isaac Acosta^a, Ana Luisa Sosa^{a,*}, Martin J. Prince^c

^a Laboratory of Dementias, National Institute of Neurology and Neurosurgery, Autonomous National University of Mexico, Insurgentes sur 3877, Colonia La Fama, 14269, Mexico City, Mexico

^b Department of Neurodevelopmental and Physiology, Neuroscience Division, Institute of Cellular Physiology, Autonomous National University of Mexico, Ciudad Universitaria, Circuito Ext. Coyoacan, 04510, Mexico City, Mexico

^c Department of Health Service and Population Research, P060 Institute of Psychiatry, De Crespigny park, London SE5 8AF UK

ARTICLE INFO

Article history:

Received 2 May 2016

Received in revised form 1 June 2016

Accepted 3 June 2016

Available online 9 June 2016

Keywords:

Type 2 diabetes mellitus

Dementia

Risk factors

Elders

Chronic diseases

ABSTRACT

Introduction: Type 2 diabetes mellitus (T2DM) and dementia increase with age. Different studies have explored their association, but the possible relationship between them is still unclear.

Methods: This is an analysis of the 10/66 Dementia Research Group (DRG) Mexico database; the sample comprised 1193 subjects ≥ 65 years old followed-up for three years. We calculated the incidence of dementia in subjects with diabetes using three models of analysis.

Results: T2DM patients have nearly twice the risk of developing dementia (RR 1.9; 95% CI 1.3–2.6) after three years of follow-up. The incidence of dementia is higher in subjects with undiagnosed diabetes. Higher serum glucose levels have a stronger association with dementia.

Conclusions: It is important to implement early evaluation and monitoring cognitive performance in elders with diabetes to identify minor cognitive impairment and undertake timely interventions to prevent or delay the onset of dementia.

© 2016 Elsevier Inc. All rights reserved.

1. Introduction

Diabetes mellitus is a metabolic disorder characterized by chronic hyperglycemia with disturbances in the metabolism of carbohydrates, lipids and proteins resulting from defects in insulin secretion, insulin action or both (WHO & IDF, 2003).

In terms of the number of patients with diabetes, Mexico is one of the top ten countries in the world (IDF, 2013). Diabetes prevalence in Mexico in subjects aged between 20 and 79, was 4.6% (2.1 million) in 2000, by 2012 it reached a prevalence of 9.2% (6.4 million) and is expected to continue increasing until reaching 15.2% by 2035 (Aschner et al., 2014). These numbers are derived from national health surveys and do not take into account those subjects that have not been diagnosed (Aschner et al., 2014).

Diabetes is a risk factor for the development dementia. Dementia is a syndrome caused by a group of diseases that gradually affect memory, behavior, thinking and ability to perform activities of daily living (ADI, 2014). Alzheimer's disease (AD) is the most common type (responsible for between 50% and 75% of cases of dementia) followed by vascular dementia.

Recently, an Alzheimer's Disease International's report confirmed in a meta-analysis a consistent association between diabetes in late-life and the onset of any dementia, with a relative risk of 1.5 (confidence interval 95%; 1.33–1.70) (ADI, 2014), however other studies have not found this association (Profenno, Porsteinsson, & Faraone, 2010; Xu, Qiu, Wahlin, Winblad, & Fratiglioni, 2004).

The relationship diabetes–dementia can be explained through the micro and macro-vascular changes caused by diabetes (Ott et al., 1999); some studies reported that T2DM increases the risk of vascular dementia but not Alzheimer's disease (Hassing et al., 2002). However, there is recent evidence that supports the hypothesis that dementia could be a degenerative metabolic disease and that the insulin signaling has an important role; even some authors have labeled Alzheimer's disease as type 3 diabetes, suggesting that in fact Alzheimer's is a form of diabetes that selectively engages the brain and shares biochemical and molecular characteristics with type 1 and type 2 diabetes (De la Monte & Wands, 2008; Steen et al., 2005).

Insulin is closely related to the process of memory consolidation (Kim & Feldman, 2012), and the alterations found in brain insulin and the insulin-like growth factor present in diabetes (Carro & Torres-Aleman, 2006; Steen et al., 2005) could initiate or accelerate the inflammatory process, mitochondrial dysfunction and oxidative stress, and promote buildup of A β and tau protein phosphorylation (major neuropathological features of Alzheimer's disease) (Verdile, Fuller, & Martins, 2015).

Conflicts of interest: none.

* Corresponding author. Tel.: +52 55 56063822x5017.

E-mail addresses: drasosa@hotmail.com, asosa@innn.edu.mx (A.L. Sosa).

Given the heterogeneity of the different studies' design, sample sizes, exposure time and, methods of diagnosis of T2DM, follow-up periods and the assessed risk factors profiles (Reitz, Tang, Luchsinger, & Mayeux, 2004; Rusanen et al., 2010), there is still not enough consistent evidence about the link between diabetes and dementia. We considered it important to explore other particular factors that could modify the association between diabetes and dementia, and that had not previously analyzed.

In this 3 year follow-up study, we selected at baseline of the 10/66 dementia research study 1193 subjects without dementia, aged 65 and over and determined the incidence of dementia in these subjects, classified in two groups: with and without T2DM diagnosis, to examine the developing dementia risk of these subjects. In these analyses, we also considered sociodemographic, clinical and cardiovascular variables. Additionally, we explored if 1) baseline fasting blood sugar levels, 2) previous diagnosis of diabetes and 3) T2DM treatment were associated with incident dementia.

