



**UNIVERSIDAD CATÓLICA  
DE SANTIAGO DE GUAYAQUIL**

**FACULTAD DE CIENCIAS MÉDICAS**

**CARRERA DE MEDICINA**

**TEMA:**

**Asociación entre prediabetes y falla en la evocación de la  
memoria y déficit de atención en pacientes del Hospital**

**Médica Sur entre 2011 y 2014**

**AUTORA:**

**Meza Venegas Joyce Alexandra**

**Sierra Beltrán Manuel Antonio**

**Trabajo de titulación previo a la obtención del grado de**

**MÉDICO**

**TUTOR:**

**Vásquez Cedeño Diego Antonio**

**Guayaquil, Ecuador**

**30 de abril del 2019**



UNIVERSIDAD CATÓLICA  
DE SANTIAGO DE GUAYAQUIL  
**FACULTAD DE CIENCIAS MÉDICAS**  
**CARRERA DE MEDICINA**

**CERTIFICACIÓN**

Certificamos que el presente trabajo de titulación, fue realizado en su totalidad por **Meza Venegas Joyce Alexandra** y **Sierra Beltrán Manuel Antonio**, como requerimiento para la obtención del Título de **Médico**.

**TUTOR**

f. \_\_\_\_\_  
**Vásquez Cedeño Diego Antonio**

**DIRECTOR DE LA CARRERA**

f. \_\_\_\_\_  
**Dr. Aguirre Martínez Juan Luis, Mgs.**

**Guayaquil, 30 de abril del 2019**



UNIVERSIDAD CATÓLICA  
DE SANTIAGO DE GUAYAQUIL  
**FACULTAD DE CIENCIAS MÉDICAS**  
**CARRERA DE MEDICINA**

## **DECLARACIÓN DE RESPONSABILIDAD**

Yo, **Meza Venegas Joyce Alexandra**

### **DECLARO QUE:**

El Trabajo de Titulación, **Asociación entre prediabetes y falla en la evocación de la memoria y déficit de atención en pacientes del Hospital Médica Sur entre 2011 y 2014**, previo a la obtención del Título de **Médico**, ha sido desarrollado respetando derechos intelectuales de terceros conforme las citas que constan en el documento, cuyas fuentes se incorporan en las referencias o bibliografías. Consecuentemente este trabajo es de mi total autoría.

En virtud de esta declaración, me responsabilizo del contenido, veracidad y alcance del Trabajo de Titulación referido.

**Guayaquil, 30 de abril del 2019**

**LA AUTORA**

f. \_\_\_\_\_  
**Meza Venegas Joyce Alexandra**



UNIVERSIDAD CATÓLICA  
DE SANTIAGO DE GUAYAQUIL  
**FACULTAD DE CIENCIAS MÉDICAS**  
**CARRERA DE MEDICINA**

## **DECLARACIÓN DE RESPONSABILIDAD**

Yo, **Sierra Beltrán Manuel Antonio**

### **DECLARO QUE:**

El Trabajo de Titulación, **Asociación entre prediabetes y falla en la evocación de la memoria y déficit de atención en pacientes del Hospital Médica Sur entre 2011 y 2014**, ha sido desarrollado respetando derechos intelectuales de terceros conforme las citas que constan en el documento, cuyas fuentes se incorporan en las referencias o bibliografías. Consecuentemente este trabajo es de mi total autoría.

En virtud de esta declaración, me responsabilizo del contenido, veracidad y alcance del Trabajo de Titulación referido.

**Guayaquil, 30 de abril del 2019**

### **EL AUTOR**

f. \_\_\_\_\_

**Sierra Beltrán Manuel Antonio**



UNIVERSIDAD CATÓLICA  
DE SANTIAGO DE GUAYAQUIL  
**FACULTAD DE CIENCIAS MÉDICAS**  
**CARRERA DE MEDICINA**

## **AUTORIZACIÓN**

Yo, **Meza Venegas Joyce Alexandra**

Autorizo a la Universidad Católica de Santiago de Guayaquil a la **publicación** en la biblioteca de la institución del Trabajo de Titulación, **Asociación entre prediabetes y falla en la evocación de la memoria y déficit de atención en pacientes del Hospital Médica Sur entre 2011 y 2014**, cuyo contenido, ideas y criterios son de mi exclusiva responsabilidad y total autoría.

**Guayaquil, 30 de abril del 2019**

**LA AUTORA:**

f. \_\_\_\_\_  
**Meza Venegas Joyce Alexandra**



UNIVERSIDAD CATÓLICA  
DE SANTIAGO DE GUAYAQUIL  
**FACULTAD DE CIENCIAS MÉDICAS**  
**CARRERA DE MEDICINA**

## **AUTORIZACIÓN**

Yo, **Sierra Beltrán Manuel Antonio**

Autorizo a la Universidad Católica de Santiago de Guayaquil a la **publicación** en la biblioteca de la institución del Trabajo de Titulación, **Asociación entre prediabetes y falla en la evocación de la memoria y déficit de atención en pacientes del Hospital Médica Sur entre 2011 y 2014**, cuyo contenido, ideas y criterios son de mi exclusiva responsabilidad y total autoría.

**Guayaquil, 30 de abril del 2019**

**EL AUTOR:**

f. \_\_\_\_\_  
**Sierra Beltrán Manuel Antonio**

## REPORTE URKUND



### Urkund Analysis Result

|                           |                        |
|---------------------------|------------------------|
| <b>Analysed Document:</b> | tesis.docx (D50765124) |
| <b>Submitted:</b>         | 4/17/2019 5:01:00 AM   |
| <b>Submitted By:</b>      | joyce_amv@hotmail.com  |
| <b>Significance:</b>      | 0 %                    |

Sources included in the report:

Instances where selected sources appear:

0

## **AGRADECIMIENTO**

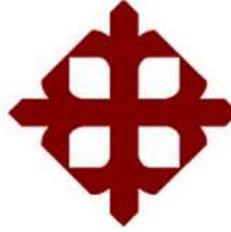
Extiendo al Dr. Diego Vásquez Cedeño, mi especial reconocimiento por la asesoría brindada con el compromiso y dedicación que lo caracterizan.

## **DEDICATORIA**

A Dios... amor y luz que me inspira a ser mejor cada día.

A mis padres... guías y apoyo constante en este trayecto de mi vida.

A mi hermanita... ejemplo y sentimiento que impulsa el logro de mis metas.



**UNIVERSIDAD CATÓLICA  
DE SANTIAGO DE GUAYAQUIL  
FACULTAD DE CIENCIAS MÉDICAS  
CARRERA DE MEDICINA**

**TRIBUNAL DE SUSTENTACIÓN**

f. \_\_\_\_\_  
**(Dr. Diego Antonio Vásquez Cedeño)**  
TUTOR

f. \_\_\_\_\_  
**(Dr. Juan Luis Aguirre Martínez, Mgs.)**  
DIRECTOR DE CARRERA

f. \_\_\_\_\_  
**(Dr. Diego Antonio Vásquez Cedeño)**  
COORDINADOR DEL ÁREA

# ÍNDICE

|   |    |
|---|----|
| 1. INTRODUCCIÓN.....  | 2  |
| 1. MARCO TEÓRICO .....                                      | 4  |
| 2. 1 CAPÍTULO 1 .....                                       | 4  |
| 2. 1.1 Fisiopatología de la prediabetes .....               | 4  |
| 2. 2. CAPÍTULO 2 .....                                      | 11 |
| 2. 2.1 Asociación de diabetes con deterioro cognitivo ..... | 11 |
| 2. MATERIALES Y MÉTODOS .....                               | 15 |
| 3. RESULTADOS .....   | 18 |
| 4. DISCUSIÓN .....  | 29 |
| 5. CONCLUSIONES .....                                       | 32 |
| 6. BIBLIOGRAFÍA.....  | 33 |

## Resumen:

**Introducción:** En la actualidad, 415 millones de personas alrededor del mundo viven con diabetes tipo 2 y 318 millones de personas tienen prediabetes. Se ha estudiado la asociación entre diabetes y disfunción cognitiva, encontrando un deterioro más rápido en atención y memoria primaria. Sin embargo, no se cuenta con evidencia suficiente acerca de la asociación entre un estado prediabético y alteración en las funciones cognitivas. **Objetivo:** determinar la relación entre la prediabetes y el deterioro en la evocación de la memoria y el déficit de atención. **Materiales y métodos:** estudio observacional, transversal en pacientes con diagnóstico de prediabetes realizado mediante determinación de Hb1Ac entre 5.7 y 6.4 %. Las funciones cognitivas se establecieron mediante el test de 6 ítems Orientación Memoria Concentración (IOMCt), el test Folstein mini-mental y el Cuestionario de Fallos de Memoria de la Vida Cotidiana (EDMQ). Se utilizó test de correlación de Pearson para establecer relación entre la prediabetes y el déficit de atención y fallo en la evocación de la memoria. **Resultados:** se incluyeron 212 pacientes (106 grupo control y 106 prediabéticos) con una media de edad de 48 años. Respecto a la asociación de prediabetes y el déficit de atención y fallo en la evocación de la memoria, se encontró significancia estadística ( $p=0.001$ ). **Conclusiones:** Se encontró correlación significativa entre la condición de prediabetes y el déficit de atención y fallo en la evocación de la memoria. Es recomendable realizar estudios longitudinales en los que se pueda recolectar información que permita contribuir a la confirmación de estos resultados.

