

University of Texas Rio Grande Valley

ScholarWorks @ UTRGV

School of Medicine Publications and Presentations

School of Medicine

10-1-2011

[Diabetes mellitus as a risk factor for dementia in the Mexican elder population] Diabetes mellitus como factor de riesgo de demencia en la población adulta mayor mexicana

Silvia Mejía-Arango

The University of Texas Rio Grande Valley

Clemente Zúñiga-Gil

Follow this and additional works at: https://scholarworks.utrgv.edu/som_pub



Part of the [Medicine and Health Sciences Commons](#)

Recommended Citation

Mejía-Arango, S., & Zúñiga-Gil, C. (2011). Diabetes mellitus como factor de riesgo de demencia en la población adulta mayor mexicana [Diabetes mellitus as a risk factor for dementia in the Mexican elder population]. *Revista de neurologia*, 53(7), 397–405.

This Article is brought to you for free and open access by the School of Medicine at ScholarWorks @ UTRGV. It has been accepted for inclusion in School of Medicine Publications and Presentations by an authorized administrator of ScholarWorks @ UTRGV. For more information, please contact justin.white@utrgv.edu, william.flores01@utrgv.edu.

Diabetes mellitus como factor de riesgo de demencia en la población adulta mayor mexicana

Silvia Mejía-Arango, Clemente Zúñiga-Gil

Introducción. La diabetes mellitus y las demencias constituyen dos problemas crecientes de salud entre la población adulta mayor del mundo y, en particular, de los países en desarrollo. Hacen falta estudios longitudinales sobre el papel de la diabetes como factor de riesgo de demencia.

Objetivo. Determinar el riesgo de demencia en sujetos mexicanos con diabetes mellitus tipo 2.

Pacientes y métodos. Los sujetos diabéticos libres de demencia pertenecientes al Estudio Nacional de Salud y Envejecimiento en México fueron evaluados a los dos años de la línea de base. Se estudió el papel de los factores sociodemográficos, de otras comorbilidades y del tipo de tratamiento en la conversión a demencia.

Resultados. Antes de iniciar el estudio, 749 sujetos (13,8%) padecían diabetes. El riesgo de desarrollar demencia en estos individuos fue el doble (riesgo relativo, RR = 2,08; intervalo de confianza del 95%, IC 95% = 1,59-2,73). Se encontró un riesgo mayor en individuos de 80 años y más (RR = 2,44; IC 95% = 1,46-4,08), en los hombres (RR = 2,25; IC 95% = 1,46-3,49) y en sujetos con nivel educativo inferior a siete años. El estar bajo tratamiento con insulina incrementó el riesgo de demencia (RR = 2,83; IC 95% = 1,58-5,06). Las otras comorbilidades que aumentaron el riesgo de demencia en los pacientes diabéticos fueron la hipertensión (RR = 2,75; IC 95% = 1,86-4,06) y la depresión (RR = 3,78; IC 95% = 2,37-6,04).

Conclusión. Los sujetos con diabetes mellitus tienen un riesgo mayor de desarrollar demencia. La baja escolaridad y otras comorbilidades altamente prevalentes en la población mexicana contribuyen a la asociación diabetes-demencia.

Palabras clave. Comorbilidad. Demencia. Depresión. Diabetes mellitus. Factores de riesgo. Hipertensión.

Introducción

La diabetes mellitus tipo 2 (DM2) es una de las enfermedades con mayor prevalencia en México, una de las principales causas de discapacidad y una de las primeras razones por las que muere la población adulta mayor [1]. El incremento en la esperanza de vida, unido a factores genéticos y a una mayor exposición a factores de riesgo relacionados con cambios en el estilo de vida (sedentarismo, obesidad, cambios nutricionales y estrés), son algunas de las explicaciones que se han dado al incremento de la morbilidad y mortalidad por DM2 en México, evidentes principalmente a partir de los años sesenta [2].

La DM2 se ha asociado con un mayor riesgo de deterioro cognitivo y de demencia, otra de las condiciones que aparece con la edad y que emerge como un problema de salud pública en México [3]. Algunos estudios epidemiológicos prospectivos han comunicado un incremento en el riesgo de demencia desde 1,5 hasta casi 3 veces cuando se compara con sujetos no diabéticos [4-7]. En un estudio de tipo transversal realizado en población mexicana, se encontró que los sujetos con diabetes tenían una ma-

yor probabilidad (*odds ratio* = 2,42; intervalo de confianza del 95%, IC 95% = 1,54-3,80) de presentar demencia [8].

La DM2 es un trastorno metabólico complejo que se asocia con otros factores de riesgo para demencia, como la edad, hipertensión, hipercolesterolemia, obesidad y depresión [9-12]. Estos factores, unidos a otros de tipo sociodemográfico y genético, pueden ser determinantes importantes del incremento en el riesgo de demencia con la diabetes.

No se cuenta en la actualidad con un estudio epidemiológico prospectivo que permita evaluar el impacto de la diabetes en la probabilidad de demencia de la población mexicana.

Pacientes y métodos

El Estudio Nacional de Salud y Envejecimiento en México (ENASEM) es un estudio prospectivo tipo panel realizado en sujetos mexicanos nacidos antes de 1951 y en sus parejas. Fue realizado por el Centro de Estudios de Población de la Universidad de Pensilvania, el Centro de Investigaciones de Población

Departamento de Estudios de Población; Colegio de la Frontera Norte (S. Mejía-Arango). Hospital General de Tijuana (C. Zúñiga-Gil). Tijuana, Baja California, México.

Correspondencia:

Dra. Silvia Mejía Arango. Colegio de la Frontera Norte. Carretera Escénica Tijuana-Ensenada, km 18,5. San Antonio del Mar, 22560. Tijuana, Baja California, México.