2. Methods

We analyzed the data for Mexico of the 10/66 Dementia Research Group (DRG) Study, which is part of an international initiative that aims to document and improve the conditions of dementia subjects in low and medium income countries. The details of this protocol have been previously published (Prince et al., 2007), as has the validation of the instruments used (Prince et al., 2003, 2007). This report includes the first two waves of the 10/66 DRG Study, the first wave or prevalence phase took place in 2003–2006 and a second follow-up or incidence phase, was done in 2007–2010 (Prince et al., 2012).

2.1. Population studied

Subjects 65 years old and over were recruited after identification by a door-to-door census, in two areas in Mexico, one urban and one rural. The urban area was in Tlalpan, Mexico City and the rural area was in the municipalities of Tepoztlán and Huitzilac in Morelos State, Mexico. The acceptance to participate in the study was obtained by signing an informed consent. The committee of the National Institute of Neurology of Mexico and the research committee at King's College London, UK approved the study.

2.2. Measures

The chosen subjects were assessed using the 10/66 evaluation (Prince et al., 2011) that includes a household questionnaire, cognitive tests, a structured socio-demographic questionnaire and a neurological examination. The evaluations applied that were used for this analysis were: a) The computerized version of Geriatric Mental Scale Schedule (AGECAT) (Copeland, Dewey, & Griffiths-Jones, 1986); b) The Community Screening Interview for dementia (CSI'D) (Hall, Hendrie, Brittain, & Norton, 1993); c) A subtest of semantic denomination with category "animals" (1 min); d) An adaptation of 10 world list of the European Consortium to Establish a Registry for Alzheimer's Disease (CERAD) applied in 3 consecutive trials and delayed recall task after 5 min (Ganguli et al., 1996). The study was complemented with a neurological assessment and the information was supplemented by an interview with relatives or caretakers of the participants to whom were applied an informant questionnaire the CSI'D informant (Dewey & Copeland, 2001; Prince et al., 2008).

Simultaneously, blood samples were extracted for laboratory test (glucose, proteins, cholesterol, triglycerides and high and low density lipoproteins). Three years after of the basal evaluation, the same assessment was performed for the follow-up phase, except blood sample laboratory tests.

2.3. Inclusion criteria

The study comprised subjects without dementia who were aged 65 and over, with blood samples for basic clinical determinations taken at the baseline assessment, and three-year follow-up evaluation.

2.4. Sample

2003 participants were asked to complete the baseline assessment: 180 subjects with dementia and 259 who do not have complete information for this analysis (e.g. blood sample or weight measure) were excluded. A total of 236 subjects were lost in the follow-up phase (due to refusal to participate or we were unable to locate them as they had moved) and 135 died. We had a final total of 1193 subjects; of these, 600 subjects were urban and 593 rural residents.

2.5. Dementia diagnosis

We classified dementia cases according to the 10/66 DRG dementia diagnosis algorithm (Prince et al., 2003) or DSM-IV (APA, 1995; Prince et al., 2008).

The dementia diagnosis was given based on the evaluations described in the 2.2 section, and on the 10/66 dementia algorithm which was developed, calibrated and validated cross-culturally in the 10/66 pilot study undertaken in 25 centers, that identified dementia with a sensitivity of 94% and specificity of 97% in controls with a high education level and specificity of 94% in those with a low level of education (Prince et al., 2003).

DSM-IV dementia diagnosis was allocated to those meeting the relevant criteria: impairment in memory and at least one other domain of cognitive function; impairment in social or occupational functioning, and representing a decrease from a previous level of functioning; not occurring exclusively during delirium; and not better accounted for by another mental disorder (APA, 1995; Llibre Rodriguez et al., 2008; Prince et al., 2008, 2012).

2.6. Diabetes

We collected a fasting blood sample in a fluoride oxalate sample tube for glucose estimation and we defined case of diabetes using the diagnostic criteria from the American Diabetes Association (ADA) (ADA, 2013). We classified as diabetic those with glucose levels at baseline equal or greater than 126 mg/dl, and/or with self-report of diabetes ascertained by physician and/or use of diabetes medications at baseline.

The information options collected at baseline about diabetes treatment were: none, oral hypoglycemic, insulin, and only diet.

2.7. Cardiovascular measures

Dyslipidemia: We considered subjects to have dyslipidemia if they presented any alteration above the normal plasma levels of total cholesterol (>200 mg/dl), HDL cholesterol (<50 mg/dl in women and <40 mg/dl in men) and triglycerides (>150 mg/dl); according to the criteria of the Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP-ATP III) (Pasternak, 2003). A non-dyslipidemic case was when the three lipid values were within normal plasma levels.

Hypertension: We classified as subjects with hypertension those that at baseline were identified by self-report and/or by measure of blood pressure, based on the criteria of the Seventh Report of the Joint National Committee on prevention, detection, evaluation, and treatment of high blood pressure (JNC-VII, 2004), which classify hypertension as systolic blood pressure (SBP) >140 mmHg or diastolic blood pressure (DBP) >90 mmHg.

Obesity: We considered subjects with a waist circumference ≥ 102 cm in men and ≥ 88 cm in women to be obese, in line with the NCEP-ATP III criteria (Pasternak, 2003).