**PALABRAS CLAVE:** prediabetes, diabetes, memoria, atención, función cognitiva, demencia

## **Abstract:**

**Introduction:** Currently, 415 million people around the world live with type 2 diabetes and 318 million people have prediabetes. The association between diabetes and cognitive dysfunction has been studied. However, there is not enough evidence about the association between a pre-diabetic state and an alteration in cognitive functions. **Objective:** to determine the relationship between prediabetes and deterioration in memory evocation and attention deficit. **Materials and methods:** this is an observational, cross-sectional study in patients diagnosed with prediabetes, performed by Hb1Ac determination between 5.7 and 6.4%. Cognitive functions were established through Everyday Memory Questionnaire (EDMQ), 6-Item Orientation Memory Concentration test (6CIT) and Folstein's minimal exam. Pearson's correlation test was used to establish a relationship between prediabetes and attention deficit and failure to evoke memory. **Results:** 212 patients were included (106 control group and 106 with prediabetes) with an average age of 48 years. A significant correlation was found between the condition of prediabetes and attention deficit and failure in memory evocation ( $p = 0.001$ ). **Conclusions:** The association between the condition of prediabetes and attention deficit and failure to evoke memory was found to be statistically significant. It is advisable to carry out longitudinal studies in which information can be collected that can contribute to the confirmation of these results.

**KEY WORDS:** prediabetes, diabetes, memory, attention, cognitive function, dementia

## 1. INTRODUCCIÓN

La prediabetes, estado en el cual las concentraciones de glucosa están más altas de lo normal pero no lo suficiente para ser definido como diabetes, representa un alto riesgo para el desarrollo de ésta. [1]

De acuerdo a la Organización Mundial de la Salud (OMS), los individuos que están en riesgo, tienen una o ambas condiciones de la prediabetes: glucosa en ayunas alterada (GAA), definida como una concentración de glucosa plasmática en ayunas (GPA) entre 110 y 126 mg/dl, y/o intolerancia a la glucosa (IG), definida como GPA mayor a 110 mg/dl y una concentración de glucosa entre 140 y 199 mg/dl 2 horas post prueba de tolerancia oral a la glucosa con 75 g. [2] Además, la Asociación Americana de Diabetes (ADA, por sus siglas en inglés) establece que una hemoglobina glicosilada A1c entre 5.7 y 6.4% es otro parámetro para diagnosticar prediabetes. [3]

En la actualidad, 415 millones de personas alrededor del mundo viven con diabetes tipo 2 y 318 millones de personas tienen prediabetes [2]. Debido a su alta prevalencia, se han realizado diversos estudios cuyo objetivo primordial fue determinar si existe o no asociación entre diabetes y déficit de funciones cognitivas, encontrándose que esta enfermedad crónicodegenerativa tiene una asociación estadísticamente significativa con el desempeño en las pruebas de velocidad de procesamiento mental [4], deterioro más rápido en la velocidad de percepción [5,6], habilidades verbales [5], atención y memoria primaria [6]. Esto trae consigo un aumento de gastos en salud por las complicaciones que sufren los pacientes diabéticos. Existe evidencia que asocia diabetes mellitus 2 a un riesgo

aumentado de demencia [6], sin embargo, no se cuenta con evidencia suficiente acerca de la asociación entre un estado prediabético y un déficit en la evocación de la memoria, por lo que se requieren estudios que determinen los efectos de mantener control óptimo de la glicemia en la tasa de deterioro en personas diabéticas y prediabéticas [7].

# **1. MARCO TEÓRICO**

## **2. 1 CAPÍTULO 1**

### **2. 1. 1 Fisiopatología de la prediabetes**

La concentración de glucosa plasmática representa un equilibrio entre la entrada y salida de glucosa de la circulación por el metabolismo celular o excreción; la liberación excesiva, el defecto en su remoción o la combinación de ambos provoca un aumento en los niveles de glucosa.

Existen 2 condiciones prediabéticas: intolerancia a la glucosa (IG) y glucosa alterada en ayunas (GAA). Los individuos con GAA e IG tienen una condición disglucémica y se encuentran en riesgo elevado para padecer diabetes mellitus tipo 2 [8]. 5-10% de los individuos con prediabetes van a desarrollar diabetes hasta en un 70% por año [9]. La primera etapa se define como un periodo largo de resistencia a insulina acompañada por un aumento compensatorio de secreción de insulina y aumento en la masa de células beta. La segunda etapa constituye un periodo estable de adaptación donde las células beta no compensan completamente la resistencia a la insulina y surgen cambios genéticos y expresión proteica en las mismas; así, los niveles de glucosa se elevan (89-116 mg/dl). Este periodo está usualmente acompañado de una disminución en la secreción insulínica en concentraciones de la GPA de 100 mg/dl [8,9]. Durante el periodo de descompensación temprana— la tercera etapa en el desarrollo de la diabetes— las células beta se vuelven incapaces de compensar la resistencia a la insulina cuando los niveles de glicemia se aproximan a los 130 mg/dl y, por consiguiente, las concentraciones de glucosa empiezan a

aumentar rápidamente. Este periodo probablemente se extiende desde la prediabetes para manifestar la diabetes, etapa durante la cual ocurre descompensación estable y severa. [8]

### ***Liberación de glucosa***

En circunstancias normales de ayuno nocturno de 10-14 horas, la mayoría de glucosa se produce en el hígado [10], donde se sintetiza en aproximadamente partes iguales a partir de la glucogenólisis y la gluconeogénesis [11] y se reabsorbe, haciendo que lo que se libere a la circulación sea el resultado de estos procesos simultáneos.

La producción de glucosa endógena (PGE) está relacionada directa y linealmente a la masa libre de grasa y la GPA; cuanto más grande la masa, mayor la PGE [12]. Esto es observable en personas con intolerancia a la glucosa quienes tienen más índice de masa corporal (IMC) que aquellos con tolerancia normal a la glucosa (TNG) y por lo tanto, más masa libre de grasa como parte de su fenotipo.

Por otro lado, la respuesta a la PGE es maladaptativa, lo cual se atribuye a la resistencia insulínica. Una vez que la diabetes se asienta, la PGE aumenta siete veces más, especialmente en pacientes mal controlados [13]. La situación en prediabetes es que la PGE se suprime hasta llegar a valores normales, pero a concentraciones de insulina plasmática predominantes más altas.

Por otro lado, aunque sensible a insulina, el hígado responde principalmente a la hiperglicemia por una acción de efecto de masa. Diversos estudios que utilizan <sup>18</sup>F-DG-PET han demostrado que la captación de la glucosa por el

hígado es deficiente en pacientes con diabetes tipo 2, en proporción a la severidad de la hiperglicemia [14, 15]; presuntamente, un menor grado de deficiencia está presente en la prediabetes, aunque esto no ha sido determinado en estos pacientes. De manera diferente a la glucosa, el hígado extrae de 2 a 3 veces más los ácidos grasos libres (AGL) de la circulación que del músculo en reposo. Aunque la captación de los ácidos grasos libres por el hígado está reducida en pacientes con intolerancia a la glucosa, la oxidación hepática de este sustrato está incrementada en pacientes obesos [16]. Debido a que los individuos prediabéticos tienen sobrepeso o son obesos, es probable que exista un aumento de la oxidación de grasa hepática. Aún más, en el adipocito, la resistencia insulínica a la captación de glucosa limita la disponibilidad del alfa-glicerofosfato para la reesterificación de los AGL, lo cual resulta en una liberación neta de los mismos a la circulación.

Asimismo, la alteración en la síntesis del glucógeno en el músculo, atribuida a defectos en el transporte de glucosa, hexoquinasa y sintasa de glucógeno [14], ha sido demostrada en estados de resistencia a insulina, con un 50% de reducción observada en diabetes tipo 2. Debido a que la síntesis de glucógeno constituye la mayor parte del metabolismo no oxidativo de la glucosa, un defecto en la incorporación del glucógeno es una manifestación importante de la resistencia insulínica. Por lo tanto, se considera que la resistencia periférica a la insulina es la característica metabólica principal de la prediabetes independientemente de factores como género, edad y obesidad, los cuales por sí mismos afectan la acción insulínica.

Otra consecuencia de la resistencia insulínica a la oxidación de glucosa es un aumento en la acumulación de lactato en la circulación, característico de la isquemia, y acumulación reducida de glucógeno [17].

### ***Función de las células beta***

Las concentraciones de glucosa plasmática aumentan de manera mínima incluso en la presencia de resistencia insulínica severa mientras la respuesta de las células beta sean adecuadas; la hiperglicemia que define a la prediabetes se da entonces cuando existe un defecto en la función de las células beta. Es la hiperglicemia crónica la que altera la secreción de insulina pancreática inducida por glicemia y la expresión genética a través de mecanismos que causan desensibilización a la glicemia, desgaste de células beta y glucotoxicidad [18, 19]. La desensibilización a la glucosa implica la refractariedad rápida y reversible a la exocitosis de insulina en las células beta pancreáticas subsecuente a la hiperglicemia sostenida, mientras que el desgaste celular hace referencia a la depleción de insulina intracelular disponible para liberación rápida que es subsecuente a la exposición prolongada a un secretagogo. Por otro lado, la glucotoxicidad se refiere a los efectos progresivamente irreversibles de la hiperglicemia crónica en las funciones de las células beta. La hiperglicemia crónica también disminuye la masa de células beta pancreáticas promoviendo la apoptosis de islotes celulares.

En conclusión, los dos defectos fisiopatológicos responsables de intolerancia a la glucosa, que son la resistencia a la insulina y la insensibilidad de las células beta a la glucosa, tienden a ocurrir al mismo tiempo en la prediabetes [20].

### ***Glucolipototoxicidad***

La acumulación de lípidos en el hígado parece ser el principal mecanismo asociado con la resistencia insulínica relacionada a obesidad y a diabetes tipo 2 [21]. El metabolismo alterado de lipoproteínas ricas en triglicéridos es una parte integral de la dislipidemia aterogénica en individuos prediabéticos resistentes a insulina y en diabetes tipo 2 y es típicamente caracterizada por niveles elevados de triglicéridos séricos y una disminución en el colesterol de alta densidad (HDL).

