



Deterioro cognitivo, Factores de riesgo y su relación con la diabetes

(Cognitive impairment: risk factor and relation with diabetes)

María Victoria Padilla Samaniego^{(1)*} <https://orcid.org/0000-0003-4565-7084>, mpadillas@unemi.edu.ec
Ana Cristina Espinoza Fajardo⁽³⁾ <https://orcid.org/0000-0002-3249-686X>, cristina.espinosa@ucuenca.edu.ec
Juan Sebastián Loza Chiriboga⁽⁴⁾ <https://orcid.org/0000-0003-0726-6138>, juan.lozac@espoch.edu.ec
Sisa del Rocío Puchaicela Namcela <https://orcid.org/0000-0001-6696-7319>, sis.puchaicela@espoch.edu.ec

(1) Grupo de Investigación en Nutrición, Dietética, Biotecnología y Análisis de Alimentos, Universidad Estatal de Milagro, Milagro-Ecuador.

(2) Carrera de Nutrición y Dietética, Facultad de Ciencias Médicas. Universidad de Cuenca, Cuenca-Ecuador.

(3) Hospital General de Riobamba, IESS, Chimborazo-Ecuador

(4) Hospital General de Latacunga, Cotopaxi-Ecuador

*Correspondencia: María Victoria Padilla Samaniego, carrera de Nutrición y Dietética, Facultad de Salud y Servicios Sociales, Universidad Estatal de Milagro, Milagro-Ecuador, Cda. Universitaria Km. 1.5 vía Km. 26, correo electrónico: mpadillas@unemi.edu.ec

Recibido el 6 -03- 2021 Aceptado el 29 -06- 2022

RESUMEN

Introducción: El deterioro cognitivo (DC) es la pérdida progresiva de las funciones psíquicas conforme avanza la edad en la que intervienen diferentes factores de riesgo como factores genéticos, factores bioquímicos, factores demográficos, ciertas enfermedades, uso de fármacos y estilos de vida. **Objetivo:** Describir el deterioro cognitivo, sus principales factores de riesgo y su relación con la diabetes. **Metodología:** El presente estudio es una revisión no sistemática (narrativa), se realizaron búsquedas de artículos científicos en las principales bases de datos (PubMed, Web of Science, Scielo y Science Direct) de los últimos 10 años. través, de operadores lógicos, AND entre palabras y OR entre sinónimos, los perfiles de búsqueda fueron: cognición-factores de riesgo, deterioro cognitivo- factores de riesgo-diabetes-deterioro cognitivo. Resultados: El DC se relaciona con los cambios propios del envejecimiento y la demencia, la función cognitiva disminuye con la edad y la diabetes mellitus (DM) puede acelerar esta tasa de deterioro cognitivo. Un control glucémico deficiente está fuertemente asociado con el desarrollo de disfunción cognitiva, por lo tanto, la diabetes es un factor de riesgo para el desarrollo de demencia tanto de etiología vascular como neurodegenerativa (Alzheimer). **Conclusión:** El deterioro mental es progresivo tanto a nivel cognitivo como producido por la diabetes, siendo influenciado por los factores genéticos, demográficos, fármacos, estilos de vida y la deficiencia de nutrientes.

Palabras clave: cognición, deterioro cognitivo, factores de riesgo, diabetes y deterioro cognitivo.

ABSTRACT

Introduction: Cognitive impairment (CD) is the progressive loss of psychic functions as age progresses in which different risk factors such as genetic factors, biochemical factors, demographic factors, certain diseases, use of drugs and lifestyles intervene. **Objective:** To describe cognitive impairment, its main risk factors and its relationship with diabetes. **Methodology:** The present study is a non-systematic review (narrative), scientific articles were searched in the main databases (PubMed, Web of Science, Scielo and Science Direct) of the last 10 years. Through logical operators, AND between words and OR between synonyms, the search profiles were: cognition-risk factors, cognitive impairment-risk factors-diabetes-cognitive impairment. **Results:** CD is related to the changes of aging and dementia, cognitive function decreases with age and diabetes mellitus (DM) can accelerate this rate of cognitive decline. Poor glycemic control is strongly associated with the development of cognitive dysfunction, therefore, diabetes is a risk factor for the development of dementia of both vascular and neurodegenerative aetiology (Alzheimer's). **Conclusion:** Mental deterioration is progressive both at a cognitive level and produced by diabetes, being influenced by genetic and demographic factors, drugs, lifestyles and nutrient deficiency.