E-mail:

smejia@colef.mx

Financiación:

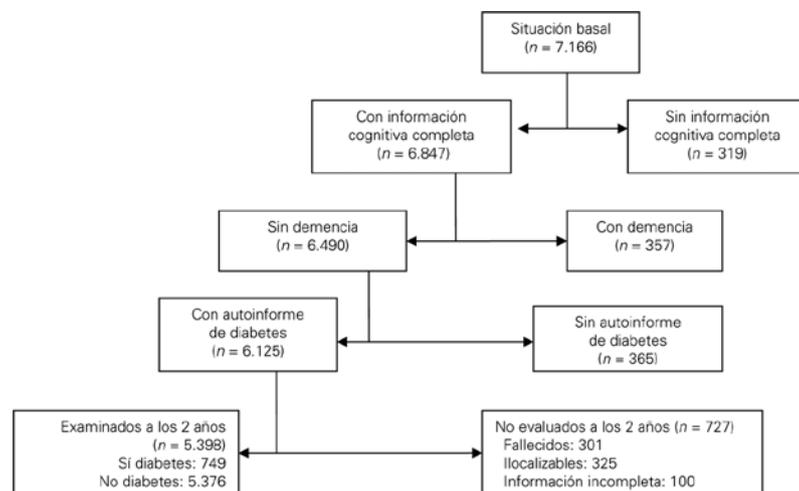
Institutos Nacionales de Salud de Estados Unidos (proyecto 2-P30-Ag-012836-16).

Acceptado tras revisión externa: 13.05.11.

Cómo citar este artículo:

Mejía-Arango S, Zúñiga-Gil C. Diabetes mellitus como factor de riesgo de demencia en la población adulta mayor mexicana. Rev Neurol 2011; 53: 397-405.

© 2011 Revista de Neurología

Figura. Diagrama de flujo del proceso de selección de la muestra.

de la Universidad de Maryland, y el Centro de Demografía y Ecología de la Universidad de Wisconsin [13]. El Instituto Nacional de Estadística, Geografía e Informática (INEGI) de México realizó el trabajo de campo. En el estudio se recoge información relacionada con diversos aspectos, como: dinámica de la salud, estructura familiar, transferencias intergeneracionales, comportamientos migratorios y diferencias socioeconómicas según ingresos y posesión de bienes. Es representativo del componente no institucionalizado de la población mayor de 50 años en el año 2000. La recogida de los datos concluyó en el verano de 2001, y en 2003 se realizó una segunda vuelta del estudio. En 2001 participaron 15.230 sujetos, los cuales representan, según datos ponderados, a 13 millones de mexicanos. Los factores de ponderación se definieron de acuerdo con cuatro criterios: por hogar; por sujeto de 50 años o más, con pareja de 50 años o más en el mismo hogar; por sujeto de 50 años o más, sin pareja; y por sujetos menores de 50 años, con pareja de 50 años o más en el mismo hogar. Para todos los sujetos que participaron en el estudio se obtuvo el consentimiento informado de acuerdo con lo que establecen los principios éticos para las investigaciones médicas en seres humanos de la Declaración de Helsinki.

Selección de la muestra

El diagrama de flujo sobre los pasos que se siguieron para seleccionar la muestra se presenta en la figura.

Instrumentos

La sección cognitiva del ENASEM incluye un cuestionario directo para los adultos mayores seleccionados y un cuestionario indirecto para ser respondido por un informante cuando el adulto mayor seleccionado presenta limitaciones sensoriales, motrices o de lenguaje que impiden la respuesta del cuestionario directo. El cuestionario directo empleado en el estudio fue el examen cognitivo transcultural (CCCE) [14]. Fue seleccionado por sus atributos transculturales, ya que sus respuestas no están influenciadas por la escolaridad, el lenguaje y la cultura. Se determinó la validez concurrente del cuestionario con respecto a otros instrumentos utilizados comúnmente, y se evaluó la especificidad (94%) y sensibilidad (99%) para la detección de sujetos con demencia. El cuestionario está compuesto por cinco pruebas: aprendizaje de palabras, recuerdo libre de las palabras, copia de figuras abstractas, recuerdo de figuras y detección visual. Del estudio de validación en pacientes con demencia se estableció un punto de corte de dos o más pruebas falladas [15].

Como instrumento indirecto se aplicó el cuestionario sobre declive cognitivo en el anciano (IQCODE, por sus siglas en inglés) [16]. Se compone de 16 preguntas sobre el desempeño cognitivo del anciano, que debe responder el familiar comparándolo con el desempeño que tenía dos años antes. Se aplica una escala tipo Likert de 5 puntos, desde 1 ('ha mejorado mucho') hasta 5 ('ha empeorado mucho'). Varios puntos de corte se han propuesto para la exploración de pacientes con demencia, pero en estudios poblacionales el más aceptado es 3,4 con valores de sensibilidad del 89% y de especificidad del 94% [16].

El apartado sobre funcionalidad del ENASEM contiene preguntas sobre el desempeño del adulto mayor en las actividades de la vida diaria. Se interrogó sobre la dificultad para realizar actividades básicas de la vida diaria, como son continencia urinaria, vestido, desplazamiento, baño (ducha), uso del sanitario y alimentación. A partir de ellas se construyó el índice de Katz [17]. Se consideró que el entrevistado era dependiente cuando necesitaba ayuda para realizar una o más actividades básicas de la vida diaria. Igualmente, se interrogó sobre la dificultad y la necesidad de ayuda para realizar cuatro actividades instrumentales de la vida diaria, como: manejar dinero, hacer compras solo, preparar una comida y administrar sus medicamentos. Se consideró la dependencia en actividades instrumentales de la vida diaria si el entrevistado necesitaba ayuda en dos o más actividades.