Heart disease was registered in subjects with a self-reported history of myocardial infarction, angina pectoris, heart failure and valve disease at baseline (Prince et al., 2007).

Stroke cases: These were defined by self-report of having suffered a stroke, having been supported by medical consultation and diagnoses, with reliable informant that reports sudden signs of local or global neurological dysfunction (Prince et al., 2007).

Smoking: Self-report information was used to categorize tobacco consumption. We calculated the following smoking index: the number of cigarettes smoked per day multiplied by the number of smoking years /20. We classified as smoking non-case if the smoking index was <20 packs-year, and as a smoking case when smoking index was ≥ 20 packs-year (Ferri et al., 2011).

2.8. Sociodemographic variables

We considered: gender (male/female), catchment area (urban/rural), age group (four bands: 68–72 years, 73–77 years, 78–82 years and older than 83 years), and education group (three groups: none or incomplete primary/complete primary or secondary /tertiary or professional).

2.9. Clinical measures

Depression: We based depression diagnosis on the International Classification of Diseases glossary version 10th (ICD-10), and we used the computerized algorithm (AGECAT) applied to the Geriatric Mental State (GMS) and classified the participants as case or non-case of depression (Guerra et al., 2009).

Amnesic mild cognitive impairment (aMCI): We considered an aMCI according the Mayo Clinic criteria (Petersen et al., 2001); a detailed description of the operationalization used has been published elsewhere (Sosa et al., 2012).

2.10. Statistical analysis

We describe gender, age, education and clinical conditions by diabetes condition. Based on Poisson regression models, we estimated cumulative incidence ratios (IRs), with correspondent 95% robust confidence intervals (95% CIs) (Zou, 2004). We present: 1) crude or unadjusted estimators of IR; 2) adjusted IR by sex, age, education level, study area, dyslipidemia, hypertension, obesity, self-report of heart disease and stroke, depression, aMCI and smoking (model 1); 3) adjusted IR by age, education level, study area and aMCI (model 2).

We calculated the incidence rate of dementia according to the diabetes diagnosis (non diabetes, diagnosed diabetes and undiagnosed diabetes), considering cumulative incidence and person-year follow up (time in years between the dates of first and second evaluation).

We divided fasting blood glucose levels into five groups for sensibility analyses; we examined the risk of dementia according to glucose levels in five groups: hypoglycemia (<60.0 mg/dl), normal levels (60.0–99.9 mg/dl as a reference category), prediabetes (100–125.9 mg/dl), diabetes (126.0–149.9 mg/dl) and T2DM complication risk group (>150.0 mg/dl). A higher risk of complications or death in older diabetics with 150.0 mg/dl and over of serum glucose has been reported (Huang, Liu, Moffet, John, & Karter, 2011; Kirkman et al., 2012). We adjusted RR by sociodemographic characteristics

(sex, age, education level and catchment area), cardiovascular variables (obesity, dyslipidemia and hypertension), depression and aMCI.

Finally, we explored a possible increased risk of incident dementia in diabetic subjects according to a previous diagnosis of diabetes, control, and antidiabetic treatment adjusting by sociodemographic, cardiovascular variables and aMCI. We considered diabetes to be controlled when the diabetic subjects had a fasting glucose level lower than 126 mg/dl and diabetes to be uncontrolled when they had 126 mg/dl or more.

We analyzed all data using the statistical package STATA version 13.1 (StataCorp, 2013) and considered statistical significance when the p value < 0.05 .

3. Results

The total sample comprised 1193 subjects (600 urban and 593 rural residents) who were evaluated at baseline and had a complete evaluation at three years of follow-up (except in waist circumference, which was measured only in 1186 subjects). Of the total sample, 913 subjects did not have diabetes, and 280 did representing an exposure prevalence of 23.5% at baseline.

3.1. Sociodemographic and clinical characteristics of subjects with and without diabetes

Of the whole sample, 65.2% were women, with the T2DM cases and non-diabetes cases being 70% and 64% respectively. More than 60.0% of subjects were aged between 68 and 77. The distribution of T2DM cases and non-cases was very similar among the age groups, showing only a small difference in older subjects group aged 83 and over (18.0% non-cases and 12.0% cases). The distribution of education level and catchment area was very similar for diabetes cases and non-cases groups. Almost 70% of the studied population had low education level (no or incomplete primary), the proportion of subjects with higher or tertiary education was only 5.4% and this distribution was very similar between cases and no-cases of diabetes. The distribution of diabetic subjects according to study area was equitable (50% rural and urban area). The dyslipidemia prevalence was high for the total sample (78%) and even higher for diabetic subjects (86%) compared with non-diabetic studied population (75%) ($p = 0.001$). The same applied for hypertension ($p = 0.003$), central obesity ($p = 0.006$), and self-report of stroke ($p = 0.001$), where the frequency was about 10% higher in cases of diabetes than non-cases. For self-report of heart disease, the difference was only 1.8% more in the case of diabetes vs. non-cases. In the case of depression and smoking the differences were not significant (Table 1).

3.2. Risk for dementia in subjects with T2DM

Based on the analysis of incidence ratios, we calculate the risk of dementia in the presence of diabetes by unadjusted and adjusted estimates.