Keywords: cognition, cognitive impairment, risk factors, diabetes and cognitive impairment

1. Introducción

El Deterioro Cognitivo Leve (DCL), se define como un estado intermedio entre el envejecimiento normal y el inicio precoz de la demencia, especialmente de tipo Alzheimer; se relaciona con el deterioro anormal de la memoria, sin interferir en las actividades diarias del paciente. (1) Básicamente el proceso de desarrollo cognitivo y las estructuras neurocognitivas dependen de múltiples interacciones, principalmente de factores ambientales, nivel socioeconómico y genéticos, que influyen directamente favoreciendo o limitando el desarrollo cognitivo. (2) El DCL depende además de la presencia de enfermedades como la obesidad, hipertensión arterial, diabetes, entre otros. (3)

Un estudio reciente de Prince "et al." (4) señala que, a nivel mundial, el 23% del gasto en salud está destinado a la atención de enfermedades en adultos mayores de 60 años y que el 7% de ese gasto corresponde a enfermedades neurológicas y mentales. En el Ecuador la encuesta SABE 2009-2010 indica que la prevalencia del deterioro cognitivo se incrementa conforme aumenta la edad; así, en el grupo de 60 a 64 años la prevalencia de DCL fue del 8.8%, mientras que en el grupo de 75 y más fue cuatro veces mayor. En la sierra rural se encuentra la mayor prevalencia de DCL, afectando más al sexo femenino en todas las subregiones. La prevalencia del DCL fue 10 veces mayor en los indigentes, en comparación con el grupo de muy buenas condiciones sociales. La prevalencia del deterioro cognitivo por nivel de educación fue diez veces más alta en el grupo de sujetos sin ningún nivel de instrucción en comparación con el grupo con alguna educación superior. (5)

La presente revisión bibliográfica tuvo como objetivo describir el deterioro cognitivo, sus principales factores de riesgo y su relación con la diabetes en adultos mayores que se puede dar por algunas causas: como la edad, diabetes.

Se plantea la pregunta de investigación: ¿Cómo se relaciona el deterioro cognitivo con sus factores de riesgo y la diabetes?

La hipótesis de una relación entre diabetes mellitus (DM) y el deterioro cognitivo lleva tiempo siendo estudiada, las primeras revisiones datan de la década de los noventa, en las cuales se concluye que existe una relación entre DM y deterioro cognitivo (DC). (6) Además, está relacionado con formas de disfunción cognitiva que no son tan graves como la demencia, tiene implicaciones importantes para el paciente particularmente en personas mayores (más de 65 años de edad) la disfunción cognitiva es considerada una comorbilidad importante y común, o incluso una complicación de diabetes mellitus. (7)

La identificación temprana de fallas cognitivas en pacientes diabéticos permitirá diseñar estrategias e intervenciones tendientes a modificar factores de riesgo y así reducir la posibilidad de desarrollar demencia en el futuro, disminuyendo el impacto que esta enfermedad tiene en la población adulta y de las áreas rurales en países desarrollados. (8)

2. Metodología

El presente estudio es una revisión no sistemática (narrativa), se realizaron búsquedas de artículos científicos en las principales bases de datos (PubMed, Web of Science, Scielo y Science Direct) a través de operadores lógicos, AND entre palabras y OR entre sinónimos, que tuvieran relación con el deterioro cognitivo y diabetes, así como sus factores de riesgo entre el 2012 y el 2021. Los perfiles de búsqueda fueron: cognición-factores de riesgo, deterioro cognitivo-factores de riesgo-diabetes-deterioro cognitivo. De los 110 artículos hallados sólo 63 artículos fueron incluidos en esta revisión. Cada uno de los artículos de investigación y revisiones bibliográficas, fueron analizados en concordancia con sus objetivos, metodología y resumen, para la inclusión en la presente revisión bibliográfica.

2.1 Limitaciones

En cuanto a las limitaciones del estudio se debe señalar que puede existir un sesgo con los artículos científicos que fueron seleccionados para esta investigación, ya que tomaron en cuenta artículos sólo de los últimos 10 años, pudieron haber información que aporte a este

estudio de años anteriores y se tomaron en cuenta artículos en idioma inglés y español, dejando de lado artículos que podrían aportar al estudio que se encuentran en otro idioma, se utilizó principalmente las principales bases de datos (PubMed, Web of Science, Scielo y Science Direct).

2.2 Criterios de inclusión

- Artículos científicos publicados desde el año 2012 al 2021.

- Artículos científicos que enfoquen la diabetes como factor de riesgo del deterioro cognitivo.

2.3 Criterios de exclusión

- Fuentes bibliográficas no confiables

- Artículos que no tengan relación con el tema y el objetivo planteado.

3. Resultados

La información que se presenta a continuación tiene relación con el deterioro cognitivo y diabetes, así como sus factores de riesgo en base a la información actualizada de los últimos 10 años del 2012 y el 2021, La revisión permitió ubicar 110 fuentes bibliográficas en revistas científicas indexadas en bases de datos de confiables. El análisis de los datos permitió identificar que el 2016 resultó el año con más publicaciones (14) sobre la temática de interés con (tabla 1).

5 revistas, publicaron dos o más artículos acerca de la temática de estudio; siendo PubMed la que más abordó ese objeto de estudio con 26 documentos en línea, seguido de Scielo con 17 (tabla 2).