Diagnóstico de demencia

Para clasificar a los sujetos con demencia se determinó que los participantes en el ENASEM debían cumplir dos criterios: alteración cognitiva y dependencia funcional. Todos los sujetos evaluados directamente con dos o más pruebas falladas en el CCCE y los evaluados de manera indirecta con puntuaciones $\leq 3,4$ en el IQCODE se clasificaron con alteración cognitiva. De este grupo se seleccionaron todos los sujetos con alteración funcional según hubieran necesitado ayuda en una o más de las actividades básicas o dos o más de las actividades instrumentales.

Diagnóstico de diabetes

La presencia de diabetes se definió considerando la respuesta de los encuestados a la pregunta: ¿un médico le ha dicho alguna vez que tiene diabetes? Se excluyeron 196 sujetos que no respondieron a la pregunta y 198 que dieron una respuesta contradictoria entre las dos encuestas, es decir, quienes respondieron tener diabetes al inicio y que, en la segunda encuesta, respondieron negativamente. En la encuesta también se les preguntaba si se les había realizado una prueba para detección de la diabetes y si tomaban tratamiento. Con el fin de hacer aún más preciso el diagnóstico de diabetes en el estudio, también se excluyeron del análisis 28 sujetos que respondieron tener diabetes, pero no se habían realizado una prueba de detección y, además, no estaban en tratamiento. Finalmente, el 98% de los sujetos diabéticos incluidos en el estudio se había realizado la prueba para detección de la diabetes, el 100% seguía alguna forma de tratamiento (incluyendo la dieta), y el 97% se realizaba al menos una vez al año una prueba de niveles de azúcar.

Covariables

Se consideraron algunas covariables que podían actuar como factores de confusión de la relación entre diabetes y demencia: sexo, edad (60-69, 70-79 y ≥ 80 años), años de estudio (0, 1-6, ≥ 7) y la presencia de otras comorbilidades: hipertensión, enfermedad cardíaca, enfermedad pulmonar y patologías cerebrovasculares, para lo cual se tomó la respuesta del anciano confirmada por el familiar a la pregunta: ¿un médico le ha dicho alguna vez que tiene...?. Se excluyeron los casos contradictorios (haber respondido sí al inicio y no en el seguimiento). La presencia de depresión se determinó por la puntuación en la escala de depresión incluida en el ENASEM, validada en sujetos adultos mayores mexicanos [18].

Análisis estadístico

Se compararon las medias y proporciones de las características basales entre diabéticos y no diabéticos. Las diferencias ajustadas por sexo y edad se calcularon mediante el análisis de regresión logística. El riesgo relativo ajustado se estimó mediante el modelo de regresión de Cox. La variable 'tiempo para la aparición de la demencia' se definió como el punto medio entre la fecha (día/mes/año) de la primera entrevista y la fecha del diagnóstico, que correspondió a la segunda entrevista. El tiempo se definió en meses. Las variables que demostraron ser factores de confusión en el análisis univariado se incluyeron en el modelo de regresión con el fin de ajustar el riesgo relativo. La coexistencia de diferentes comorbilidades se consideró analizando el riesgo de demencia para cinco grupos: sujetos con diabetes únicamente, sujetos con diabetes más obesidad, sujetos con diabetes más hipertensión, sujetos con las tres condiciones anteriores, y sujetos con diabetes más depresión. Cada uno de estos grupos se comparó con el grupo de sujetos que no presentaban alguna de las comorbilidades estudiadas.

Resultados

Al inicio del estudio, 749 (13,8%) de 5.398 sujetos padecían diabetes, de los cuales 63 (8,4%) no tomaban ninguna medicación, 587 (78,4%) tomaban medicamentos orales y 99 (13,2%) recibían tratamiento con insulina. La prevalencia de diabetes fue mayor en las mujeres y disminuía con la edad. El número de años de estudio promedio no fue diferente entre diabéticos y no diabéticos. Aproximadamente el 25% de ambos grupos era analfabeto. Una mayor proporción de los diabéticos vivía en áreas urbanas y, aunque no es significativa, se observó una tendencia en este grupo a considerar su situación económica de regular a mala. La obesidad (índice de masa corporal ≥ 30) también fue mayor entre los diabéticos, sin alcanzar el nivel de significación. Al inicio de estudio, los sujetos diabéticos presentaron menor tabaquismo e ingesta de alcohol que los no diabéticos. Al analizar los antecedentes de otras comorbilidades, se encontró que un porcentaje importante de los diabéticos, comparados con los no diabéticos, presentaron historia de hipertensión y de depresión. Específicamente, se encontró que en el grupo de diabéticos, el 28,3% tenía hipertensión, el 10,4% tenía depresión, y el 16,4% tenía hipertensión y depresión. En las demás comorbilidades (enfermedades cardíacas, pulmonares y vasculocere-

Tabla I. Características basales de los sujetos con y sin diabetes.