El exceso de triacilgliceroles más allá de las necesidades oxidativas de tejido magro (esteatosis) conlleva a un efecto de “derrame” en el hígado, el músculo esquelético, el músculo cardíaco y el páncreas endócrino, que resulta en una disfunción tisular o lipotoxicidad, en su mayoría debido a productos finales potencialmente tóxicos del metabolismo no oxidativo de los AGL.

Esto eventualmente conlleva a lipoapoptosis o muerte celular inducida por lipoapoptosis, lo cual se ha sido atribuido a la producción de lípidos proapoptóticos específicos o moléculas señalizadoras como especies reactivas de oxígeno, síntesis de ceramidas de novo, generación de óxido nítrico, disminución de la fosfatidilinositol-3-kinasa, y efectos primarios en la estructura o función mitocondrial. Los ácidos grasos de cadena larga (AGCL) también pueden suprimir factores antiapoptóticos como Bcl-2.

Los AGL, que surgen de la hidrólisis de triacilgliceroles almacenados, causan transporte disminuido de glucosa vía inhibición de los transportadores clave de glucosa en tejidos respondedores de insulina como

el músculo esquelético, resultando en resistencia insulínica. La oxidación de los AGL estimula la actividad de las enzimas gluconeogénicas clave (piruvato carboxilasa, fosfoenolpiruvato carboxiquinasa, glucosa-6-fosfato [22]. Así, la lipotoxicidad causa defectos pancreáticos (secreción de insulina) y periféricos (resistencia insulínica) que eventualmente causan hiperglicemia sostenida.

Los niveles de glucosa elevados por si solos resultan en oxidación y la elevación aislada de AGL hace que estos sean oxidados en vez de la glucosa. Sin embargo, cuando tanto la glucosa como los AGL están elevados, la toxicidad progresiva de tejidos puede surgir [23]. Los AGL alteran la función de las células beta, particularmente en el escenario de hiperglicemia.

### ***Distribución alterada de grasa***

La alteración de la distribución grasa es un factor adicional que mitiga la resistencia insulínica. El tejido adiposo intraperitoneal (visceral) puede ser particularmente deletéreo ya que drena directamente al hígado vía vena portal, exponiendo así al hígado a concentraciones altas de AGL [24]. Los cambios en la homeostasis de la glucosa se han relacionado con distribución alterada de grasa en el músculo esquelético y tejido adiposo abdominal en niños obesos y adolescentes con IG [25]. En ellos, se ha encontrado una severa resistencia insulínica con defectos mayores en la vía no oxidativa del metabolismo de glucosa, sin aumento compensatorio en la secreción de insulina y concentraciones bajas de adiponectina. La adiponectina, un posible mediador de la acumulación de triglicéridos, parece tener un importante rol en el origen de la resistencia insulínica. Estos niños también

presentaron supresión a la oxidación de lípidos corporales totales, ácidos grasos plasmáticos y a la frecuencia de cambio de glicerol.

La distribución alterada de grasa entre los compartimentos subcutáneos abdominales y viscerales está asociada a la IG. El radio visceral-subcutáneo parece ser mayor en aquellos con IG. La acumulación lipídica intramiocelular y aumento de grasa visceral están relacionados a la resistencia insulínica en niños con prediabetes, lo que apoya la teoría que un contenido lipídico elevado en miocitos es un marcador de acción insulínica alterada.

### ***Alteración en el efecto de las incretinas***

Las anormalidades en el eje de las incretinas son importantes en la falla progresiva de células beta en diabetes tipo 2. El péptido similar al glucagón (GLP-1) es una incretina que causa la secreción de insulina dependiente de glucosa, la supresión de secreción de glucagón, un retraso en el vaciamiento gástrico, y una disminución en la ingesta calórica probablemente secundaria a las señales mediadas a nivel central. El polipéptido insulínico dependiente de glucosa (GIP) así como la GLP-1 potencian la liberación de insulina inducida por glucosa. Tanto el GLP-1 como el GIP median la célula beta pancreática por activación de la adenilato ciclasa y conversión de ATP a AMPc amplificando la respuesta secretoria insulínica activada por la hiperglicemia. En ausencia de hiperglicemia, ninguna incretina aumenta la secreción insulínica [26].

Aunque todavía no se esclarezca hasta qué punto la respuesta de la GLP-1 está reducida en la diabetes tipo 2, el efecto incretina, definido como la potenciación de la liberación de insulina tras la administración de glucosa

oral vs IV subyacente al 60-70% de la secreción de insulina en individuos sanos [27], se encuentra comprometido en diabéticos tipo 2. Esto se correlaciona a una secreción reducida de insulina y una resistencia de las células beta pancreáticas ante el efecto estimulante de la GLP-1 sobre la secreción insulínica [28].

## **2. 2. CAPÍTULO 2**

### **2. 2. 1 Asociación de diabetes con deterioro cognitivo**

Hace aproximadamente un siglo, Miles y Root [29] fueron los primeros en reportar una asociación entre diabetes y desempeño cognitivo. Desde ahí, ha sido evidente que la diabetes tipo 2 así como su precursor, la prediabetes, están asociados a una variedad de cambios cognitivos, desde alteraciones cognitivas sutiles hasta demencia franca [30].

Los mecanismos exactos por los cuales la diabetes produce problemas cognitivos continúan sin dilucidarse, aunque se considera que se encuentran involucrados factores metabólicos y vasculares [31].

Estudios epidemiológicos previos se han enfocado principalmente en si los efectos de la diabetes tipo 2 en el desempeño cognitivo son independientes al riesgo cardiovascular. Así, en el estudio Maastricht [32] se encontraron asociaciones estadísticamente significativas entre el índice de hiperglicemia y el desempeño en la velocidad de procesamiento y la función ejecutiva y la atención y entre la resistencia insulínica y el desempeño en la función ejecutiva y la atención. En dicho estudio, el mal desempeño cognitivo relacionado a diabetes fue explicado por la hiperglicemia y en menor proporción, a las variables relacionadas con presión arterial.

Desde un punto de vista fisiopatológico, la hiperglicemia intracelular induce la sobreproducción mitocondrial de superóxido [33], lo que activa múltiples vías a través de lo cual ésta podría tener efectos tóxicos en el cerebro ya sea directamente, causando disfunción neuronal y muerte celular [34], o indirectamente, induciendo cambios micro o macrovasculares [35].

Por otro lado, se ha reportado que alteraciones vasculares inducidas por prediabetes, pueden inducir a patologías centrales; se ha demostrado que la hiperinsulinemia puede duplicar el riesgo de Alzheimer y que está asociada a una disminución en las puntuaciones cognitivas relacionadas con la memoria [36].

Para apoyar aún más esta idea, también se ha observado que la señalización defectuosa de insulina aumenta el stress oxidativo y la pérdida sináptica [37]. Los receptores insulínicos en el sistema nervioso central se expresan en la corteza y el hipocampo, áreas que son relevantes para la cognición, lo cual es consistente con la evidencia de que la insulina influye en la memoria [38], probablemente modulando la función sináptica, la potenciación a largo plazo y los niveles de neurotransmisores, como acetilcolina [39]. Las alteraciones en la insulina también han sido asociados a la fosforilación tau a través de la interferencia con cinasas y fosfatasas tau reguladas por insulina, mediando así la acumulación amiloide [40, 41]. Además, los individuos con diabetes están en riesgo elevado de padecer comorbilidades como depresión, obesidad, hipertensión e hiperlipidemia, lo cual puede afectar el desempeño cognitivo [42]. Se ha demostrado que incluso un cambio pequeño en la función cognitiva podría resultar en deterioro cognitivo mayor a través del paso de los años [43].

De igual manera, en un estudio prospectivo se encontró que la diabetes basal estaba asociada con un deterioro más rápido en la velocidad de percepción y las habilidades verbales a través del tiempo; y la prediabetes basal estaba asociada con menor desempeño y disminución menos pronunciada de deterioro en la memoria en el seguimiento. En este estudio se observó que la prediabetes estaba relacionada a pobre desempeño de la memoria pero al no ser una condición crónica, podrían ocurrir transiciones de tener diabetes a pasar a ser libre de diabetes. Al tomar esto en consideración, la prediabetes se dejó de asociar a un pobre desempeño en la memoria.

Asimismo, se encontró que la diabetes estaba asociada a deterioro más rápido en la velocidad perceptual y la función ejecutiva en adultos de edad media, pero no con memoria episódica [5].

Por otro lado, el pobre desempeño en algunos dominios cognitivos ha sido asociado a mal control glicémico, duración prolongada de diabetes [44] y la presencia de complicaciones microvasculares como retinopatía diabética y neuropatía periférica [45].

Se han empleado diversas técnicas de neuroimagen para estudiar el impacto de la diabetes en la estructura y función cerebral. Se ha demostrado que las personas diabéticas tienen atrofia cerebral, incluyendo menores volúmenes totales y regionales de materia blanca y gris comparado a controles no diabéticos. Esta pérdida de materia gris incluyó los lóbulos temporales, cíngulo anterior y frontal medial. [46]

Además, los pacientes con diabetes tipo 2 no solo demostraron tener conectividad funcional reducida en el periodo de reposo si no también durante la ejecución de tareas, efecto probablemente exacerbado por la hiperglicemia. Otras alteraciones en la conectividad funcional del cerebro han sido reportadas en el hipocampo [47].

El grado leve a moderado de deterioro cognitivo no causa problemas clínicamente significativos en las actividades diarias de la mayoría de personas con diabetes. Sin embargo, pueden presentar problemas durante situaciones más estresantes y desafiantes. Las personas ancianas pueden tener un riesgo elevado de desarrollar deterioro cognitivo clínicamente significativo. En ellos, la disfunción cognitiva está asociada a disminución de la capacidad de automanejo, requiriendo más asistencia para el cuidado personal y presentan riesgo elevado de hospitalización [48].