El DC es un síndrome clínico que se caracteriza por una alteración subjetiva de la memoria, su confirmación objetiva se determina en baterías neuropsicológicas generales y con el análisis de la preservación de las actividades habituales. (9) El DC se ha conceptualizado como un estado intermedio entre los cambios propios del envejecimiento y un estado precoz de demencia; en la cual el DC es mayor que el esperado para la edad, aunque la función cognitiva general y las actividades de la vida diaria se mantienen in-

tactas. El DC y la demencia son conceptos similares, pero se diferencian por el grado de afectación en la alteración funcional. El deterioro cognitivo leve puede ser una manifestación temprana de la demencia tipo Alzheimer. (10)

Tabla 1. Distribución de literatura identificada por año de publicación

AÑOS	PUBLICACIONES
2012	1
2013	6
2014	4
2015	1
2016	14
2017	11
2018	8
2019	3
2020	6
2021	9
TOTAL	63

FUENTE: Elaboración propia

Tabla 2. Ranking de revistas con dos o más publicaciones

Nombre de la Revista	Nº de Artículos
PubMed	26
SciELO	17
Web of Science	6
Science Direct	2
Dialnet	2

FUENTE: Elaboración propia

3.1. Deterioro Cognitivo Leve

Según Peterson (11) existen diferentes tipos de DC desde el punto de vista leve de acuerdo con el área afectada, que puede ser exclusivamente a la memoria, múltiples áreas cognitivas o a una sola área diferente a la memoria. Por lo tanto, lo clasifica en 4 tipos:

1. Amnésico: Es una afectación exclusiva a la memoria
2. Amnésico multidominio: Afectación de la memoria y otros dominios (atención compleja, memoria y aprendizaje, funciones ejecutivas, lenguaje, funciones motoras o perceptuales)
3. No amnésico: Afectación a una función diferente a la memoria.
4. No amnésico multidominio: Alteración de más de una función que no sea la memoria. (12)

La diferenciación de subtipos cobra gran importancia, ya que el pronóstico varía, siendo el de peor pronóstico el DCL amnésico por su alta probabilidad de desembocar en enfermedad de Alzheimer. Por lo que un diagnóstico precoz basado en la evaluación psicológica y la utilización de marcadores biológicos es de suma importancia. (13)

3.2 Factores de riesgo del Deterioro Cognitivo

3.2.1 Factores Genéticos

En las demencias degenerativas algunas familias tienen un patrón de herencia debido a mutaciones de un solo gen, estos casos son raros, suelen seguir un patrón autosómico dominante y se suelen manifestar en edades tempranas. Muchas más familias tienen una compleja herencia debido a variantes de genes múltiples. Se piensa que los genes juegan algún papel en casi todos los casos de demencia. (14)

Las mutaciones en el gen de la proteína precursora de amiloide (PPA) producen una demencia de mayor duración (entre 9 y 16 años) en comparación con las mutaciones en PS1 y PS2; y a su vez, tiene un rango de edad de inicio amplio que abarca edades tardías, la edad de inicio varía desde los 40 hasta los 70 años. (15)

En la EA de inicio tardío, el marcador genético es la mutación en el alelo $\epsilon 4$ del gen del cromosoma 19, de la apolipoproteína E (APOE). Conforme aumente los alelos $\epsilon 4$ la probabilidad de generar la EA es mayor, y de igual forma la conversión del DCL a EA. Entre los hallazgos más documentados y concisos son de estas últimas, comprobando que si un individuo posee dos o más alelos $\epsilon 4$ tiene mayor riesgo de sufrir cualquier tipo de demencia en comparación de aquel que no tiene ningún alelo $\epsilon 4$ en el locus

que codifica la APOE. (16)

3.2.2. Factores Bioquímicos

La elevación de determinados marcadores de respuesta inflamatoria, concretamente cortisol y Factor de necrosis tumoral (TNF) ayudan a predecir que pacientes van a desarrollar con mayor probabilidad disfunciones neurocognitivas en el postoperatorio de cirugía cardíaca. Creemos que los estudios neuropsicológicos, en este tipo de cirugía, permite una selección de pacientes de riesgo y aportan una información funcional neurocognitiva importante en dos aspectos: a) Detección temprana de la disfunción neurocognitiva b) Aplicación de planes de rehabilitación neuropsicológica de forma precoz. (17)

Por otra parte, en un metaanálisis realizado por Monge – Argilés. (18) sobre la importancia de los biomarcadores en el líquido cefalorraquídeo para determinar una posible evolución de pacientes con DCL a EA, el resultado fue una gran sensibilidad ante incrementos de las proteínas T-Tau y P-Tau para diferenciar entre pacientes con DCL y los que pueden desarrollar EA.