Table 2 presents unadjusted estimates (column 1); our results show that T2DM increases the risk of developing dementia with an RR of 1.7 (95% CI 1.1–2.4), after adjusting for all the sociodemographic and cardiovascular variables (model 1), the risk of developing dementia increased to RR 2.4 (95% CI 1.4–2.9). Finally, we adjusted only by age, education level, study area and aMCI and we obtained an RR adjusted of 1.9 (95% CI 1.3–2.6).

3.3. Risk for dementia according to fasting blood glucose

We explore the relationship between serum glucose levels and incident dementia. Our unadjusted analysis shows that having greater than 126 mg/dl of fasting blood glucose increases the risk of incident

Table 1
Sociodemographic and health characteristics according to diabetes condition.

		Noncases % (n = 913)	Cases % (n = 280)	Total % (n = 1193)	P value
Sex	Female	64.0	70.0	65.2	0.07
	Male	36.0	30.0	34.8	
Age years	Mean ± (standard deviation)	72.7 ± 5.8 (0.2)	77.4 ± 5.5 (0.5)	73.2 ± 5.9 (0.2)	<0.001
Age group	68–72	30.0	35.0	30.9	0.06
	73–77	31.0	33.0	31.7	
	78–82	21.0	20.0	21.0	
	+ 83	18.0	12.0	16.4	
Education level	Tertiary/high	6.0	4.0	5.4	0.46
	Primary/secondary	26.0	27.0	26.4	
	None/incomplete primary	68.0	69.0	68.2	
Catchment area	Urban	50.4	50.0	50.3	0.91
	Rural	49.6	50.0	49.7	
Dyslipidemia	Noncase	25.0	14.0	22.0	<0.01
	Case	75.0	86.0	78.0	
Hypertension	Noncase	49.5	39.0	47.0	<0.01
	Case	50.5	61.0	53.0	
Central obesity	Noncase	51.6	42.0	49.3	<0.01
	Case	48.5	58.0	50.7	
Self-report of heart disease	Negative	87.2	85.4	86.8	0.43
	Positive	12.8	14.6	13.2	
Self-report of stroke	Negative	90.0	83.0	88.4	<0.01
	Positive	10.0	17.0	11.6	
Depression ICD-10	Noncase	96.4	95.7	96.0	0.60
	Case	3.6	4.3	4.0	
Smoking (≥20 pack/year)	Noncase	94.0	95.0	94.3	0.66
	Case	6.0	5.0	5.7	

dementia RR 2.1 (95% CI 1.1–3.8) and it remains the same value at 150 mg/dl and over (RR 2.1; 95% CI 1.3–3.3). However, after adjusting for sex, age, education level, catchment area, obesity, dyslipidemia, hypertension, depression and aMCI, the risk for ≥126 mg/dl group was RR 2.0 (95% CI 1.1–3.8) and for ≥150 mg/dl the risk increase slightly to RR 2.4 (95% CI 1.5–3.8) (Table 3).

3.4. Incidence of dementia according to previous diagnosis of diabetes

We explore the relationship between T2DM and dementia, calculating the incidence of dementia in diabetic subjects, taking into account if they had or not had a previous diagnosis of diabetes. The incidence of dementia in subjects without diabetes was 26.7, which means that there were 27 new cases of dementia per 1000 person-years of follow-up in this group, and the incidence rate for previously diagnosed diabetic subject was 41.1 and for undiagnosed diabetic subjects was 59.6 (p = 0.003).

Table 2
Relative risk (RR) from Poisson regression model to explore the effect of type 2 diabetes mellitus on dementia incidence.

		Unadjusted RR (95% CI)	Model 1 ^a RR (95% CI)	Model 2 ^b RR (95% CI)
Type 2 diabetes mellitus	Noncase	1.0	1.0	1.0
	Case	1.7 (1.1–2.4)	2.4 (1.4–2.9)	1.9 (1.4–2.7)
Dyslipidemia	Noncase	1.0	1.0	–
	Case	1.0(0.6–1.5)	1.0 (0.6–1.5)	–
Hypertension	Noncase	1.0	1.0	–
	Case	0.9 (0.6–1.3)	0.9 (0.7–1.3)	–
Central obesity	Noncase	1.0	1.0	–
	Case	0.9 (0.7–1.3)	0.9 (0.6–1.3)	–
History of heart disease	Negative	1.0	1.0	–
	Positive	1.1 (0.6–1.7)	1.0(0.6–1.7)	–
History of stroke	Negative	1.0	1.0	–
	Positive	0.8 (0.4–1.4)	0.7 (0.4–1.2)	–
Smoking (≥20 pack/year)	Noncase	1.0	1.0	–
	Case	1.2 (0.5–2.3)	1.0 (0.5–2.3)	–

^a Model 1 mutually adjusted and adjusted by sex, age, education level, study area, depression and aMCI.

^b Model 2 adjusted by age, education level, study area and aMCI.

3.5. Diabetes control, diabetes treatment and its association with incident dementia

Given the relationship between diabetes and dementia, we considered that it is relevant to explore whether the treatment or control of diabetes may be associated with the incident dementia. Therefore, we calculated the risk of dementia comparing uncontrolled vs. controlled diabetes (RR 1.52; 95% CI 0.7–3.5). On other hand we compared diabetic subjects with treatment vs. without treatment (RR 0.9; 95% CI 0.3–3.2). None of these analyzed associations showed statistical significance, even after adjustment in both analyses for history of stroke, central obesity, dyslipidemia and hypertension.