## 2. MATERIALES Y MÉTODOS

Este es un estudio observacional que consistió en 212 participantes menores de 65 años (hombres y mujeres), que acudieron a consulta externa de medicina interna en Médica Sur entre enero del 2011 y septiembre del 2014 por chequeo general sin tener diagnóstico de demencia. Los datos fueron recolectados por el Dr. Manuel Sierra Beltrán. Se incluyeron participantes que pudieran leer, escribir y que pudieran recordar sus actividades realizadas en los últimos tres meses. Se excluyeron participantes mayores de 65 años, con diagnóstico de diabetes o prediabéticos que estuvieran tomando medicamentos hipoglicemiantes y aquellos que no firmaron el consentimiento informado (Figura 1). Se incluyeron las siguientes variables:

Función cognitiva: se evaluó utilizando el test de 6 ítems Orientación Memoria Concentración (IOMCt) y con el test Folstein mini-mental. En el IOMCt cada respuesta equivocada vale 1 punto. El puntaje máximo es 24.

Déficit de memoria: se evaluó con el Cuestionario de Fallos de Memoria de la Vida Cotidiana (EDMQ por sus siglas en inglés- Everyday Memory Questionnaire). Consistió en 28 ítems sobre situaciones de la vida diaria que impliquen una falla en la memoria como “olvidar donde había puesto algo o perder cosas alrededor de la casa”. Los participantes pudieron puntuar cada situación en una escala de 8 puntos: 0 (para nada en los últimos tres meses); 1 (una vez en los últimos tres meses); 2 (más de una vez en los últimos tres meses pero menos de una vez al mes); 3 (una vez al mes); 4 (más de una vez al mes pero menos de una vez a la semana); 5 (una vez a la semana); 6 (más de una vez a la semana pero menos de una vez al día);

7 (una vez al día) y 8 (más de una vez al día). El puntaje iba de 0 a 224 (mientras más alto, peor era la memoria).

Peso corporal: se utilizó una escala de haz mecánico (Health o meter Inc, Bridgeview IL) con calibración diaria.

Estatura: se obtuvo usando el estadiómetro de la escala de piso. La altura fue medida al 0.5 cm más cercano.

Circunferencia de la cintura: se midió con una precisión de 0,1 cm al nivel de la mayor extensión frontal del abdomen entre la parte inferior de la caja torácica y la parte superior de la cresta ilíaca. La circunferencia de la cintura se midió en el nivel de trocánter mayor.

IMC: se calculó utilizando el peso (kg) dividido por la altura al cuadrado (m<sup>2</sup>).

Presión arterial: la presión arterial en posición sentada se midió después de un descanso de al menos 5 minutos en esta posición.

Frecuencia cardíaca: se midió al mismo tiempo que la presión arterial.

Mediciones bioquímicas: el laboratorio del hospital Médica Sur realizó todas las mediciones de laboratorio con métodos estandarizados disponibles comercialmente. El analizador Synchron CX (Sistemas Beckman, Fullerton CA) se usó para medir la glucosa, el colesterol total, el HDL, LDL y triglicéridos. Para la medición de Hb1Ac se utilizó Quo-Test A1c.

Riesgo cardiovascular: se calculó con el reporte de las concentraciones séricas de colesterol total y sus fracciones. Se aplicaron dos ecuaciones, estimando la relación entre la concentración sérica total de colesterol y la

concentración de fracción HDL (CT: HDL) y entre la concentración de fracción LDL y la concentración de fracción HDL (LDL: HDL). Se consideró que aquellos hombres que tuvieran un puntaje mayor a 4.5 y mujeres mayores a 4, tenían riesgo cardiovascular. Asimismo, con respecto al LDL: HDL, se consideró que aquellos que alcanzaban un puntaje mayor de 3, varones y más de 2.5 mujeres tenían riesgo cardiovascular.

Pausas apneicas y despertares precoces: se midieron con equipos continuos simples o de canal dual que incluyen flujo aéreo y saturación de O<sub>2</sub> con 2 o 2 canales (Tipo III).

Una vez obtenidos los datos para el análisis estadístico descriptivo se utilizó frecuencia, porcentaje y promedio; mientras que en el análisis diferencial se emplearon cuadros de dispersión, tablas cruzadas y prueba de  $\chi^2$ .

### 3. RESULTADOS

212 pacientes participaron en este estudio. Las características clínicas y bioquímicas de los 212 participantes se presentan en la tabla I. Según el género, había 138 hombres (65.1%) y 74 mujeres (34.9%). Respecto a la edad, se encontró que el rango más frecuente fue de 43 a 56 años de edad con 104 personas (104%). En cuanto a la talla, la mayoría de participantes midió entre 1.47 y 1.76 metros (69.8%). El rango de peso más frecuente fue entre 68 y 80 kilogramos con 61 participantes (28.8%). Respecto al IMC, más de la mitad de los individuos estudiados tuvo un IMC entre 23.5 y 28.4 (53.3%). En el examen físico, el IMC más frecuente se encontró entre 68.3 y 80.2 (28.8%). El índice cintura cadera en su mayoría (62.3%) fue entre 0.66 y 0.95; de éstos, 47.6% de los participantes tuvo una medición de cintura entre 91 a 105 cm y un 42.9% una medición de cadera entre 89 y 100 cm. La presión sistólica más frecuente se encontró en el rango de 115 a 126 y la diastólica entre 75 y 86 mmHg. La frecuencia cardiaca de un 42.9% de los participantes fue de un valor entre 75 y 85 lpm en reposo.

De acuerdo a las mediciones bioquímicas, el 60.4% de los individuos tuvo triglicéridos entre 53 y 154 mg/dl. Por otro lado, el colesterol sérico de la mayoría (31.1%) se encontró entre 180 y 209 mg/dl. Asimismo, el rango de HDL más frecuente (50.9%) fue entre 38 y 52 mg/dl. El nivel de LDL más común estuvo entre 86 y 105 mg/dl (24.1).

Respecto al estado glicémico de los 212 participantes, la mitad (50%) tenía prediabetes y 106 gozaban un estado euglicémico. Del total de participantes,

128 (60.4%) tuvieron una glucosa plasmática entre 91 y 110 mg/dl y 44.3% una Hb1Ac entre 5.7 y 6.1.

Se constataron además las diferencias entre el grupo prediabético y el grupo control (Tabla 2). Se obtuvo la prevalencia de participantes con déficit de memoria y de atención en ambos grupos de estudio. En el grupo control, 18 participantes no tuvieron ni déficit de memoria ni de atención (16.9%) mientras que 39 (36.79%) presentaron ambas condiciones. Por otro lado, en el grupo de prediabéticos, 44 participantes (41.5%) no mostraron ningún síntoma mientras que 23 (21.7%) tuvieron tanto déficit de atención como de memoria, demostrando que sí existe una asociación estadísticamente significativa entre déficit de atención y de memoria y estado prediabético ( $p=0.001$ ). Por el contrario, en relación a la calidad de sueño, no se constató la asociación entre la presencia de pausas apneicas y despertares precoces y el estado prediabético ( $p=0.511$ ). En el grupo control, 49 (46.22%) participantes no tuvieron dificultades en el sueño mientras que 16 (15.09%) tuvieron ambas. Por otra parte, en el grupo de prediabéticos, 59 (55.96%) no presentaron patologías del sueño y tan solo 8 participantes (5.54%) tuvieron tanto pausas apneicas como despertares precoces. Asimismo, el insomnio y la roncopatía no tuvieron una asociación significativa con el estado prediabético ( $p=0.190$ ). En el grupo control, 32 participantes (30.19%) presentaron ambos trastornos del sueño mientras que 14 de ellos (13.2%) no presentaron ninguno. En el grupo prediabético, de manera similar al grupo control, 12 (11.32%) no tuvieron ni insomnio ni roncopatía mientras que 28 (26.41%) presentaron ambos trastornos del sueño.

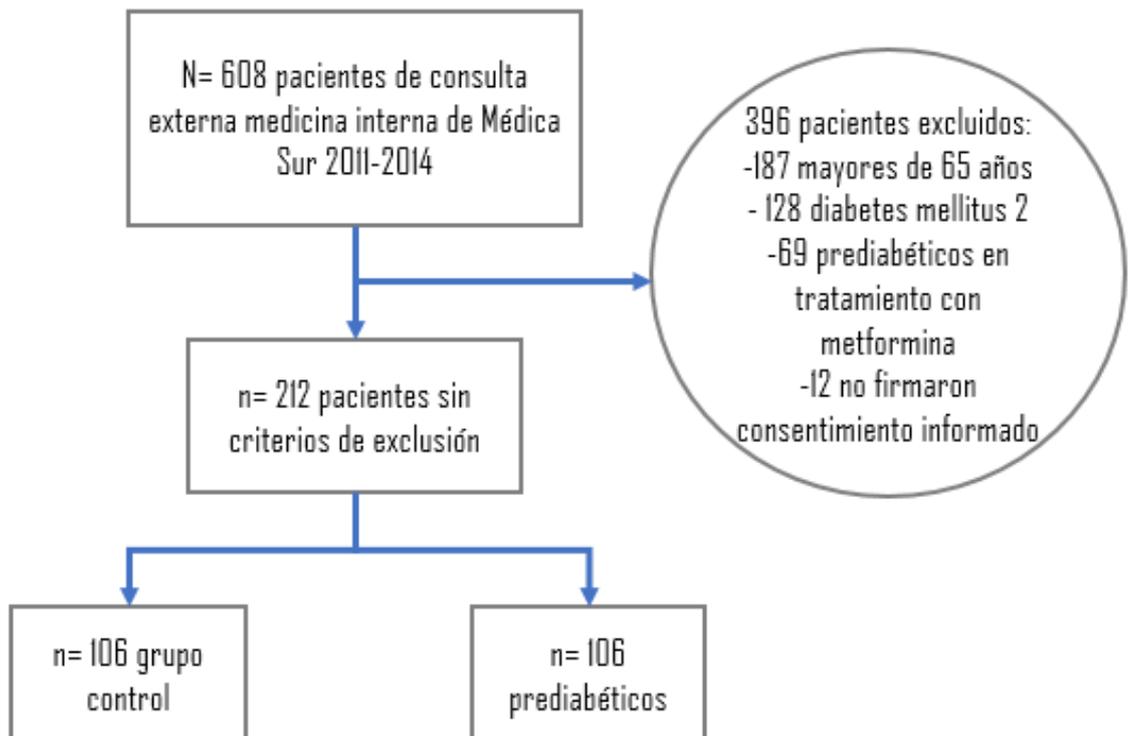
En cuanto a la examinación física, al comparar el grupo control con el grupo de prediabéticos, se pudo constatar que la presión arterial media era igual en ambos grupos (106 mmHg). Por otro lado, se encontró una asociación estadísticamente significativa entre el IMC y el estado prediabético, siendo mayor en el grupo con esta condición (28.7 vs 25.8,  $p=0.00$ ) y en el sexo masculino (27.7 vs 26.5,  $p=0.09$ ). De manera contraria, no se encontró una asociación estadísticamente significativa entre el índice cintura-cadera y la prediabetes ( $p=0.3164$ ) pero sí un mayor valor en los hombres que en las mujeres (8.3 vs 0.85). Se pudo constatar, además, una asociación estadísticamente significativa entre la frecuencia cardiaca y la prediabetes ( $p=0.0156$ ); el grupo de prediabéticos tuvo aproximadamente 3 lpm más que el grupo control. Por otro lado, el promedio de edad en años en el grupo prediabético fue mayor que en el grupo control (51.37 vs 45.9), encontrándose una asociación estadísticamente significativa entre estas dos variables ( $p=0.001$ ).