3.2.3. Factores Demográficos

3.2.3.1. Edad

Según Leiva. (19) muchos estudios demuestran una asociación directa entre la edad y el DC; es decir, mientras aumenta la edad de la persona también aumenta el riesgo de padecer DC. Mediante un modelo logarítmico, han demostrado que la tasa de personas con DC se incrementa de forma exponencial a partir de los 65 años, con incremento sustancial después de los 85 años. A partir de los 60 años la prevalencia de demencia moderada y grave se duplica cada 5 años

Es interesante como en varios estudios se ha evidenciado una pérdida de volumen cerebral en pacientes con DM2, que es similar o hasta 3 veces superior a la tasa de atrofia por el envejecimiento natural. Además, volúmenes cerebrales más pequeños en pacientes con DM2 se han asociado con una mayor resistencia a la insulina y mayor duración de la diabetes. (20)

3.2.3.2. Sexo

Sobre el papel de las variables socio demográficas 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 (21) lo que no ocurre cuando la diabetes no está presente, así, estudios europeos de demencia demostraron un riesgo relativo para enfermedad de Alzheimer para mujeres, ajustado por edad y educación, de 1.54 comparado con hombres. (22) Climent, (20) corrobora lo señalado, mencionando que en varios estudios se ha presentado una mayor prevalencia de DC en mujeres, con una mayor incidencia de demencia, independientemente de la edad antes de los 80 años. Por otra parte, también hace referencia que en otros estudios no se ha encontrado diferencia entre sexo para el DCL. En base a este tema existen estudios que comprueban la mayor prevalencia de la enfermedad según el sexo; sin embargo, aún falta estudios que expliquen las causas de tal evento.

En algunos estudios donde analizan la relación DC-Diabetes, como el de Rotterdam no reportan cambios significativos en el riesgo entre hombres y mujeres; mientras otros como el de Rochester señalan que el riesgo de Enfermedad de Alzheimer en los hombres no es significativo; mientras que en las mujeres si lo es. La diferencia entre hombres y mujeres en ese estudio podría deberse a una mayor presencia de factores vasculares en los hombres que de manera indirecta podría estimarse a través del subtipo de perfil cognoscitivo. Sin embargo, no se observaron diferencias en el riesgo de tener un perfil no amnésico entre hombres y mujeres. (23)

3.2.3.3. Nivel de educación

La relación de DC y baja escolaridad ha sido descrita por Mez "et al." (24) quienes afirman que los sujetos sanos de edad avanzada y baja escolaridad obtienen bajos puntajes en pruebas ejecutivas; mientras que pacientes con DCL amnésico y baja escolaridad presentaban además compromiso del lenguaje. En el estudio de Tokuchi et al., los sujetos con baja escolaridad tendían a progresar de DCL a demencia, mientras que los sujetos con educación superior y una alta reserva cognitiva, tenían una mayor posibilidad de reversión de

su DCL hacia un estado cognitivo normal para la edad.

Históricamente, la reserva cognitiva (RC) se ha vinculado a la educación; esta última puede a través de la activación, mejorar el flujo sanguíneo cerebral e incrementar el aporte de oxígeno y glucosa al cerebro, así como proteger contra el efecto de los radicales libres. De hecho, el declinar de la memoria es más rápido en las personas con un nivel educacional y ocupacional más alto, lo que apoya la idea de que la RC es mayor en esos sujetos que se mantuvieron aparentemente sanos mientras el proceso se desarrollaba. (25)

Investigadores como Roth y Newcastle de Inglaterra en el 2003, (26) introdujeron el término de reserva cognitiva, tratando de explicar la relación entre educación y DC, al ver que en algunos casos la demencia severa no se correlacionaba con el daño cerebral. Es por esto que la reserva cognitiva mejorada por el nivel de educación alcanzada es un efecto protector frente a los procesos patológicos neurodegenerativos como las demencias o el Alzheimer. Ampliando un poco la explicación, este efecto protector se debe a que la reserva cognitiva mejora la plasticidad y conectividad entre las neuronas y, por ende, se perpetúa el rendimiento funcional de las neuronas.

3.2.4. Enfermedades

3.2.4.1. Hipertensión

Existe relación entre hipertensión arterial (HTA) y Stroke o accidente cerebrovascular. La HTA produce lesiones difusas en la sustancia blanca, microhemorragias, infartos lacunares, agravamiento de la atrofia propia del envejecimiento, así como desequilibrio hemodinámico que provocan falta en la perfusión tisular del cerebro. Esta condición desencadena frecuentemente en deterioro cognitivo, el mismo que puede preceder a la demencia vascular. Estudios transversales muestran asociación clara entre HTA y DC amnésico y no amnésico. Goldstein "et al." (27) encontraron evidencia de una relación significativa entre HTA y DC, particularmente en sujetos con hipertensión arterial sistólica.

La relación entre HTA y cognición es controvertida. Los estudios transversales de sus resultados son discordantes. Estudios longitudinales

confirman que la HTA no controlada en la edad media de la vida de una persona produce compromiso cognitivo. Obisean T.O "et al." (28) demostró que los pacientes con HTA controlados con medicación y cambios de estilo de vida saludable no presentaban más DC que los no hipertensos de la misma edad. Los hipertensos no tratados mostraron más DC que los tratados no controlados.