4. Discussion

In this study we found that subjects with T2DM had almost twice the risk of developing any dementia, compared to those without diabetes (RR 1.9). The risk estimated for dementia in subjects with diabetes reported in this study was similar to those found in other countries e.g. England HR 2.9 (CI 1.1–7.3) (Velayudhan et al., 2010), Sweden HR 1.5 (CI 1.0–2.1) (Xu et al., 2004) and Japan HR 2.05 (CI 1.18–3.57) (Ohara et al., 2011).

In our analysis, after adjusting for sociodemographic and cardiovascular variables, T2DM remained as a strong risk factor for developing dementia (RR 2.4). A previous prospective Mexican study (Mejia-Arango et al.), reported a similar risk for dementia in Mexican diabetic population (Mejia-Arango & Zuniga-Gil, 2011) (RR; 2.08; 95% CI 1.59–2.73); the slight discrepancy with our study could be due to differences in the study design and diagnostic method for diabetes and dementia. The Mejia-Arango's study data were derived from a general health survey and our study was primarily designed to identify dementia. Another difference with our study was that their study did not quantify glucose in plasma, so the information about diabetes was obtained only by self-report.

Studies in different countries, have reported that TDM2 has been associated only with vascular dementia, but not with Alzheimer's disease (Taguchi, 2009; Xu et al., 2004). This fact had led to the suggestion that the link between diabetes and dementia may be due to micro and macrovascular changes in the brain caused by diabetes

Table 3

Relative risk (RR) from Poisson regression model to explore effect of fasting blood glucose levels on dementia incidence.

Fasting blood glucose	RR unadjusted (95% CI)	RR adjusted ^a (95% CI)
<60 mg/dl	1.0 (0.1–6.7)	1.1 (0.1–8.4)
60–100.9 mg/dl	1.0	1.0
101–125.9 mg/dl	1.5 (0.9–2.4)	1.4 (0.9–2.2)
126–149.9 mg/dl	2.1 (1.1–3.8)	2.0 (1.1–3.8)
≥150 mg/dl	2.1 (1.3–3.3)	2.4 (1.5–3.8)

^a RR adjusted by: sex, age, education level, catchment area, central obesity, dyslipidemia, hypertension, depression ICD-10 and aMCI.

(Ahtiluoto et al., 2010). However, in our analysis, even after adjusting for known vascular risk factors, the association diabetes–dementia remained, suggesting that the mechanism may be independent of these risk factors (De la Torre, 2004).

When we explored the association among the blood levels of glucose (hypoglycemic, normal levels, prediabetic, diabetic and highest level) with dementia, we found that the risk of dementia was present only when the blood levels of glucose were higher of 126 mg. Euser et al. (2010) explored too the association between fasting blood glucose and cognitive impairment and found that only those individuals with diabetic levels had cognitive disorders. The authors suggest that it could be due to the effects of dysglycemia on cognitive function, or that other factors different to the hyperglycemia could contribute to cognitive impairment in diabetic subjects.

In our study, subjects with T2DM had a higher incidence of dementia (41 new cases of dementia per 1000 person-years of follow-up), compared to subjects without diabetes (27 new cases of dementia per 1000 person-years). However, the undiagnosed diabetic subjects had the highest incidence of dementia (60 new cases per 1000 person-years of follow-up), compared to subjects with a previous diagnosis (by self-report), probably due to ignorance about the presence of this disease and other ways that can influence it through care, diet, diabetes complications, etc.

Previous studies have explored the influence on controlled and uncontrolled diabetes or the type of treatment and the association with dementia. Yaffe et al. (2012) found that diabetic subjects with poor glycemic control (7%–8% glycosylated hemoglobin) had poorer cognitive performance compared to well controlled diabetic subjects (<7% glycosylated hemoglobin). In our study, when we compared the association of controlled and uncontrolled diabetes with incident dementia, it had not statistical significant difference. We did this classification (controlled/uncontrolled) based on glucose and not on glycated haemoglobin levels, as other studies use do it, and this could be a limitation of our study (Crane et al., 2013; Yaffe et al., 2012).

On other hand, Huang et al. (2014) reported that subjects recently diagnosed as diabetic were associated with increased risk of Alzheimer's disease and the use of hypoglycemic agents did not ameliorate the risk. In our analysis the anti-diabetic treatment was not associated with any dementia, but it is important to mention that the type of anti-diabetic therapy used in Mexico is predominantly oral hypoglycemic (82%) and the insulin is exceptionally used (1%) (Salas et al., 2016). This treatment situation could impact the results of this study.

Huang et al. (2014) propose that the increased risk of developing dementia in diabetic subjects could be explained only by the hyperglycemia, which may cause progressive functional and structural abnormalities in the brain through oxidative stress and accumulation of advanced glycation end products through inflammation.

Previous studies using 18 F-fluorodeoxyglucose (FDG) positron emission tomography (PET) reported that uncontrolled diabetes subjects have cerebral hypometabolism (Roberts et al., 2014) and that diabetic subjects have more pronounced brain atrophy and are more likely to have cerebral infarcts (Saczynski et al., 2009).

In this study, we did not explore vascular damage and brain metabolism, because as a population-based study, the nature of the assessment done and the lack of neuroimaging studies in our population, did not support this.