Respecto a los parámetros bioquímicos, la relación entre prediabetes y el colesterol sérico resultó no ser estadísticamente significativa ( $p=0.3002$ ). De igual manera el valor de triglicéridos ( $p=0.98$ ).

Sin embargo, sí se encontró una asociación significativa al comparar los valores de triglicéridos y sexo, siendo mayor en los hombres (182 vs 138,  $p=0.0104$ ), no así con el colesterol sérico, siendo este parámetro similar en hombres y en mujeres.

Por otro lado, se encontró una asociación estadísticamente significativa entre riesgo cardiovascular y sexo, siendo este mayor en mujeres (3.08 vs

2,36,  $p=0.025$ ). Se constató además que el riesgo cardiovascular está asociado a la mayor edad ( $p=0.080$ ). Asimismo, se demostró que el sexo y las pausas apneicas están relacionados, siendo este trastorno del sueño más prevalente en hombres ( $p=0.03$ ).



**Figura 1.** Flujograma del estudio  
Meza, 2019

|                                    | n: 212 | %     |
|------------------------------------|--------|-------|
| <b>Género</b>                      |        |       |
| <b>Hombres</b>                     | 138    | 65.1  |
| <b>Mujeres</b>                     | 74     | 34.9  |
| <b>Edad</b>                        |        |       |
| <b>43-56</b>                       | 104    | 49.05 |
| <b>Peso</b>                        |        |       |
| <b>68.3-80.2</b>                   | 61     | 28.8  |
| <b>Talla</b>                       |        |       |
| <b>1.47-1.76</b>                   | 148    | 69.8  |
| <b>Índice cintura-cadera</b>       |        |       |
| <b>0.66-0.95</b>                   | 132    | 62.3  |
| <b>Presión Arterial Sistólica</b>  |        |       |
| <b>103-114</b>                     | 77     | 36.3  |
| <b>Presión Arterial Diastólica</b> |        |       |
| <b>75-86</b>                       | 107    | 50.5  |
| <b>Frecuencia cardiaca</b>         |        |       |
| <b>64-74</b>                       | 85     | 40.1  |
| <b>Triglicéridos</b>               |        |       |
| <b>53-154</b>                      | 128    | 60.4  |
| <b>Colesterol sérico</b>           |        |       |
| <b>180-209</b>                     | 66     | 31.1  |
| <b>HDL</b>                         |        |       |

|                |     |      |
|----------------|-----|------|
| <b>38-52</b>   | 108 | 50.9 |
| <b>LDL</b>     |     |      |
| <b>86-105</b>  | 51  | 24.1 |
| <b>Glucosa</b> |     |      |
| <b>91-110</b>  | 128 | 60.4 |
| <b>Hb1Ac</b>   |     |      |
| <b>5.2-5.6</b> | 78  | 36.8 |
| <b>5.7-6.1</b> | 98  | 44.3 |
| <b>6.2-6.6</b> | 39  | 18.4 |

**Tabla 1.** Características de los pacientes incluidos  
Meza, 2019

|                                 | <b>Prediabéticos (%)</b> | <b>Grupo control (%)</b> |
|---------------------------------|--------------------------|--------------------------|
| <b>Alteración en la memoria</b> | 42.86                    | 64.71                    |
| <b>Déficit de atención</b>      | 20.69                    | 29.09                    |
| <b>Pausas apneicas</b>          | 68                       | 36                       |
| <b>Despertares precoces</b>     | 25.32                    | 39.51                    |
| <b>Insomnio</b>                 | 28.21                    | 37.25                    |
| <b>Roncopatía</b>               | 82.09                    | 74.55                    |

|                               | <b>Prediabéticos (<math>\bar{x}</math>)</b> | <b>Grupo control (<math>\bar{x}</math>)</b> |
|-------------------------------|---|---|
| <b>Edad</b>                   | 51.37                                       | 45.9  |
| <b>Presión Arterial Media</b> | 106   | 106   |
| <b>IMC</b>                    | 28.73                                       | 25.84                                       |
| <b>Índice cintura-cadera</b>  | 10.6  | 0.9   |
| <b>Frecuencia cardiaca</b>    | 75.76                                       | 72.92                                       |
| <b>Colesterol sérico</b>      | 195   | 209   |
| <b>Triglicéridos</b>          | 106   | 106   |

**Tabla 2.** Diferencias entre prediabéticos y grupo control  
Meza, 2019

| <i>Variable</i>              | <i>N</i> | <i>%</i> | <i>P</i> |
|------------------------------|----------|----------|----------|
| <b><i>Prediabetes</i></b>    |          |          |          |
| <i>Déficit de atención</i>   | 6        | 6.36     | 0.001    |
| <i>Alteración en memoria</i> | 33       | 34.98    | 0.001    |
| <i>Pausas apneicas</i>       | 17       | 18.02    | 0.511    |
| <i>Despertares precoces</i>  | 20       | 21.2     | 0.511    |
| <i>Insomnio</i>              | 11       | 11.66    | 0.215    |
| <i>Roncopatía</i>            | 55       | 58.3     | 0.215    |

**Tabla 3.1.** Asociación entre funciones cognitivas y variables de sueño y prediabetes  
Meza, 2019

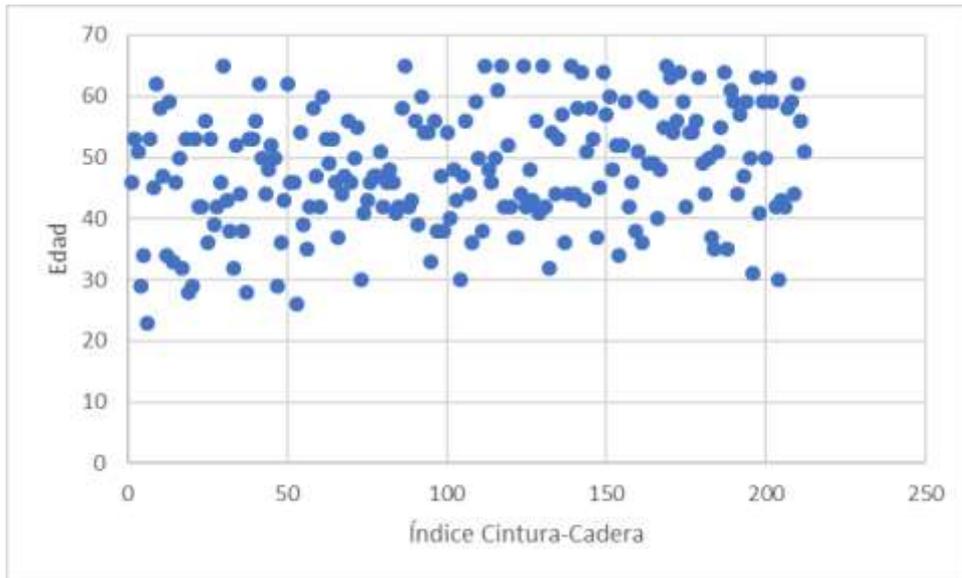
| <i>Variable</i>              | <i>N</i> | <i>%</i> | <i>P</i> |
|------------------------------|----------|----------|----------|
| <b><i>Control</i></b>        |          |          |          |
| <i>Déficit de atención</i>   | 16       | 16.96    | 0.494    |
| <i>Alteración en memoria</i> | 33       | 34.98    | 0.494    |
| <i>Pausas apneicas</i>       | 32       | 33.92    | 0.031    |
| <i>Despertares precoces</i>  | 9        | 9.54     | 0.031    |
| <i>Insomnio</i>              | 19       | 20.14    | 0.190    |
| <i>Roncopatía</i>            | 41       | 43.46    | 0.190    |