| | Diabetes (n = 749) | Sin diabetes (n = 4.649) | Diferencia ajustada (IC 95%) | p ^a |
|--|-----------------------|-----------------------------|---------------------------------|----------------|
| Sexo (femenino) | 61,0% | 52,7% | 1,39 (1,18-1,63) | 0,0001 |
| Edad media (años) | 67,9 ± 6,2 | 68,6 ± 7,0 | 0,98 (0,97-0,99) | 0,004 |
| Educación media (años) | 3,6 ± 3,7 | 3,6 ± 3,9 | 0,99 (0,97-1,01) | 0,90 |
| Lugar de residencia (urbano) | 72,5% | 63,2% | 1,50 (1,26-1,78) | 0,0001 |
| Situación económica (regular-mala) | 83,0% | 81,0% | 1,15 (0,93-1,42) | 0,18 |
| Índice de masa corporal ≥ 30 | 23,6% | 20,0% | 1,17 (0,94-1,45) | 0,14 |
| Fuma actualmente | 10,4% | 15,8% | 0,66 (0,51-0,85) | 0,002 |
| Toma alcohol actualmente | 20,7% | 28,4% | 0,69 (0,57-0,84) | 0,0001 |
| Historia de hipertensión | 50,9% | 30,5% | 2,27 (1,91- 2,69) | 0,0001 |
| Historia de enfermedad cardíaca | 1,3% | 0,9% | 1,53 (0,73-3,18) | 0,25 |
| Historia de enfermedad pulmonar | 2,5% | 2,7% | 0,94 (0,57-1,56) | 0,83 |
| Historia de enfermedad cerebrovascular | 0,4% | 0,5% | 0,97 (0,28-3,28) | 0,96 |
| Historia de depresión | 47,4% | 37,8% | 1,43 (1,21-1,68) | 0,0001 |

IC 95%: intervalo de confianza del 95%. ^a Ajustado por edad y sexo.

brales), no se encontró una asociación significativa (Tabla I).

Después de un período de $2,02 \pm 0,26$ años (rango: 1-3 años), 306 sujetos evolucionaron hacia un estado de demencia. Estos sujetos se caracterizaron por tener más edad ($74,2 \pm 8,3$ frente a $68,2 \pm 6,6$ años; $p < 0,0001$), un mayor porcentaje de mujeres (60,1 frente a 53,5%; $p < 0,03$) y menor escolaridad ($2,6 \pm 3,2$ frente a $3,7 \pm 3,9$ años; $p < 0,0001$) que los sujetos sin demencia. Respecto a la prevalencia de diabetes, se vio que el 22,5% de los sujetos con demencia presentó antecedentes de diabetes, mientras que en los que no tenían demencia, este porcentaje fue del 13,4%.

Según se aprecia en la tabla II, los diabéticos presentaron el doble de riesgo de tener demencia que los sujetos no diabéticos. Este riesgo fue mayor en los hombres que en las mujeres. La edad modificó el riesgo de demencia en los pacientes diabéticos, incrementándolo principalmente en los sujetos mayores de 80 años. El efecto de la escolaridad fue evidente en los sujetos diabéticos que no asistieron a la escuela y en los que asistieron entre uno y seis

años, quienes presentaron un riesgo significativo, mientras que en aquellos con siete o más años de estudios sólo se observó una mayor tendencia que no alcanzó significación estadística. Algunas características de los individuos con mayor escolaridad (≥ 7 años) fueron haber notificado que su diabetes estaba bajo control en el 100% de los casos, el 80% no tenía hipertensión, ninguno era obeso y ninguno recibía insulina como tratamiento.

El riesgo de demencia también se vio modificado por el tipo de tratamiento que recibían los sujetos al inicio del estudio. En los diabéticos que no tomaban tratamiento médico, el riesgo de demencia no fue significativo (riesgo relativo, RR = 1,35; IC 95% = 0,57-4,17), mientras que en el grupo que tomaba medicación oral (RR = 2,1; IC 95% = 1,53-2,79) y en el que recibía insulina (RR = 2,83; IC 95% = 1,58-5,06), el riesgo se duplicó y triplicó, respectivamente. De acuerdo con el desempeño en las pruebas aplicadas a los dos años, se pudieron diferenciar tres tipos de perfiles cognitivos: el 75,2% tenía un perfil cognitivo principalmente de tipo amnésico (fallos en las pruebas de memoria), el 17,6% de tipo no amnésico

(fallos en las pruebas prácticas y de atención), y el 7,2% presentó fallos en todas las pruebas. Se encontró que la diabetes incrementó el riesgo de los perfiles amnésico y no amnésico de forma significativa, aunque el riesgo fue mayor para el perfil no amnésico (RR = 2,93; IC 95% = 1,66-5,18) que para el amnésico (RR = 1,75; IC 95% = 1,29-2,36).

En la tabla III puede observarse el RR de demencia considerando la coexistencia de otras comorbilidades. El RR de demencia en los sujetos con diabetes sólo fue levemente menor al riesgo de diabetes más hipertensión, mientras que el riesgo de diabetes más obesidad fue el menor. Al considerar la coexistencia de las tres comorbilidades, se encontró un aumento poco importante en el RR. Sin embargo, la coexistencia de diabetes más depresión sí incrementó el RR de demencia casi cuatro veces.

Discusión

En este estudio prospectivo sobre salud del adulto mayor realizado en población mexicana, se encontró que las personas con historia de DM2 tenían el doble de riesgo de desarrollar demencia durante un período de dos años que los sujetos sin diabetes. Este resultado es comparable al de otros estudios poblacionales realizados con sujetos diabéticos libres de demencia durante la medición de la línea de base y en quienes se diagnosticó la demencia después de un período de seguimiento. El RR de demencia comunicado por estas investigaciones varía dentro de un rango de 1,5 a 2,6 en función de variables como la edad de los sujetos, el tiempo de duración de la diabetes, y otras variables metodológicas relacionadas con la medición de la diabetes y del estado cognoscitivo. El estudio de Honolulu-Asia [4] y el proyecto Kungsholmen [5] notificaron un RR de 1,5 (IC 95% = 1,01-2,21 y 1,00-2,10, respectivamente). Otro realizado previamente, como el estudio de Rotterdam [6], comunicó un RR de 1,9 (IC 95% = 1,20-2,80), y el estudio del grupo de Rochester [19] encontró que las personas con diabetes tenían 1,7 veces (IC 95% = 1,55-3,31) más riesgo de demencia que aquellas sin diabetes.