However, one of the most important features of our study is that it is a population-based study that was specifically designed to identify dementia cases, and for diabetes diagnosis we had a serum glucose determination at baseline evaluation, in addition to self-report. Even though these results cannot be generalized to the Mexican population, this study clarifies the importance of continuing to study the diabetes–dementia link. As diabetes is a potentially modifiable risk factor, increased knowledge in this area could have important implications, especially in low and middle-income countries with high levels of diabetes like Mexico.

In conclusion, our study showed that subjects with T2DM have twice the risk of developing dementia in at least three-year period follow-up, although the results in other countries are contradictory. Moreover, given the high prevalence of diabetes in Mexico the study of this association is important from other perspectives, the consideration such as the study of genetic, cultural and nutrition factors in Mexican population that contribute to this particular risk. Therefore, these findings highlight the importance of the cognition evaluation in subjects with diabetes, coupled with the improvement in the control of this disease, in order to avoid cognitive impairment in these patients. The implementation of these measures could support interventions for delaying or even avoiding the diabetes complications, which are already widely known, but also contribute to decreasing the risk of developing dementia linked to this condition.

Acknowledgments

The 10/66 Dementia Research Group's research has been funded in Mexico by the US Alzheimer's Association (IIRG-04-1286), Wellcome Trust Health Consequences of Population Change Programme (GR08002), and has received donations from the Universidad Nacional Autónoma de México and Asociación Mexicana de Alzheimer y enfermedades similares A.C. Rosa María Salinas Contreras had a doctoral fellowship 46512 of CONACyT and data in this work are part of her doctoral dissertation in the Posgrado en Ciencias Biomédicas de la Universidad Nacional Autónoma de México.

References

- ADA (2013). American Diabetes Association: Diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care*, 36(Suppl. 1), S67–S74. <http://dx.doi.org/10.2337/dc13-S067>.
- ADI (2014). *Dementia and risk reduction: An analysis of protective and modifiable factors*. World Alzheimer report. London: Alzheimer's Disease International.
- Ahtiluoto, S., Polvikoski, T., Peltonen, M., Solomon, A., Tuomilehto, J., Winblad, B., ... Kivipelto, M. (2010). Diabetes, Alzheimer disease, and vascular dementia: A population-based neuropathologic study. *Neurology*, 75(13), 1195–1202. <http://dx.doi.org/10.1212/WNL.0b013e3181f4d7f8>.
- American Psychiatric Association (1995). *Original edition: Diagnostic and statistical manual of mental disorders 4th text revision: DSM-IV*.
- Aschner, P., Aguilar-Salinas, C., Aguirre, L., Franco, L., Gagliardino, J. J., de Lapertosa, S. G., ... Diabetes Atlas (2014). Diabetes in South and Central America: an update. *Diabetes Research and Clinical Practice*, 103(2), 238–243. <http://dx.doi.org/10.1016/j.diabres.2013.11.010>.
- Carro, E., & Torres-Aleman, I. (2006). Serum insulin-like growth factor 1 in brain function. *Keio Journal of Medicine*, 55(2), 59–63.
- Copeland, J. R., Dewey, M. E., & Griffiths-Jones, H. M. (1986). A computerized psychiatric diagnostic system and case nomenclature for elderly subjects: GMS and AGE-CAT. *Psychological Medicine*, 16(1), 89–99.
- Crane, P. K., Walker, R., Hubbard, R. A., Li, G., Nathan, D. M., Zheng, H., ... Larson, E. B. (2013). Glucose levels and risk of dementia. *The New England Journal of Medicine*, 369(6), 540–548. <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1215740>.
- De la Monte, S. M., & Wands, J. R. (2008). Alzheimer's disease is type 3 diabetes-evidence reviewed. *Journal of Diabetes Science and Technology*, 2(6), 1101–1113.
- De la Torre, J. C. (2004). Is Alzheimer's disease a neurodegenerative or a vascular disorder? Data, dogma, and dialectics. *Lancet Neurology*, 3(3), 184–190. [http://dx.doi.org/10.1016/S1474-4422\(04\)00683-0](http://dx.doi.org/10.1016/S1474-4422(04)00683-0).