Existen diferencias significativas entre pacientes hipertensos con tratamiento y aquellos sin tratamiento en el riesgo para desarrollar demencia tipo Alzheimer. El tipo de tratamiento, como el uso de inhibidores de enzima convertidora de angiotensina disminuiría el riesgo de DC en pacientes con HTA. (27)

La comorbilidad de diabetes con hipertensión arterial provoca mayores cambios cognitivos que en los diabéticos normotensos y la influencia de otras comorbilidades en conjunto también han sido analizadas en su influencia sobre el desempeño cognitivo. La hipertensión arterial y la desregulación de la glucosa contribuyen independientemente en la capacidad de memoria. (29)

3.2.4.2. Estrés

En los estados de estrés metabólico y proinflamatorio como la Diabetes Mellitus (DM), el factor de necrosis tumoral alfa (FNT α), citoquina proinflamatoria, permite la activación aberrante de la c-Jun-N terminal kinasa (JNK) quien fosforila el SRI 1 en el residuo serina (pSer), impidiendo el acoplamiento receptor de insulina- sustrato del receptor de insulina (RI- SRI) y de esta manera bloqueando la cascada de señalización de insulina, causando insulino resistencia (IR) periférica. A la enfermedad de Alzheimer (EA) se le ha denominado diabetes tipo 3 o forma cerebral de la diabetes, debido a la similitud que se ha encontrado entre los mecanismos de IR periférica que conllevan a la diabetes mellitus tipo 2 (DM2) y la alteración de la señalización de la insulina cerebral observada en la EA. (30)

3.2.4.3. Síndromes geriátricos

El síndrome geriátrico se refiere a las formas de presentación de las enfermedades más frecuentes en el adulto mayor. De acuerdo con Antón "et al." (16) existen diferentes síndromes geriátricos que influyen en el deterioro cogniti-

vo, entre estos están: delirium, antecedentes nutricionales, síndrome de inmovilidad y caídas, infecciones, neoplasias y iatrogenia medicamentosa.

3.2.5. Uso de fármacos

Existen estudios que demuestran que el uso de fármacos anticolinérgicos (AC) incrementa la atrofia cerebral, disfunción y DC. Risacher "et al." (31) en su estudio encontraron que las pacientes que tomaban AC en comparación con los que no lo hacían presentaron un menor puntaje en la Escala de memoria Weschler para la Memoria inmediata, y en el Trail Making para la función ejecutiva. Por lo tanto, es recomendable el uso restringido de los AC, especialmente en los adultos mayores, y optar por terapias alternativas.

El tratamiento del DC en los pacientes con Diabetes mellitus tipo 2 (DM2) es aún controversial, se ha propuesto que las metas terapéuticas para el control de la glicemia sea HbA1C <8% en aquellos con DCL a moderado; y <8,5% en aquellos con DC severo. Sin embargo, se recomienda no utilizar la HbA1C como único parámetro de control glicémico, puesto que no refleja las amplias fluctuaciones de la glicemia que pueden ocurrir en estos pacientes, y que tienen un impacto notorio en la progresión del DC. (32)

3.2.5.1. Benzodiazepinas (BDZ)

Las BDZ son medicamentos de uso ampliado, que tiene efectos terapéuticos como ansiolítico, hipnótico, anticonvulsivante y relajante muscular. Con el objetivo de evaluar el efecto del uso crónico de las BDZ en el deterioro cognitivo, Mura "et al." (33) en su estudio de corte transversal y longitudinal demostró mediante la prueba de Mini Estado Mental que existe una fuerte asociación entre el DC y el uso de las BDZ. Las áreas afectas por el consumo prolongado de las BDZ son en las áreas de memoria visual inmediata, la atención y visomotor.

En otro de los estudios publicado por Billioti en el año 2014, demostró que las personas que han consumido por largo tiempo el BDZ han presentado la EA, en comparación de aquellas personas que nunca han toma el medicamento. Por otra parte, afirmo que el uso de las BDZ se asocia con un mayor riesgo de demencia. (34)

3.2.5.2. Antipsicóticos

Son utilizados para tratar síntomas psicóticos como alucinaciones, ideas delirantes, desorganización de la conducta, lenguaje, entre otros. Científicos del Centro de Investigación Biomédica en Red Salud Mental –CIBERSAM, han demostrado que el uso prolongado de los antipsicóticos produce deterioro cognitivo. Una vez que el fármaco bloquea el receptor de serotonina 5HT_{2A}, se activa un proceso inflamatorio en el cerebro, alterando la morfología y función neuronal, produciendo alteraciones de tipo cognitivo. Especialmente las funciones afectadas son la memoria de trabajo y la capacidad para discrepar objetos. (35)

3.2.5.3. Psicofármacos

Los psicofármacos considerados a aquellos que tienen efectos psíquicos y actúa sobre la actividad mental, entre los más frecuentes son los antipsicótico de primera y segunda generación, los benzodiazepinas y los anticolinérgicos. En el estudio Guinjoan “et al.” constató que los pacientes que más consumen antipsicóticos fueron los pacientes con demencia, y que al mismo tiempo estos presentaban polifarmacia.