Aunque existen resultados consistentes en cuanto al riesgo de demencia en pacientes con DM2, la mayor parte de los estudios prospectivos que describen esta relación muestran un incremento particularmente relacionado con el riesgo de demencia vascular [20,21], lo que se ha explicado por la asociación entre la diabetes y las alteraciones metabólicas y hemodinámicas que causan lesiones macro y microvasculares, alterando el flujo sanguíneo cere-

Tabla II. Riesgo relativo de demencia en sujetos con diabetes según características de sexo, edad y escolaridad.

| | | RR (IC 95%) |
|--------------------|------------|------------------|
| Total | | 2,08 (1,59-2,73) |
| Sexo | Femenino | 1,98 (1,08-1,11) |
| | Masculino | 2,25 (1,46-3,49) |
| Edad | 60-69 años | 1,91 (1,19-3,08) |
| | 70-79 años | 1,79 (1,16-2,75) |
| | ≥ 80 años | 2,44 (1,46-4,08) |
| Escolaridad | 0 años | 1,99 (1,29-3,07) |
| | 1-6 años | 2,29 (1,59-3,31) |
| | ≥ 7 años | 1,16 (0,33-3,99) |

IC 95%: intervalo de confianza del 95%; RR: riesgo relativo.

Tabla III. Riesgo relativo para demencia en los grupos según la coexistencia con otras comorbilidades.

| | RR (IC 95%) ^a |
|--|--------------------------|
| Diabetes únicamente | 2,71 (1,73-4,24) |
| Diabetes más obesidad | 2,00 (1,00-3,98) |
| Diabetes más hipertensión | 2,75 (1,86-4,07) |
| Diabetes más obesidad más hipertensión | 2,80 (1,09-7,21) |
| Diabetes más depresión | 3,78 (2,37-6,04) |

Los sujetos sin alguna de las comorbilidades (diabetes, obesidad, hipertensión y depresión) sirvieron como grupo de referencia. IC 95%: intervalo de confianza del 95%; RR: riesgo relativo. ^aAjustado por sexo, edad y escolaridad.

bral y la reactividad vascular. Estos cambios patológicos pueden causar hipoxia e isquemia. En menor medida, otros estudios han encontrado una relación entre la diabetes y el riesgo de enfermedad de Alzheimer (EA) [6,19,22]. El aumento en el riesgo de desarrollar EA en diabéticos se da independientemente de complicaciones vasculares, lo que sugiere un mecanismo no vascular implícito en este proceso. Uno de los mecanismos señalado como responsable es la alteración en la sensibilidad a la insulina. Se sabe que en la DM2 existe una resistencia a la

insulina, que lleva a que los mecanismos moleculares activados por ésta, que previenen la apoptosis y otros desajustes en la citoarquitectura de la neurona, se encuentren disminuidos o ausentes. Investigadores de la Clínica Mayo [23] hallaron que el 80% de los pacientes con EA tenía DM2, y en su cerebro encontraron una mayor acumulación de proteína β -amiloide y mayor densidad de placas neuríticas.

Una de las limitaciones importantes del presente estudio que impide su comparación con hallazgos más específicos de otros estudios se refiere a la ausencia de información necesaria para el diagnóstico de los subtipos de demencia. En el Estudio Nacional de Salud y Envejecimiento no se aplicó un instrumento de evaluación cognitiva que permitiera el diagnóstico específico del tipo de demencia. Sin embargo, la presencia de dos perfiles cognitivos, amnésico y no amnésico, en los sujetos con demencia del presente estudio permite una aproximación al tipo de ésta, ya que los pacientes con EA presentan una mayor alteración en pruebas de memoria episódica, mientras que los pacientes con demencia vascular presentan más fallos en la atención, función ejecutiva y habilidades visuoespaciales [24]. El resultado de un RR significativo para ambos subtipos de perfil en los sujetos con demencia de nuestra investigación, un poco mayor para el subtipo no amnésico, estaría señalando que la diabetes mellitus en la población adulta mayor mexicana constituye un factor de riesgo para ambos tipos de demencia y, en especial, para la demencia de tipo vascular, tal como señalan algunos estudios de población [4,5,25].

Sobre el papel de las variables sociodemográficas en la relación diabetes-demencia, se encontró que tanto los hombres como las mujeres tenían un mayor riesgo de demencia que sus contrapartes sin diabetes. En los hombres, el riesgo fue mayor que en las mujeres, aunque dicha diferencia no alcanzó significancia estadística. Algunos estudios, como el de Rotterdam, no describen cambios significativos en el riesgo entre hombres y mujeres [6]; en cambio, otros, como el de Rochester [19], señalan que el riesgo de EA en los hombres no resulta significativo, mientras que en las mujeres sí lo es. La diferencia entre hombres y mujeres del presente estudio puede deberse a una mayor presencia de factores vasculares en los hombres [26], que de manera indirecta se estaría estimando a través del subtipo de perfil cognitivo. Sin embargo, no se observaron diferencias en el riesgo de tener un perfil no amnésico entre hombres y mujeres.

Según nuestros resultados, el riesgo asociado con la diabetes no depende de la edad. Este resultado coincide con lo notificado por otras investigaciones

de tipo prospectivo en comunidad [6,27]. El efecto de la escolaridad sobre el riesgo de demencia fue evidente en los sujetos que no habían asistido a la escuela y en los que habían ido entre uno y seis años, mientras que en aquéllos que cursaron siete años o más, el riesgo no alcanzó significación estadística (RR = 1,11; IC 95% = 0,32-3,82). Este resultado puede ser un indicador de que el riesgo de demencia asociado con la diabetes no se evidencia en los individuos con alta escolaridad, o, planteado de otra forma, que la mayor escolaridad representa un factor de protección para el riesgo de demencia en pacientes diabéticos. En parte, esto podría deberse al fenómeno de neuroprotección que se ha descrito en otros estudios [28], pero, además, a que el grupo con alta escolaridad de nuestra investigación tendría una menor probabilidad de conductas de riesgo o de un mejor estado de salud asociado a la mayor información y cultura de prevención que pueden favorecer la atención y el control de enfermedades. La baja escolaridad se asocia con desigualdades en salud que median la presencia de conductas de riesgo para algunas enfermedades [27]. En este estudio, los sujetos que no asistieron a la escuela o los que tuvieron baja escolaridad presentaron características sugerentes de menor autocuidado y peor estado de salud. Es necesario profundizar en el análisis de la relación entre escolaridad y riesgo de demencia en pacientes diabéticos, ya que los datos presentados no permiten explicarla de manera completa.