- Dewey, M. E., & Copeland, J. R. (2001). Diagnosis of dementia from the history and aetiology schedule. *International Journal of Geriatric Psychiatry*, 16(9), 912–917.
- Euser, S. M., Sattar, N., Witteman, J. C., Bollen, E. L., Sijbrands, E. J., Hofman, A., ... Prosper Rotterdam Study (2010). A prospective analysis of elevated fasting glucose levels and cognitive function in older people: Results from PROSPER and the Rotterdam Study. *Diabetes*, 59(7), 1601–1607. <http://dx.doi.org/10.2337/db09-0568>.
- Ferri, C., West, R., Moriyama, T. S., Acosta, D., Guerra, M., Huang, Y., ... Prince, M. J. (2011). Tobacco use and dementia: Evidence from the 1066 dementia population-based surveys in Latin America, China and India. *International Journal of Geriatric Psychiatry*, 26(11), 1177–1185. <http://dx.doi.org/10.1002/gps.2661>.
- Ganguli, M., Chandra, V., Gilby, J. E., Ratcliff, G., Sharma, S. D., Pandav, R., ... Belle, S. (1996). Cognitive test performance in a community-based nondemented elderly sample in rural India: The Indo-U.S. Cross-National Dementia Epidemiology Study. *International Psychogeriatrics*, 8(4), 507–524.
- Guerra, M., Ferri, C. P., Sosa, A. L., Sala, S. A., Gaona, C., Gonzales, V., ... Prince, M. (2009). Late-life depression in Peru, Mexico and Venezuela: The 10/66 population-based study. *The British Journal of Psychiatry*, 195(6), 510–515. <http://dx.doi.org/10.1192/bjp.bp.109.064055>.
- Hall, K. S., Hendrie, H. C., Brittain, H. M., & Norton, J. A. (1993). The development of a dementia screening interview in two distinct languages. *International Journal of Methods in Psychiatric Research*, 3, 1–28.
- Hassing, L. B., Johansson, B., Nilsson, S. E., Berg, S., Pedersen, N. L., Gatz, M., & McClearn, G. (2002). Diabetes mellitus is a risk factor for vascular dementia, but not for Alzheimer's disease: A population-based study of the oldest old. *International Psychogeriatrics*, 14(3), 239–248.
- Huang, C. C., Chung, C. M., Leu, H. B., Lin, L. Y., Chiu, C. C., Hsu, C. Y., ... Chan, W. L. (2014). Diabetes mellitus and the risk of Alzheimer's disease: A nationwide population-based study. *PLoS One*, 9(1), e87095. <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0087095>.
- Huang, E. S., Liu, J. Y., Moffet, H. H., John, P. M., & Karter, A. J. (2011). Glycemic control, complications, and death in older diabetic patients: The diabetes and aging study. *Diabetes Care*, 34(6), 1329–1336. <http://dx.doi.org/10.2337/dc10-2377>.
- IDF (2013). *Diabetes atlas* (6th ed.). Brussels, Belgium: International Diabetes Federation.
- JNC-VII (2004). *The seventh report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure*. National High Blood Pressure Education Program.
- Kim, B., & Feldman, E. L. (2012). Insulin resistance in the nervous system. *Trends in Endocrinology and Metabolism*, 23(3), 133–141. <http://dx.doi.org/10.1016/j.tem.2011.12.004>.
- Kirkman, M. S., Briscoe, V. J., Clark, N., Florez, H., Haas, L. B., Halter, J. B., ... Swift, C. S. (2012). Diabetes in older adults. *Diabetes Care*, 35(12), 2650–2664. <http://dx.doi.org/10.2337/dc12-1801>.
- Llibre Rodriguez, J. J., Ferri, C. P., Acosta, D., Guerra, M., Huang, Y., Jacob, K. S., ... Prince, M. (2008). Prevalence of dementia in Latin America, India, and China: A population-based cross-sectional survey. *Lancet*, 372(9637), 464–474. [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(08\)61002-8](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(08)61002-8) (PubMed PMID: 18657855; PubMed Central PMCID: PMC2854470).
- Mejia-Arango, S., & Zuniga-Gil, C. (2011). Diabetes mellitus as a risk factor for dementia in the Mexican elder population. *Revista de Neurologia*, 53(7), 397–405.
- Ohara, T., Doi, Y., Ninomiya, T., Hirakawa, Y., Hata, J., Iwaki, T., ... Kiyohara, Y. (2011). Glucose tolerance status and risk of dementia in the community: The Hisayama study. *Neurology*, 77(12), 1126–1134. <http://dx.doi.org/10.1212/WNL.0b013e31822f0435>.
- Ott, A., Stolk, R. P., Van Harskamp, F., Pols, H. A., Hofman, A., & Breteler, M. M. (1999). Diabetes mellitus and the risk of dementia: The Rotterdam Study. *Neurology*, 53(9), 1937–1942.
- Pasternak, R. C. (2003). Report of the Adult Treatment Panel III: the 2001 National Cholesterol Education Program guidelines on the detection, evaluation and treatment of elevated cholesterol in adults. *Cardiology Clinics*, 21(3), 393–398.
- Petersen, R. C., Stevens, J. C., Ganguli, M., Tangalos, E. G., Cummings, J. L., & DeKosky, S. T. (2001). Practice parameter: Early detection of dementia: Mild cognitive impairment (an evidence-based review). Report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology*, 56(9), 1133–1142.
- Prince, M., Acosta, D., Chiu, H., Sczufca, M., Varghese, M., & Dementia Research Group (2003). Dementia diagnosis in developing countries: A cross-cultural validation study. *Lancet*, 361(9361), 909–917. [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(03\)12772-9](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(03)12772-9).
- Prince, M., Acosta, D., Ferri, C., Guerra, M., Huang, Y., Jacob, K. S., ... Dementia Research Group (2011). A brief dementia screener suitable for use by non-specialists in resource poor settings—The cross-cultural derivation and validation of the brief Community Screening Instrument for Dementia. *International Journal of Geriatric Psychiatry*, 26(9), 899–907. <http://dx.doi.org/10.1002/gps.2622>.