**Tabla 3.2.** Asociación entre funciones cognitivas y variables de sueño y grupo control  
Meza, 2019

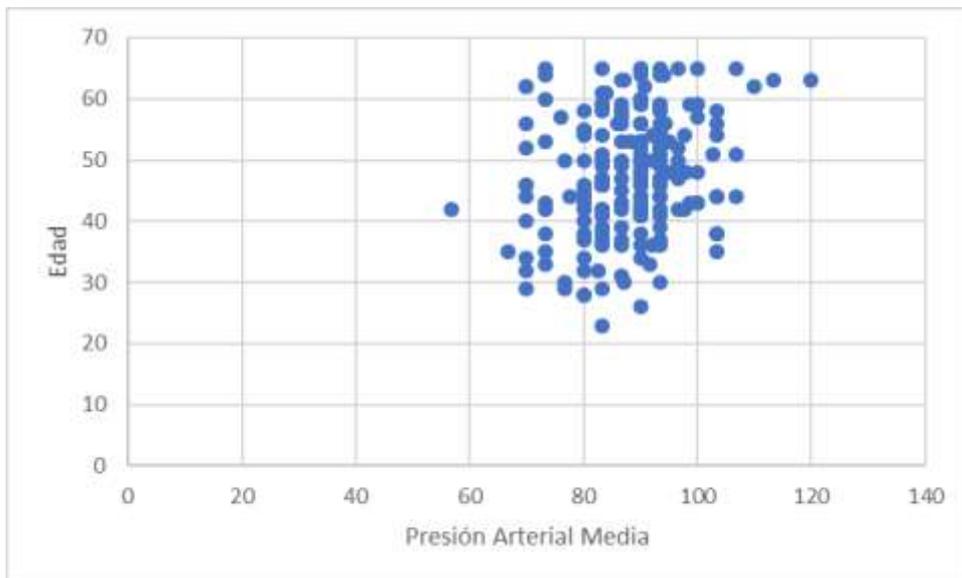
*Variable*

|                                | <b>Control</b>  | <b>Prediabetes</b> | <b>P</b> |
|--------------------------------|-----------------|--------------------|----------|
| <i>Presión Arterial Media</i>  | 187.1           | 193.4              | 0.0132   |
| <i>Índice de Masa Corporal</i> | 25.84           | 28.73              | 0.0000   |
| <i>Índice Cintura Cadera</i>   | 0.9             | 10.6               | 0.0000   |
| <i>Frecuencia cardiaca</i>     | 72.92           | 75.76              | 0.0156   |
| <i>Colesterol sérico</i>       | 209             | 195                | 0.0000   |
| <i>Triglicéridos</i>           | 150.2           | 184.16             | 0.0392   |
|                                | <b>Femenino</b> | <b>Masculino</b>   | <b>P</b> |
| <i>Índice de masa corporal</i> | 26.54           | 27.75              | 0.0963   |
| <i>Índice Cintura Cadera</i>   | 0.85            | 8.83               | 0.0000   |
| <i>Triglicéridos</i>           | 138.46          | 182.59             | 0.0104   |
| <i>Colesterol sérico</i>       | 201.13          | 203.11             | 0.0000   |
| <i>Riesgo cardiovascular</i>   | 3.08            | 2.37               | 0.039    |
| <i>Pausas apneicas</i>         | 0.15            | 0.28               | 0.031    |

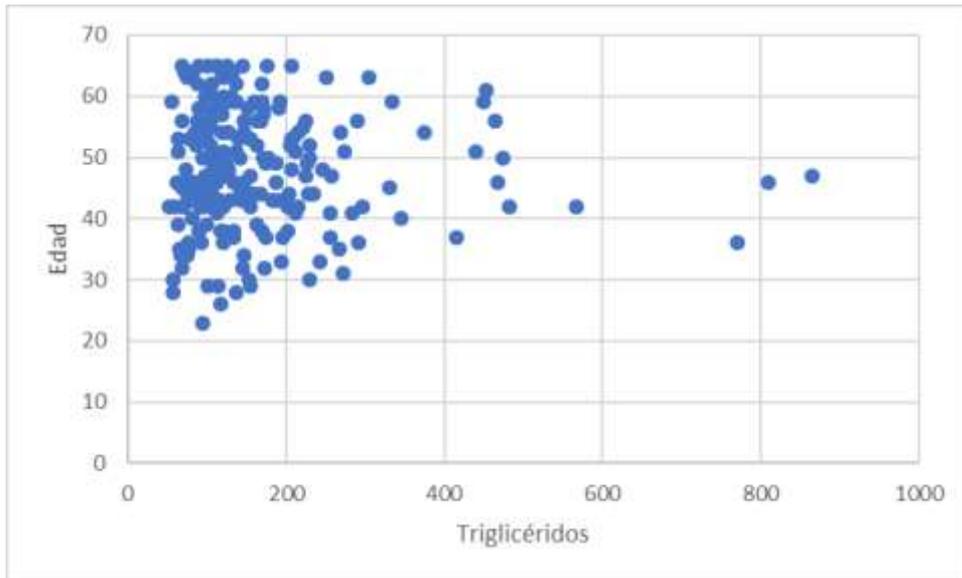
**Tabla 3.3.** Valores cardiovasculares y asociación con prediabetes  
Meza, 2019



**Figura 2.** Relación entre índice cintura-cadera y edad  
Meza, 2019



**Figura 3.** Relación entre presión arterial media y edad  
Meza, 2019



**Figura 4.** Relación entre triglicéridos y edad  
Meza, 2019

## 4. DISCUSIÓN

La evidencia del presente estudio demuestra que en la prediabetes sí se encuentra asociada al deterioro cognitivo y el déficit de atención. Estos parámetros fueron evaluados a partir del test de 6 ítems Orientación Memoria Concentración (IOMCt), con el test Folstein mini-mental y el Cuestionario de Fallos de Memoria de la Vida Cotidiana (EDMQ por sus siglas en inglés- Everyday Memory Questionnaire). No existió asociación entre calidad de sueño (pausas apneicas, despertares precoces, insomnio y roncopatía) y prediabetes ni tampoco entre valores lipídicos y esta última. A pesar que se ha encontrado relación entre dislipidemia y diabetes mellitus tipo 2, todavía no se ha podido demostrar lo mismo en el estado prediabético.

Estudios realizados en diferentes países y poblaciones varían en cuanto a la asociación entre deterioro cognitivo y prediabetes. Un estudio realizado en Suecia demostró que la prediabetes y la diabetes estaban relacionadas a un menor volumen cerebral, especialmente materia blanca. Sin embargo, aunque la diabetes es un factor reconocido para demencia, los estudios que evalúan la asociación entre prediabetes y déficit cognitivo son limitados y la mayoría no ha reportado una asociación [549, 50]. En este estudio, se constató la presencia de deterioro en la memoria y déficit de atención en adultos con prediabetes, proporcionando evidencia del potencial efecto deletéreo de la prediabetes en la función cognitiva. Se ha propuesto que la regulación de la glucosa desempeña un papel en el inicio y la progresión de las complicaciones neuronales y cognitivas de la diabetes. No obstante, los

pocos estudios longitudinales realizados que examinaron el papel del control glucémico en el deterioro cognitivo relacionado con la diabetes, han arrojado resultados mixtos [51-53]. Los niveles aumentados de HbA1c han sido asociados con deterioro más rápido en la memoria y el razonamiento en individuos de edad media con diabetes [50]. Sin embargo, en otros estudios de cohorte no se ha encontrado dicha asociación [52,53]. Estos estudios en parte carecen de un seguimiento y evaluación más prolongados de la prediabetes o del control glucémico, lo cual puede explicar los hallazgos discrepantes. Considerando que existe una estrecha relación entre el cerebro y el comportamiento, las alteraciones cerebrales (p. ej., marcadores vasculares y neurodegenerativos) podrían ayudar al entendimiento de la etiología del deterioro cognitivo relacionada a prediabetes y diabetes. Empero, los datos sobre la asociación entre la prediabetes y las alteraciones estructurales del cerebro son limitados. Por lo que se conoce, esta asociación se ha investigado en cuatro estudios transversales anteriores [54-56] y dos estudios longitudinales [57, 58], con resultados inconsistentes.

Entre las limitaciones del estudio se encuentra la muestra pequeña de prediabéticos y grupo control y el ser un estudio retrospectivo con datos obtenidos de una fuente secundaria, lo cual podría presentar problemas de fiabilidad y validez de los datos encontrados. Sus fortalezas fueron que la base de datos consistía en muchas variables y contaba con escalas avaladas para la valoración de la función cognitiva. Aunque podrían existir márgenes de error debido a la limitación de la muestra, el estudio resalta la asociación entre prediabetes y el déficit de atención y la falla en la evocación de la memoria, lo cual contribuye al conocimiento de los cambios cerebrales

relacionados con los cambios glicémicos previos al estado diabético instaurado. Esto resulta interesante ya que la conectividad funcional anormal en prediabéticos podría constituir un marcador temprano de deterioro cognitivo subsecuente en pacientes diabéticos. Sin embargo, se requieren estudios longitudinales futuros para determinar si estos cambios son predictivos para deterioro cognitivo. Debido a que en la actualidad no existe cura para la demencia, la intervención temprana de los riesgos modificables como la prediabetes puede ser una manera importante de prevenir el deterioro cognitivo.

## **5. CONCLUSIONES**

Se encontró relación entre la falla en la evocación de la memoria y el déficit de atención y la condición de prediabetes, siendo el puntaje de las escalas aplicadas en estos últimos menor que el de los pacientes del grupo control. Esto demuestra la asociación entre la función cognitiva y el estado hiperglicémico. Por tal motivo se asume que los pacientes con prediabetes tienen signos precoces de daño cerebral, probablemente injuria vascular o metabólica. Es necesario llevar a cabo estudios prospectivos que permitan establecer con certeza dicha asociación, además de la utilización de recursos para evaluar la función endotelial de los vasos cerebrales.