La depresión fue otra de las comorbilidades más frecuentes en los sujetos con diabetes, una condición que también se asocia con la presencia de deterioro cognitivo. La coexistencia de la diabetes y la depresión representó el mayor RR para demencia en el presente estudio. Al comparar con los sujetos que no tenían ninguna de estas dos comorbilidades y tampoco tenían antecedentes de hipertensión y de obesidad, la coexistencia de diabetes y depresión incrementó el riesgo cuatro veces. Factores como la obesidad, la falta de actividad física, los malos hábitos de autocuidado, la hipercolesterolemia, los efectos inflamatorios y, en general, el desequilibrio glucometabólico presentes en la diabetes se han considerado posibles mecanismos que median dicha relación [29,30].

Por otra parte, la depresión se ha relacionado con el desarrollo de la demencia de tres formas. La depresión como consecuencia o reacción secundaria de la demencia, como parte de su fase prodrómica o una manifestación de la demencia, y finalmente, como un factor de riesgo para demencia [31]. Uno de los mecanismos que se ha usado para explicar la relación entre demencia y depresión ha sido la pre-

sencia de procesos inflamatorios comunes a la EA, la demencia vascular y la depresión [32]. En el presente estudio no se encontró que los sujetos en los que coexistían la diabetes y la depresión presentaran mayores conductas de riesgo, como obesidad, tabaquismo, sedentarismo o bajo control de la diabetes. Al ajustar por estos factores, ninguno de ellos constituyó una covariable significativa, lo que sugiere que no desempeñan un papel importante en el riesgo de demencia de los pacientes diabéticos con depresión. Tampoco es posible concluir que la depresión haya sido una reacción secundaria a la demencia porque, al inicio del estudio, todos los sujetos no presentaban evidencia de demencia. Los resultados que encontramos concuerdan con los hallados en un estudio prospectivo durante cinco años en 3.837 pacientes diabéticos con depresión y sin depresión, donde los sujetos con depresión tenían el triple de riesgo de tener demencia que los pacientes sólo con diabetes [32]. Finalmente, se ha visto que los pacientes con depresión y diabetes tienen el doble de probabilidades de tener tres o más factores de riesgo cardiovasculares comparados con los diabéticos sin depresión. Un mayor número de factores de riesgo cardiovascular se asocian con mayor riesgo de demencia vascular y de EA. Las complicaciones vasculares asociadas con la depresión y la diabetes pueden producir un riesgo aditivo de demencia vascular y de EA.

Deben considerarse algunas limitaciones metodológicas de nuestro estudio en el momento de interpretar los resultados. En primer lugar, se encuentran todos los aspectos metodológicos implícitos en el proceso de detección de los sujetos. Al ser un estudio de la población adulta mayor de 60 años no institucionalizada, se considera que el ENASEM tiene un sesgo de selección por no considerar la población adulta mayor institucionalizada. Sin embargo, la proporción de los adultos mayores que se encuentran institucionalizados en México es muy baja. De acuerdo con el censo de población [33], menos del 0,5% de la población de México vive en residencias colectivas (cárceles, conventos, cuarteles militares, asilos, orfanatos, etc.). Por ello, el ENASEM se considera representativo de la población total. Por otra parte, la permanencia de los sujetos en el seguimiento podría estar afectada por un sesgo de selección relacionado con la ausencia de diabetes. En el presente estudio, se encontró que la proporción de sujetos que no fueron evaluados durante el seguimiento por las diferentes razones mencionadas (Figura) tuvo una mayor representación entre los diabéticos (fallecidos: 20%; ilocalizables: 16%; información incompleta: 13%), lo que excluye el efecto de la diabetes en su permanencia dentro del estudio. Con res-

pecto a posibles sesgos de información, debemos mencionar que los procedimientos de medición empleados en ENASEM no son los que comúnmente se emplean en otras investigaciones para clasificar a los sujetos con demencia, lo que puede limitar la comparación de los resultados. Particularmente, el CCCE, usado para evaluar el estado cognitivo del paciente, tiene limitaciones al no considerar la evaluación de habilidades como la función ejecutiva, que permitiría una clasificación de los subtipos de demencia, y evaluar el papel específico que tienen los diferentes factores de riesgo en demencias como la de origen vascular y la EA [34]. Sin embargo, los valores de sensibilidad y especificidad del instrumento señalan una adecuada capacidad para clasificar a los sujetos con demencia y, por tanto, una baja probabilidad de que se haya dado un sesgo de información. En este mismo sentido, el uso de la autonotificación como medida de la presencia de diabetes y de otras comorbilidades plantea el interrogante sobre la fiabilidad de este tipo de medición. Aunque se ha encontrado que la autonotificación es un buen predictor de mortalidad y de la utilización de servicios de salud [35], la posibilidad de cometer errores en la clasificación de los sujetos al usar la autonotificación está presente. Sin embargo, por ser un estudio en población abierta, el contacto con los participantes en ENASEM es más limitado que en un estudio clínico y, al igual que en otras encuestas, la presencia de un informante se utiliza con el fin de validar la información proporcionada por el sujeto participante. Asimismo, para disminuir aún más la probabilidad de error, se aplicó un filtro al seleccionar a los participantes de la base de datos, consistente en excluir a los sujetos que, habiendo respondido afirmativamente a la autonotificación de las comorbilidades al inicio del estudio, hubieran respondido negativamente en el seguimiento.