- Prince, M., Acosta, D., Ferri, C. P., Guerra, M., Huang, Y., Llibre Rodriguez, J. J., ... Liu, Z. (2012). Dementia incidence and mortality in middle-income countries, and associations with indicators of cognitive reserve: A 10/66 Dementia Research Group population-based cohort study. *Lancet*, 380(9836), 50–58. [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(12\)60399-7](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(12)60399-7).
- Prince, M., Ferri, C. P., Acosta, D., Albanese, E., Arizaga, R., Dewey, M., ... Uwakwe, R. (2007). The protocols for the 10/66 Dementia Research Group population-based research programme. *BMC Public Health*, 7, 165. <http://dx.doi.org/10.1186/1471-2458-7-165>.
- Prince, M., Llibre Rodriguez, J., Noriega, L., Lopez, A., Acosta, D., Albanese, E., ... Dementia Research Group (2008). The 10/66 Dementia Research Group's fully operationalized DSM-IV dementia computerized diagnostic algorithm, compared with the 10/66 dementia algorithm and a clinician diagnosis: A population validation study. *BMC Public Health*, 8, 219. <http://dx.doi.org/10.1186/1471-2458-8-219>.
- Profenno, L. A., Porsteinsson, A. P., & Faraone, S. V. (2010). Meta-analysis of Alzheimer's disease risk with obesity, diabetes, and related disorders. *Biological Psychiatry*, 67(6), 505–512. <http://dx.doi.org/10.1016/j.biopsych.2009.02.013>.
- Reitz, C., Tang, M. X., Luchsinger, J., & Mayeux, R. (2004). Relation of plasma lipids to Alzheimer disease and vascular dementia. *Archives of Neurology*, 61(5), 705–714. <http://dx.doi.org/10.1001/archneur.61.5.705> [pii].
- Roberts, R. O., Knopman, D. S., Cha, R. H., Mielke, M. M., Pankratz, V. S., Boeve, B. F., ... Lowe, V. J. (2014). Diabetes and elevated hemoglobin A1c levels are associated with brain hypometabolism but not amyloid accumulation. *Journal of Nuclear Medicine*, 55(5), 759–764. <http://dx.doi.org/10.2967/jnumed.113.132647>.
- Rusanen, M., Rovio, S., Ngandu, T., Nissinen, A., Tuomilehto, J., Soininen, H., & Kivipelto, M. (2010). Midlife smoking, apolipoprotein E and risk of dementia and Alzheimer's disease: A population-based cardiovascular risk factors, aging and dementia study. *Dementia and Geriatric Cognitive Disorders*, 30(3), 277–284. <http://dx.doi.org/10.1159/000320484>.
- Saczynski, J. S., Sigurdsson, S., Jonsson, P. V., Eiriksdottir, G., Olafsdottir, E., Kjartansson, O., ... Launer, L. J. (2009). Glycemic status and brain injury in older individuals: The age gene/environment susceptibility-Reykjavik study. *Diabetes Care*, 32(9), 1608–1613. <http://dx.doi.org/10.2337/dc08-2300>.
- Salas, A., Acosta, D., Ferri, C. P., Guerra, M., Huang, Y., Jacob, K. S., ... Prince, M. J. (2016). The prevalence, correlates, detection and control of diabetes among older people in low and middle income countries. A 10/66 Dementia Research Group population-based survey. *PLoS One*, 11(2), e0149616. <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0149616>.
- Sosa, A. L., Albanese, E., Stephan, B. C., Dewey, M., Acosta, D., Ferri, C. P., ... Stewart, R. (2012). Prevalence, distribution, and impact of mild cognitive impairment in Latin America, China, and India: A 10/66 population-based study. *PLoS Medicine*, 9(2), e1001170. <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pmed.1001170>.
- StataCorp (2013). *Stata Statistical Software: Release 13*. College Station, TX: StataCorp LP.
- Steen, E., Terry, B. M., Rivera, E. J., Cannon, J. L., Neely, T. R., Tavares, R., ... De la Monte, S. M. (2005). Impaired insulin and insulin-like growth factor expression and signaling mechanisms in Alzheimer's disease—Is this type 3 diabetes? *Journal of Alzheimer's Disease*, 7(1), 63–80.
- Taguchi, A. (2009). Vascular factors in diabetes and Alzheimer's disease. *Journal of Alzheimer's Disease*, 16(4), 859–864. <http://dx.doi.org/10.3233/JAD-2009-0975>.
- Velayudhan, L., Poppe, M., Archer, N., Proitsis, P., Brown, R. G., & Lovestone, S. (2010). Risk of developing dementia in people with diabetes and mild cognitive impairment. *The British Journal of Psychiatry*, 196(1), 36–40. <http://dx.doi.org/10.1192/bjp.bp.109.067942>.
- Verdile, G., Fuller, S. J., & Martins, R. N. (2015). The role of type 2 diabetes in neurodegeneration. *Neurobiology of Disease*, 84, 22–38. <http://dx.doi.org/10.1016/j.nbd.2015.04.008>.
- WHO, & IDF (2003). *Screening for type 2 diabetes*. Department of Noncommunicable Disease Management. Geneva: World Health Organization / International Diabetes Federation.
- Xu, W. L., Qiu, C. X., Wahlin, A., Winblad, B., & Fratiglioni, L. (2004). Diabetes mellitus and risk of dementia in the Kungsholmen project: A 6-year follow-up study. *Neurology*, 63(7), 1181–1186.
- Yaffe, K., Falvey, C., Hamilton, N., Schwartz, A. V., Simonsick, E. M., Satterfield, S., ... Harris, T. B. (2012). Diabetes, glucose control, and 9-year cognitive decline among older adults without dementia. *Archives of Neurology*, 69(9), 1170–1175. <http://dx.doi.org/10.1001/archneurol.2012.1117>.
- Zou, G. (2004). A modified poisson regression approach to prospective studies with binary data. *American Journal of Epidemiology*, 159(7), 702–706.