Metformina: En estudios experimentales en roedores, se observa que atraviesa la barrera hematoencefálica y activa la AMPK en los tejidos cerebrales, y en cultivos de célula neuronales aumenta la sensibilidad a la insulina y previene las alteraciones patológicas típicas de la EA₄₂, sin embargo, se ha reportado que la metformina aumenta la generación de A β en líneas celulares neuronales. Estudios epidemiológicos y caso-control han mostrado resultados contradictorios en sujetos diabéticos con EA recibiendo metformina. Actualmente se encuentran en desarrollo estudios clínicos identificados con los números NCT00620191 y NCT01965756 con la esperanza de aclarar si la metformina puede ser de utilidad en el manejo de la EA. (30)

3.2.6. Estilo de vida

3.2.6.1. Ocupación laboral

La ocupación laboral desarrollada por los sujetos mayores de 55 años a lo largo de la vida está relacionada con el deterioro cognitivo y la demencia. Quienes tuvieron una actividad laboral predominantemente manual a lo largo de

la vida tienen mayor riesgo de padecer deterioro cognitivo y/o demencia, en comparación de quienes tuvieron ocupaciones con mayor requerimiento intelectual. Las ocupaciones laborales de contenido intelectual podrían contribuir a la mejora de la capacidad del individuo para afrontar el posible deterioro cognitivo en etapas posteriores de la vida. (36)

3.2.6.2. Alimentación

La mala alimentación, alta en grasas y excesos de carbohidratos producen a largo plazo enfermedades metabólicas como diabetes e HTA, por consiguiente, mayor riesgo de DC. Diferentes estudios muestran que los pacientes con DC dan prioridad a la ingesta de dulces que de proteínas. En el estudio de Hasan Mohajeri se ha descrito los nutrientes que carecen los pacientes con DC, entre estos están: vitamina A, ácido fólico, tiamina, vitamina B₁₂ y B₆, vitamina C, vitamina D, vitamina K y Omega 3. Estudios epidemiológicos sugieren que la dieta puede ser un factor modificable de padecer EA, una dieta abundante en antioxidantes, Vit B, polifenoles, ácidos grasos poliinsaturados monoinsaturados es beneficiosa contra EA. (37) (38)

3.2.6.3. Actividad física

La actividad física (AF) puede ser un método preventivo para ralentizar el deterioro cognitivo a lo largo de la vida, con la AF moderada o vigorosa se puede mantener los conocimientos, en comparación con las personas sedentarias. Un programa combinado de terapia ocupacional con ejercicio aeróbico, tuvo resultados positivos en personas con Alzheimer, demencia leve o moderada y deterioro cognitivo causados por la edad. (39)

Lautenschlager, (40) realizó un estudio longitudinal observacional con 170 participantes para determinar si la actividad física reduce la tasa de deterioro cognitivo en las personas mayores con riesgo de padecer demencia. Con un programa de actividad física de 18 meses obtuvieron mejora sustancial en la cognición, así como la reducción del riesgo cardiovascular. Se ha demostrado además que el ejercicio tiene un efecto positivo en los resultados relacionados con la DM₂, incluida la mejora del control de la glucosa, la reducción de la inflamación, la mejora de la sensibilidad a la insulina y la reducción del riesgo cardiovascular, factores que

afectan la cognición. Existen otros mecanismos a través de los cuales se ha propuesto el ejercicio para mejorar la cognición que involucran adaptaciones anatómicas y bioquímicas. tales como reducción de la atrofia cerebral, neurogénesis aumentada, mejora de la respuesta a la insulina, aumento del flujo sanguíneo cerebral y aumento de la disponibilidad de neurotrofinas y neurotransmisores.

Los adultos mayores que hacen ejercicio tienen niveles más bajos de marcadores inflamatorios como la proteína C reactiva y el suero de interleucina-6, la homocisteína también se asocia con disfunción vascular, y se ha demostrado que disminuye después de 6 meses de ejercicio de resistencia de alta o baja intensidad en adultos mayores. (41)

Aunque los diferentes estudios clínicos realizados acerca de los efectos del ejercicio en pacientes con diabetes de tipo 2 han proporcionado resultados contradictorios, en un metaanálisis se detectó una reducción de la HbA1c de aproximadamente 0,66%, cifra que podría ser clínicamente importante y asociarse a una reducción significativa de las complicaciones de la diabetes. El hecho de que no hubiera diferencias entre los grupos con respecto a la masa corporal también es importante e indica que el ejercicio es beneficioso por sí mismo, y no a consecuencia del adelgazamiento. (42)

3.2.6.4. Consumo de alcohol y drogas

Un estudio de cohorte reveló que personas que bebieron alcohol con frecuencia a la mediana edad, tenían el doble de probabilidades de tener DCL más que aquellos que bebían alcohol con poca frecuencia. Sin embargo, no se encontró una asociación significativa entre la ingesta de alcohol y la incidencia de DCL en otros 2 estudios de cohortes. (43) algunos estudios de casos y controles sugieren que el consumo de alcohol, particularmente vino tinto dentro de límites disminuye el riesgo de DC, pre-dementia y síndromes de demencia. (44)