Finalmente, la falta de medidas específicas, tanto biológicas como de imagen cerebral, que han demostrado ser importantes predictores del riesgo de demencia [36] –como la presencia de diferentes alelos de la proteína ApoE, cuyas variaciones se han descrito en la población mexicana [37]–, constituye una limitación para la interpretación de los resultados.

A pesar de ello, nuestros resultados subrayan la importancia de la diabetes en el riesgo de demencia que tienen los sujetos mexicanos mayores de 60 años. Esto cobra relevancia si se tiene en cuenta el aumento en el número de años de vida que actualmente tiene la población diabética fruto de los cambios provocados por la transición epidemiológica [1]. A la edad, considerado el mayor factor de riesgo para demencia [7], se añaden la diabetes y otras

comorbilidades cada vez más frecuentes con la edad, como la depresión. Dichos hallazgos tienen implicaciones importantes para el diseño de políticas de salud que consideren la identificación de los individuos en riesgo y el establecimiento de medidas de intervención no sólo para la diabetes, sino también para la depresión en el adulto mayor.

Bibliografía

- Mendoza VM. Aspectos psicosociales de las enfermedades crónicas en la vejez. In Salgado N, Wong R, eds. *Envejeciendo en la pobreza*. México: Instituto Nacional de Salud Pública; 2003. p. 57-80.
- Vázquez JL, Panduro A. Diabetes mellitus tipo 2: un problema epidemiológico y de emergencia en México. *Investigación en Salud* 2001; 3: 18-26.
- Gutiérrez-Robledo LM. Aging in developing countries. In Pathy J, Sinclair A, Morley JE, eds. *Principles of geriatric medicine*. 4 ed. West Sussex, UK: John Wiley & Sons; 2006. p. 1953-64.
- Peila R, Rodríguez BL, Launer LJ. Type 2 diabetes, ApoE gene and the risk for dementia and related pathologies. The Honolulu-Asia aging study. *Diabetes* 2002; 51: 1256-62.
- Xu WL, Qiu CX, Wahlin A, Winblad B, Fratiglioni L. Diabetes mellitus and risk of dementia in the Kungsholmen project. A 6-year follow-up study. *Neurology* 2004; 63: 1181-6.
- Ott A, Stolk RP, Van Harskamp F, Pols HAP, Hofman A, Breteler MMB. Diabetes mellitus and the risk of dementia. The Rotterdam Study. *Neurology* 1999; 53: 1937-42.
- Akomolafe A, Beiser A, Meigs JB, Au R, Green RC, Farrer LA, et al. Diabetes mellitus and risk of developing Alzheimer disease. Results from the Framingham Study. *Arch Neurol* 2006; 63: 1551-5.
- Mejía-Arango S, Miguel-Jaimes A, Villa A, Ruiz-Arregui L, Gutiérrez-Robledo LM. Deterioro cognoscitivo y factores asociados en adultos mayores en México. *Salud Pública de México* 2007; 49: 475-81.
- Manschot SM, Biessels GJ, De Valk H, Algra A, Rutten GEHM, Van der Grond J, et al. Metabolic and vascular determinants of impaired cognitive performance and abnormalities on brain magnetic resonance imaging in patients with type 2 diabetes. *Diabetologia* 2007; 50: 2388-97.
- Bruce DG, Davis WA, Casey GP, Starkstein SE, Clarnette RM, Almeida OP, et al. Predictors of cognitive decline in older individuals with diabetes. *Diabetes Care* 2008; 11: 2103-7.
- Strachan MWJ, Reynolds RM, Frier BM, Mitchell RJ, Price JE. The relationship between type 2 diabetes and dementia. *Br Med Bull* 2008; 88: 131-46.
- Katon WJ, Lin EH, Williams LH, Ciechanowski P, Heckbert SR, Ludman E, et al. Comorbid depression is associated with an increased risk of dementia diagnosis in patients with diabetes: a prospective cohort study. *J Gen Intern Med* 2010; 25: 423-9.
- Palloni A, Soldo B, Wong R. Health status in a national sample of elderly Mexicans. Gerontological Society of America Conference. Boston, USA; November 2002.
- Glosser G, Wolfe N, Albert ML, Lavine L, Steele JC, Calne DB, et al. Cross-cultural cognitive examination: validation of a dementia screening instrument for neuroepidemiological research. *J Am Geriatr Soc* 1993; 41: 931-9.
- Mejía S, Gutiérrez LM. Prevalence and incidence rates of dementia and cognitive impairment no dementia in the Mexican population: data from the Mexican Health and Aging Study. *J Aging Health* [in press].
- Jorm AF. The Informant Questionnaire on Cognitive Decline in the Elderly (IQCODE): a review. *Int Psychogeriatr* 2004; 16: 275-93.
- Katz S, Branch LG, Branson MH, Papsidero JA, Beck JC, Greer DS. Active life expectancy. *N Engl J Med* 1983; 309: 1218-24.
- Aguilar-Navarro SA, Fuentes-Cantú A, Ávila-Funes JA, García-Mayo EJ. Validez y confiabilidad del cuestionario del ENASEM para la depresión en adultos mayores. *Salud Pública de México* 2007; 49: 256-62.
- Leibson CL, Rocca WA, Hanson VA, Cha R, Kokmen E, O'Brien PC, et al. Risk of dementia among persons with diabetes mellitus: a population-based cohort study. *Am J Epidemiol* 1997; 145: 301-8.
- MacKnight C, Rockwood K, Awalt E, McDowell I. Diabetes mellitus and the risk of dementia, Alzheimer's disease and vascular cognitive impairment in the Canadian Study of Health and Aging. *Dement Geriatr Cogn Disord* 2002; 14: 77-83.
- Hassing LB, Johansson B, Nilsson SE, Berg S, Pedersen NL, Gatz M, et al. Diabetes mellitus is a risk factor for vascular dementia, but not for Alzheimer's disease: a population-based study of the oldest old. *Int Psychogeriatr* 2002; 14: 239-48.
- Arvanitakis Z, Wilson RS, Bienias JL, Evans DA, Bennet DA. Diabetes mellitus and risk of Alzheimer disease and decline in cognitive function. *Arch Neurol* 2004; 61: 661-6.
- Janson J, Laedtke T, Parisi JE, O'Brien P, Petersen RC, Butler PC. Increased risk of type 2 diabetes in Alzheimer disease. *Diabetes* 2004; 53: 474-81.
- Graham NL, Emery T, Hodges JR. Distinctive cognitive profile in Alzheimer's diseases and subcortical vascular dementia. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2005; 75: 61-71.
- Kloppenburg RP, Van den Berg E, Kappelle LJ, Biessels GJ. Diabetes and other vascular risk factors for dementia: which factor matters most? A systematic review. *Eur J Pharmacol* 2008; 585: 97-108.
- Ostchega Y, Dillon CF, Hughes JP, Carroll M, Yoon S. Trends in hypertension prevalence, awareness, treatment, and control in older US adults: data from the National Health and Nutrition Examination Survey 1988 to 2004. *J Am Geriatr Soc* 2007; 55: 1056-106.
- Nagel G, Peter R, Braig S, Hermann S, Rohrmann S, Linseisen J. The impact of education on risk factors and the occurrence of multimorbidity in the EPIC-Heidelberg cohort. *BMC Public Health* 2008; 8: 384.
- Caamaño-Isorna F, Corral M, Montes-Martínez A, Takkouche B. Education and dementia: a meta-analytic study. *Neuro-epidemiology* 2006; 26: 226-32.
- Wilson RS, Hoganson GM, Rajan KB, Barnes LL, Mendes de Leon CF, Evans DA. Temporal course of depressive symptoms during the development of Alzheimer disease. *Neurology* 2010; 75: 21-6.
- Castillo-Quan JJ, Barrera-Buenfil DJ, Pérez-Osorio JM, Álvarez-Cervera FJ. Depresión y diabetes: de la epidemiología a la neurobiología. *Rev Neurol* 2010; 51: 347-59.
- Videbech P, Ravnkilde B. Hippocampal volume and depression: a meta-analysis of MRI studies. *Am J Psychiatry* 2004; 161: 1957-66.
- Owby RL, Crocco E, Acevedo A, John V, Loewenstein D. Depression and risk for Alzheimer disease. *Arch Gen Psychiatry* 2006; 63: 530-8.
- Instituto Nacional de Estadística, Geografía e Informática. Estados Unidos Mexicanos: XII censo general de población y vivienda. México: INEGI; 2000.
- Formiga F, Fort I, Robles MJ, Riu S, Rodríguez D, Sabartes O. Aspectos diferenciales de comorbilidad en pacientes ancianos con demencia tipo Alzheimer o con demencia vascular. *Rev Neurol* 2008; 46: 72-6.
- DeSalvo KB, Fan VS, McDonnell MB, Fihn SD. Predicting mortality and healthcare utilization with a single question. *Health Serv Res* 2005; 40: 1234-46.
- Kuller LH. Factores de riesgo de la demencia en el *Cardiovascular Health Study Cognition Study*. *Rev Neurol* 2003; 37: 122-6.
- Villalpando-Berumen JM, Mejía-Arango S, Aguilar-Salinas CA, Ordóñez-Sánchez MA, Gutiérrez-Robledo LM. APOE4, Alzheimer's disease and cognitive performance in the Mexican mestizo elderly. *J Am Geriatr Soc* 2008; 56: 677-82.