## 6. BIBLIOGRAFÍA

1. Bergman M. Pathophysiology of prediabetes and treatment implications for the prevention of type 2 diabetes mellitus. *Endocrine*. 2012; 43(3):504-513.
2. Laffel, L., Svoren, B., Wolfsdort, J. and Hoppin, A. (2017). UpToDate. [Online] Uptodate.com. Available at:  
  
<https://www.uptodate.com/contents/epidemiology-presentation-and-diagnosis-of-type-2-diabetes-mellitus-in-children-and-adolescents>  
[Accessed 7 Jun. 2018].
3. International Diabetes Federation. *IDF Diabetes Atlas*, 7th ed. 2015. Brussels, Belgium: International Diabetes Federation.  
<http://www.diabetesatlas.org...>
4. Geijselaers S, Sep S, Claessens D, Schram M, van Boxtel M, Henry R et al. The Role of Hyperglycemia, Insulin Resistance, and Blood Pressure in Diabetes-Associated Differences in Cognitive Performance—The Maastricht Study. *Diabetes Care*. 2017; 40(11):1537-1547.
5. Marseglia A, Dahl Aslan A, Fratiglioni L, Santoni G, Pedersen N, Xu W. Cognitive Trajectories of Older Adults With Prediabetes and Diabetes: A Population-Based Cohort Study. *The Journals of Gerontology: Series A*. 2017; 73(3):400-406.

6. Marseglia A, Fratiglioni L, Laukka E, Santoni G, Pedersen N, Bäckman L et al. Early Cognitive Deficits in Type 2 Diabetes: A Population-Based Study. *Journal of Alzheimer's disease*. 2016; 53(3):1069-1078.
7. Zheng F, Yan L, Yang Z, Zhong B, Xie W. HbA1c, diabetes and cognitive decline: the English Longitudinal Study of Ageing. *Diabetologia*. 2018; 61(4):839-848.
8. Woerle HJ, Szoke E, Meyer C, et al. Mechanisms for abnormal postprandial glucose metabolism in type 2 diabetes. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2006; 290:E67–77
9. Iozzo P, Hallsten K, Oikonen V, et al. Insulin-mediated hepatic glucose uptake is impaired in type 2 diabetes: evidence for a relationship with glycemic control. *J Clin Endocrinol Metab* 2003; 88:2055–60.
10. Ferrannini E, Groop LC. Hepatic glucose production in insulin-resistant states. *Diabetes Metab Rev* 1989; 5:711–26
11. Gastaldelli A, Baldi S, Pettiti M, et al. Influence of obesity and type 2 diabetes on gluconeogenesis and glucose output in humans: a quantitative study. *Diabetes* 2000; 49:1367–73.)
12. Bolli G, De Feo P, Perriello G, et al. Role of hepatic autoregulation in defense against hypoglycemia in humans. *J Clin Invest* 1985; 75:1623–31

13. Woerle HJ, Szoke E, Meyer C, et al. Mechanisms for abnormal postprandial glucose metabolism in type 2 diabetes. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2006; 290:E67–77.
14. Iozzo P, Geisler F, Oikonen V, et al. 18F-FDG PET Study. Insulin stimulates liver glucose uptake in humans: an 18F-FDG PET Study. *J Nucl Med* 2003; 44:682–9.
15. Virtanen KA, Iozzo P, Hällsten K, et al. Increased fat mass compensates for insulin resistance in abdominal obesity and type 2 diabetes: a positron-emitting tomography study. *Diabetes* 2005; 54:2720–6
16. Iozzo P, Turpeinen AK, Takala T, et al. Defective liver disposal of free fatty acids in patients with impaired glucose tolerance. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89: 3496–502
17. Golay A, DeFronzo RA, Ferrannini E, et al. Oxidative and non-oxidative glucose metabolism in non-obese type 2 (non-insulin-dependent) diabetic patients. *Diabetologia* 1988; 31:585–91
18. Iozzo P, Turpeinen AK, Takala T, et al. Liver uptake of free fatty acids in vivo in humans as determined with 14(R, S)-[18F]fluoro-6-thiaheptadecanoic acid and PET. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2003; 30:1160–4.
19. Gastaldelli A, Miyazaki Y, Pettiti M, et al. Separate contribution of diabetes, total fat mass, and fat topography to glucose production, gluconeogenesis, and glycogenolysis. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89:3914–21

20. Walker M, Mari A, Jayapaul MK, et al. Impaired beta cell glucose sensitivity and whole-body insulin sensitivity as predictors of hyperglycaemia in non-diabetic subjects. *Diabetologia* 2005; 48:2470–6
21. J.M. Haus, T.P.J. Solomon, C.M. Marchetti, J.M. Edmison, F. Gonzalez, J.P. Kirwan, Free fatty acid-induced hepatic insulin resistance is attenuated following lifestyle intervention in obese individuals with impaired glucose tolerance. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 95 (1), 323–327 (2010)
22. E. Ferrannini, A. Gastaldelli, P. Iozzo, Pathophysiology of Prediabetes, in *Prediabetes and Diabetes Prevention*, ed. by M. Bergman (W.B. Saunders Company, Philadelphia, 2011), pp. 327–340
23. E. Ferrannini, A. Gastaldelli, P. Iozzo, Pathophysiology of Prediabetes, in *Prediabetes and Diabetes Prevention*, ed. by M. Bergman (W.B. Saunders Company, Philadelphia, 2011), pp. 327–340
24. C.H. Courtney, J.M. Olefsky, Insulin Resistance, in *Mechanisms of Insulin Action*, ed. by A.R. Saltiel, J.E. Pessin (Landes Bioscience and Springer Science+Business Media, New York, 2007), pp. 185–209
25. R. Weiss, S. Dufour, S.E. Taksali, W.V. Tamborlane, K.F. Petersen, R.C. Bonadonna, L. Boselli, G. Barbetta, K. Allen, F. Rife, M. Savoye, J. Dziura, R. Sherwin, G.I. Shulman, S. Caprio, Prediabetes in obese youth: a syndrome of impaired glucose tolerance, severe insulin resistance, and altered myocellular and abdominal fat partitioning. *Lancet* 362, 951–957 (2003)

26. R.A. DeFronzo, from the triumvirate to the ominous octet: a new paradigm for the treatment of type 2 diabetes mellitus. *Diabetes* 58(4), 773–795 (2009)
27. E. Muscelli, A. Casolaro, A. Gastaldelli, a Mari, G. Seghieri, B. Astiarraga, Y. Chen, M. alba, J. Holst, E. Ferrannini, Mechanisms for the antihyperglycemic effect of sitagliptin in patients with type 2 diabetes. *J. Clin. Endocrinol.* 97(8), 2818–2819 (2012)
28. R.A. DeFronzo, M.A. Abdul-Ghani, Preservation of b-cell function: the key to diabetes prevention. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 96 (8), 2354–2366 (2011)
29. Miles WE, Root HF. Psychologic tests applied to diabetic patients. *Arch Intern Med (Chic)* 1922; 30:767–777
30. Biessels GJ, Strachan MW, Visseren FL, Kappelle LJ, Whitmer RA. Dementia and cognitive decline in type 2 diabetes and prediabetic stages: towards targeted interventions. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2014; 2:246–255
31. Ryan CM, van Duinkerken E, Rosano C. Neurocognitive consequences of diabetes. *Am Psychol* 2016; 71:563–576?
32. Geijselaers S, Sep S, Claessens D, Schram M, van Boxtel M, Henry R et al. The Role of Hyperglycemia, Insulin Resistance, and Blood Pressure in Diabetes-Associated Differences in Cognitive Performance—the Maastricht Study. *Diabetes Care.* 2017; 40(11):1537-1547

33. Brownlee M. Biochemistry and molecular cell biology of diabetic complications. *Nature* 2001; 414:813–820
34. Sima AA, Kamiya H, Li ZG. Insulin, C-peptide, hyperglycemia, and central nervous system complications in diabetes [published correction appears in *Eur J Pharmacol* 2004; 494:77]. *Eur J Pharmacol* 2004; 490:187–197
35. Martens RJ, Kooman JP, Stehouwer CD, et al. Estimated GFR, albuminuria, and cognitive performance: the Maastricht Study. *Am J Kidney Dis* 2017; 69:179–197
36. Luchsinger, J.A., Tang, M.X., Shea, S., Mayeux, R., 2004. Hyperinsulinemia and risk of Alzheimer disease. *Neurology* 63, 1187—1192
37. Bosco, D., Fava, A., Plastino, M., Montalcini, T., Pujia, A., 2011. Possible implications of insulin resistance and glucose metabolism in Alzheimer's disease pathogenesis. *J. Cell. Mol. Med.* 15, 1807—1821
38. Craft, S., 2009. The role of metabolic disorders in Alzheimer disease and vascular dementia: two roads converged. *Arch. Neurol.* 66, 300—305
39. Schliebs, R., Arendt, T., 2006. The significance of the cholinergic system in the brain during aging and in Alzheimer's disease. *J. Neural Transm.* 113, 1625—1644

40. Garcia-Alloza, M., 2014. Streptozotocin as a tool to induce central pathology and cognitive impairment in rodents. In: Gauthier, E.L. (Ed.), Streptozotocin: Uses, Mechanism of Action and Side Effects. Nova Science Publishers, Inc., Hauppauge, NY
41. Luchsinger JA, Reitz C, Patel B et al (2007) Relation of diabetes to mild cognitive impairment. Arch Neurol 64:570–575
42. Barnes DE, Yaffe K (2011) the projected effect of risk factor reduction on Alzheimer’s disease prevalence. Lancet Neurol 10:819– 828
43. Bozoki A, Giordani B, Heidebrink JL, Berent S, Foster NL (2001) Mild cognitive impairments predict dementia in nondemented elderly patients with memory loss. Arch Neurol 58:411–416
44. Manschot, S.M., A.M.A. Brands, J. van der Grond, et al. 2006. Brain magnetic resonance imaging correlates of impaired cognition in patients with type 2 diabetes. Diabetes 55:1106– 1113
45. Ding, J., M.W.J. Strachan, R. Reynolds, et al. 2010. Diabetic retinopathy and cognitive decline in older people with type 2 diabetes: the Edinburgh type 2 diabetes study. Diabetes 59: 2883
46. Moran, C., T.G. Phan, J. Chen, et al. 2013. Brain atrophy in type 2 diabetes regional distribution and influence on cognition. Diab. Care 36:4036–4042.
47. Zhou, H., W.Lu, Y. Shi, et al. 2010. Impairments in cognition and resting-state connectivity of the hippocampus in elderly subjects with type 2 diabetes. Neurosci. Lett. 473:5–10