La evidencia neuropsicológica y de neuroimagen indica un deterioro del funcionamiento cognitivo en pacientes adultos tratados por el consumo de sustancias como el alcohol, marihuana, cocaína, entre otros, lo que podría afectar en el desempeño de áreas interpersonales u ocupacionales importantes y en domi-

nios incluyendo la atención y el funcionamiento ejecutivo. (45) Los estudios muestran que la mejora del control cognitivo a través de la actividad física reduce la ansiedad. (46)

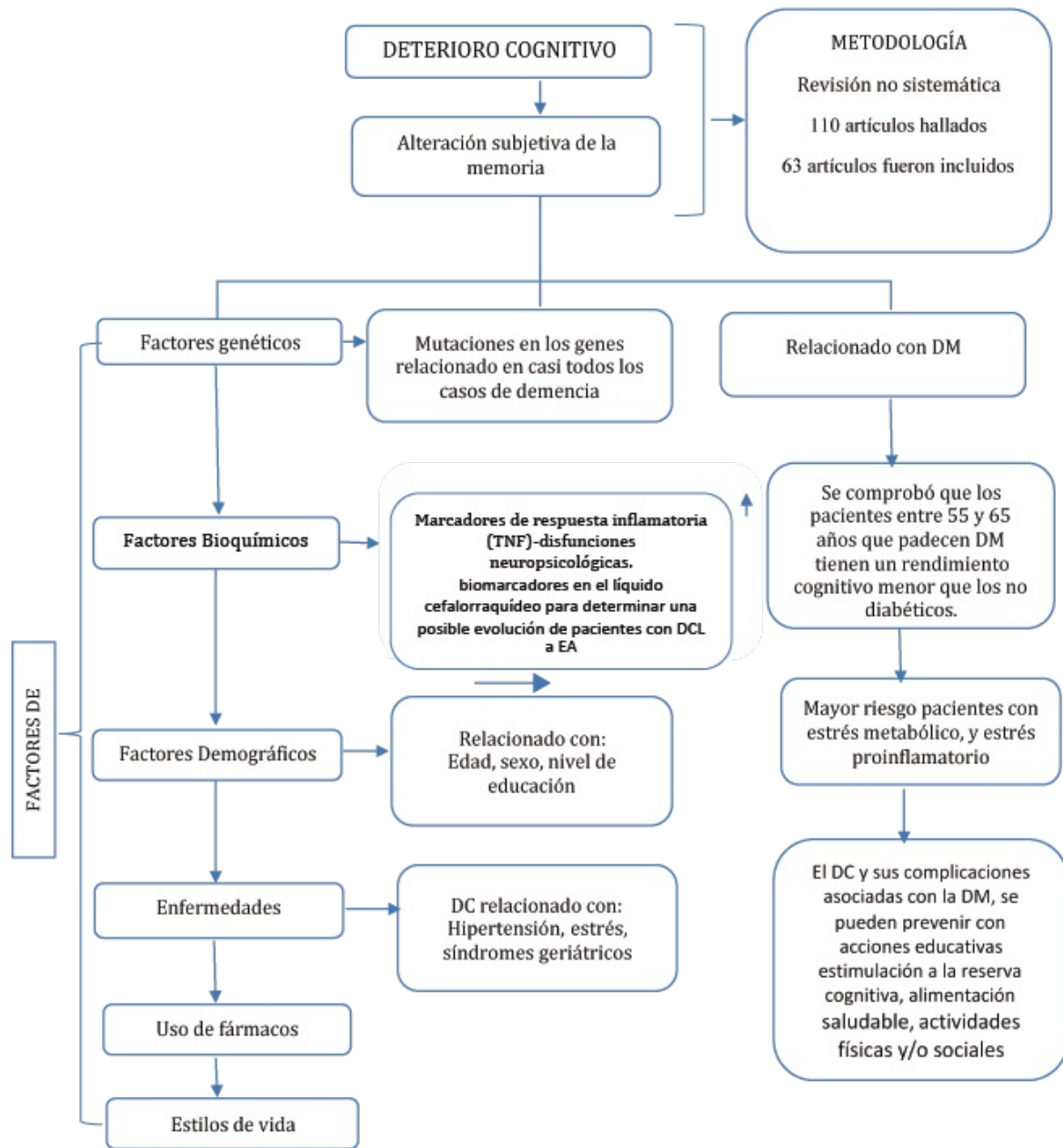
En el estudio realizado por Valdevila José "et al." (47) donde se investigó la relación entre el consumo de drogas psicoactivas y el deterioro cognitivo en pacientes ecuatorianos drogodependientes se concluyó que aproximadamente uno de cada tres casos presentó algún tipo de alteración con DCL y una marcada relación entre el deterioro y el tiempo de consumo, pero no evidenció asociación de este con el tipo de droga consumida. El tabaquismo y el consumo de alcohol junto con la edad avanzada son factores de riesgo altos para una enfermedad cardiovascular (ECV) incluyendo la DM con afectaciones en la calidad de vida. (48)