Diabetes mellitus as a risk factor for dementia in the Mexican elder population

Introduction. Diabetes and dementia are growing problems throughout the world and especially in developing countries.

Aim. To determine the risk of developing dementia in subjects with type 2 diabetes mellitus.

Patients and methods. Diabetic elders free of dementia from the Mexican Health and Aging study, a prospective community-based cohort research were followed after two years. Socio-demographic factors, comorbid conditions and type of diabetes treatment were analyzed in subjects who become demented.

Results. At baseline, 749 participants (13.8%) had diabetes mellitus. During the follow-up period (mean: 2.02 years; range: 1-3 years), 306 of 749 persons with diabetes mellitus developed dementia, yielding a relative risk (RR) of 2.08 (95% confidence interval, 95% CI = 1.59-2.73). The effect was strongest in persons aged 80 years or older with a RR of 2.44 (95% CI = 1.46-4.08), men had a greater relative risk than women (RR = 2.25; 95% CI = 1.46-3.49 vs. RR = 1.98; 95% CI = 1.08-1.11) and subjects with low education (< 7 years of schooling) had a significant RR while those with higher education didn't. Individuals treated with insulin were at highest risk of dementia (RR = 2.83; 95% CI = 1.58-5.06). Hypertension (RR = 2.75; 95% CI = 1.86-4.06) and depression (RR = 3.78; 95% CI = 2.37-6.04) were the two comorbidities which increased the risk of dementia.

Conclusions. Subjects with diabetes mellitus have an increased risk of developing dementia. Sociodemographic factors and other comorbidities highly prevalent in the Mexican population contribute to the diabetes-dementia association.

Key words. Cognition. Dementia. Depression. Diabetes mellitus. Hypertension. Risk.