48. Sinclair, A.J., A.J. Girling, A. Bayer. 2000. Cognitive dysfunction in older subjects with diabetes mellitus: impact on diabetes self-management and use of care services. *Diab. Res. Clin. Pract.* 50:203–212
49. Samaras K, Lutgers HL, Kochan NA, Crawford JD, Campbell LV, Wen W, et al. The impact of glucose disorders on cognition and brain volumes in the elderly: the Sydney Memory and Ageing Study. *Age (Dordr)* 2014; 36:977–93.
50. Yaffe K, Blackwell T, Kanaya AM, Davidowitz N, Barrett-Connor E, Krueger K. Diabetes, impaired fasting glucose, and development of cognitive impairment in older women. *Neurology* 2004;63:658–63.
51. Tuligenga RH, Dugravot A, Tabak AG, Elbaz A, Brunner EJ, Kivimäki M, et al. Midlife type 2 diabetes and poor glycaemic control as risk factors for cognitive decline in early old age: a post-hoc analysis of the Whitehall II cohort study. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2014; 2:228–35.
52. Christman AL, Matsushita K, Gottesman RF, Mosley T, Alonso A, Coresh J, et al. Glycated haemoglobin and cognitive decline: the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) study. *Diabetologia* 2011; 54:1645–
53. Yaffe K, Falvey CM, Hamilton N, Harris TB, Simonsick EM, Strotmeyer ES, et al. Association between hypoglycemia and dementia in a biracial cohort of older adults with diabetes mellitus. *JAMA Intern Med* 2013; 173:1300–6.

54. Weinstein G, Maillard P, Himali JJ, Beiser AS, Au R, Wolf PA, et al. Glucose indices are associated with cognitive and structural brain measures in young adults. *Neurology* 2015; 84:2329–37.
55. Schneider ALC, Selvin E, Sharrett AR, Griswold M, Coresh J, Jack CR Jr, et al. Diabetes, prediabetes, and brain volumes and subclinical cerebrovascular disease onMRI:the Atherosclerosis RiskinCommunities Neurocognitive Study (ARIC-NCS). *Diabetes care* 2017; 40:1514–21.
56. Bamberg F, Hetterich H, Rospleszcz S, Lorbeer R, Auweter SD, Schlett CL, et al. Subclinical disease burden as assessed by whole– body MRI in subjects with prediabetes, subjects with diabetes, and normal control subjects from the general population: the KORAMRI Study. *Diabetes* 2017; 66:158–69.
57. Reitz C, Guzman VA, Narkhede A, DeCarli C, Brickman AM, Luchsinger JA. Relation of dysglycemia to structural brain changes in a multiethnic elderly cohort. *J Am Geriatr Soc* 2017; 65:277–85.
58. ShawME, Nettersheim J, Sachdev PS, Anstey KJ,Cherbuin N. Higher fasting plasma glucose is associated with increased cortical thinning over 12 years: The PATH through life study. *Brain Topogr* 2017; 30:408–

## DECLARACIÓN Y AUTORIZACIÓN

Yo, **Meza Venegas Joyce Alexandra** con C.C: # **0925663643** autora del trabajo de titulación: **Asociación entre prediabetes y falla en la evocación de la memoria y déficit de atención en pacientes del Hospital Médica Sur entre 2011 y 2014**, previo a la obtención del título de **Médico** en la Universidad Católica de Santiago de Guayaquil.

1.- Declaro tener pleno conocimiento de la obligación que tienen las instituciones de educación superior, de conformidad con el Artículo 144 de la Ley Orgánica de Educación Superior, de entregar a la SENESCYT en formato digital una copia del referido trabajo de titulación para que sea integrado al Sistema Nacional de Información de la Educación Superior del Ecuador para su difusión pública respetando los derechos de autor.

2.- Autorizo a la SENESCYT a tener una copia del referido trabajo de titulación, con el propósito de generar un repositorio que democratice la información, respetando las políticas de propiedad intelectual vigentes.

Guayaquil, **30 de abril del 2019**

f. \_\_\_\_\_

Nombre: **Meza Venegas Joyce Alexandra**

C.C: **0925663643**



## **DECLARACIÓN Y AUTORIZACIÓN**

Yo, **Sierra Beltrán Manuel Antonio** con C.I. **0904977105** autor del trabajo de titulación: **Asociación entre prediabetes y falla en la evocación de la memoria y déficit de atención en pacientes del Hospital Médica Sur entre 2011 y 2014.**

1.- Declaro tener pleno conocimiento de la obligación que tienen las instituciones de educación superior, de conformidad con el Artículo 144 de la Ley Orgánica de Educación Superior, de entregar a la SENESCYT en formato digital una copia del referido trabajo de titulación para que sea integrado al Sistema Nacional de Información de la Educación Superior del Ecuador para su difusión pública respetando los derechos de autor.

2.- Autorizo a la SENESCYT a tener una copia del referido trabajo de titulación, con el propósito de generar un repositorio que democratice la información, respetando las políticas de propiedad intelectual vigentes.

Guayaquil, **30 de abril del 2019**

f. \_\_\_\_\_

Nombre: **Sierra Beltrán Manuel Antonio**

C.I. **0904977105**

## **REPOSITORIO NACIONAL EN CIENCIA Y TECNOLOGÍA**

### **FICHA DE REGISTRO DE TESIS/TRABAJO DE TITULACIÓN**

|  |   |  |           |
|--|---|--|-----------|
| <b>TÍTULO Y SUBTÍTULO:</b>   | <b>Asociación entre prediabetes y falla en la evocación de la memoria y déficit de atención en pacientes del Hospital Médica Sur entre 2011 y 2014.</b>   |  |           |
| <b>AUTOR(ES)</b>   | <b>Joyce Alexandra Meza Venegas, Manuel Sierra Beltrán</b>  |  |           |
| <b>REVISOR(ES)/TUTOR(ES)</b>                                       | <b>Diego Antonio Vásquez Cedeño</b>   |  |           |
| <b>INSTITUCIÓN:</b>  | <b>Universidad Católica de Santiago de Guayaquil</b>  |  |           |
| <b>FACULTAD:</b>   | <b>Facultad de Ciencias Médicas</b>   |  |           |
| <b>CARRERA:</b>  | <b>Carrera de Medicina</b>  |  |           |
| <b>TÍTULO OBTENIDO:</b>  | <b>Médico General</b>   |  |           |
| <b>FECHA DE PUBLICACIÓN:</b>                                       | <b>30 de abril del 2019</b>   | <b>No. DE PÁGINAS:</b>   | <b>31</b> |
| <b>ÁREAS TEMÁTICAS:</b>  | <b>Prediabetes, diabetes, función cognitiva</b>   |  |           |
| <b>PALABRAS CLAVES/<br/>KEYWORDS:</b>                              | <b>Prediabetes, diabetes, memoria, atención, función cognitiva, demencia</b>  |  |           |
| <b>RESUMEN/ABSTRACT:</b>   | <p>Introducción: En la actualidad, 415 millones de personas alrededor del mundo viven con diabetes tipo 2 y 318 millones de personas tienen prediabetes. Se ha estudiado la asociación entre diabetes y disfunción cognitiva, encontrando un deterioro más rápido en atención y memoria primaria. Sin embargo, no se cuenta con evidencia suficiente acerca de la asociación entre un estado prediabético y alteración en las funciones cognitivas. Objetivo: determinar la relación entre la prediabetes y el deterioro en la evocación de la memoria y el déficit de atención. Materiales y métodos: estudio observacional, transversal en pacientes con diagnóstico de prediabetes realizado mediante determinación de Hb1Ac entre 5.7 y 6.4 %. Las funciones cognitivas se establecieron mediante el test de 6 ítems Orientación Memoria Concentración (IOMCt), el test Folstein mini-mental y el Cuestionario de Fallos de Memoria de la Vida Cotidiana (EDMQ). Se utilizó test de correlación de Pearson para establecer relación entre la prediabetes y el déficit de atención y fallo en la evocación de la memoria. Resultados: se incluyeron 212 pacientes (106 grupo control y 106 prediabéticos) con una media de edad de 48 años. Respecto a la asociación de prediabetes y el déficit de atención y fallo en la evocación de la memoria, se encontró significancia estadística (<math>p=0.001</math>). Conclusiones: Se encontró correlación significativa entre la condición de prediabetes y el déficit de atención y fallo en la evocación de la memoria Es recomendable realizar estudios longitudinales en los que se pueda recolectar información que permita contribuir a la confirmación de estos resultados.</p> |  |           |
| <b>ADJUNTO PDF:</b>  | <input checked="" type="checkbox"/> SI  | <input type="checkbox"/> NO  |           |
| <b>CONTACTO CON AUTOR/ES:</b>                                      | <b>Teléfono:</b> +593993097754<br>+5215531691421  | <b>E-mail:</b> joyce_amv@hotmail.com<br><a href="mailto:manolosierb@yahoo.co.uk">manolosierb@yahoo.co.uk</a> |           |
| <b>CONTACTO CON LA INSTITUCIÓN (COORDINADOR DEL PROCESO UTE)::</b> | <b>Nombre:</b> Ayon Genkuong Andrés Mauricio  |  |           |
|  | <b>Teléfono:</b> +593-997572784   |  |           |
|  | <b>E-mail:</b> andres.ayon@cu.ucsg.edu.ec   |  |           |
| <b>SECCIÓN PARA USO DE BIBLIOTECA</b>                              |   |  |           |
| <b>Nº. DE REGISTRO (en base a datos):</b>                          |   |  |           |
| <b>Nº. DE CLASIFICACIÓN:</b>                                       |   |  |           |
| <b>DIRECCIÓN URL (tesis en la web):</b>                            |   |  |           |