3.2.7. Diabetes mellitus y Deterioro cognitivo

La función cognitiva disminuye con la edad, y la diabetes puede acelerar esta tasa de deterioro cognitivo afectando negativamente al autocontrol de la enfermedad, lo que resulta en más complicaciones, (49) un control glucémico deficiente está fuertemente asociado con el desarrollo de disfunción cognitiva. (40) Las alteraciones cognitivas que distinguen a los pacientes con DM2 son las deficiencias de la memoria a corto plazo, la memoria a largo plazo, las funciones ejecutivas, el enlentecimiento en el procesamiento de la información y el deterioro del razonamiento abstracto. (50)

La diabetes es un factor de riesgo para el desarrollo de demencia tanto de etiología vascular como neurodegenerativa (Alzheimer). La DM2 se asocia con un aumento de aproximadamente 1,5 a 2,5 veces en el riesgo de demencia. Un estudio de cohorte prospectivo siguió a los pacientes durante un período de 20 años y encontró que la diabetes en la mediana edad se asoció con un 19% más de DC durante un período de 20 años. (51)

Se conoce que en la DM2 existe una resistencia a la insulina la cual lleva a que los mecanismos moleculares activados por la insulina, que previenen la apoptosis y otros desajustes en la citoarquitectura de la neurona, se encuentren disminuidos o ausentes. Investigadores de la Clínica Mayo encontraron que el 80% de los



FUENTE: Elaboración propia

Figura 1. Cuadro resumen

pacientes con EA tenían DM2 y en sus cerebros encontraron una mayor acumulación de proteína b-amiloide y mayor densidad de placas neuríticas. (52)

En estudios transversales y longitudinales se ha señalado que existen cambios cognoscitivos importantes en la DM2 en comparación con poblaciones no diabética, la DM2 puede propiciar la presencia de un DCL, el cual se exagera por la presencia de condiciones como una ma-

yor edad y duración de la enfermedad, la exposición crónica a niveles glicémicos inadecuados, complicaciones microvasculares y trastornos asociados (obesidad e hipertrigliceridemia), además se relaciona con el riesgo de desarrollar demencia vascular como resultado de las alteraciones hemodinámicas producidas por la hipoxia e isquemia crónica, más frecuente en diabéticos ancianos hipertensos con complicaciones macrovasculares. (53) Entre las complicaciones de la DM se encuentra el daño lento

de los órganos del cerebro que causa un desorden metabólico que modifica la estructura y función cerebral, dando lugar al deterioro de las funciones cognitivas (FC) que son las capacidades que tienen los individuos para pensar y desarrollar conductas inteligentes. (54)

El aumento de incidencia de EA que se produce en la población con DM2 podría atribuirse a la neurodegeneración provocada o acelerada por la propia diabetes. (20) El síndrome metabólico tiene un 23% más de riesgo de DC por el aumento en el número de factores anormales, incluido un índice de masa corporal (IMC) alto, triglicéridos elevados, colesterol unido a lipoproteínas de alta densidad (HDL-C), HTA e hiperglucemia. La asociación entre el síndrome metabólico y el DC es mucho más fuerte en aquellas personas con altos niveles de marcadores inflamatorios, interleucina-6 y proteína C reactiva, apoyando más la necesidad de emplear estrategias para modificar estos factores de riesgo. (41)

Según el estudio desarrollado por Jurado María Beatriz "et al." (55) se comprobó que los individuos entre 55 y 65 años de edad que padecen DM2 tienen un rendimiento cognitivo menor que los no diabéticos, la identificación temprana de personas diabéticas asintomáticas y con fallas cognitivas permitirá diseñar estrategias de intervención con el fin de modificar factores de riesgo y así disminuir la posibilidad de desarrollar demencia en el futuro. Los principales resultados se resumen en la figura 1.

4. Discusión

Los resultados de esta investigación indican que, en la primera infancia, definida desde el nacimiento hasta los cinco años es el período de desarrollo del cerebro, un desarrollo óptimo implica la aparición y el desarrollo de habilidades cognitivas dentro de múltiples dominios como el dominio del lenguaje, memoria, dominio espacial, dominio de la función ejecutiva. (56)

En el envejecimiento normal algunas funciones cognitivas se conservan y otras tienden a declinar, la demencia corresponde al trastorno neurocognitivo mayor (ENT mayor), deterioro adquirido en uno o más dominios cognitivos

graves que puede afectar el funcionamiento social u ocupacional. (57) Los factores de riesgo para conversión de DCL a demencia son multifactoriales, donde, la edad, y genética son factores no modificables, mientras que el riesgo cardiovascular, malnutrición, sedentarismo y fallas en la memoria episódica y semántica podrían ser consideradas factores de riesgo modificables para la EA. (58)

Las investigaciones revisadas muestran que la disfunción cognitiva es parte de la comorbilidad de la DM, por lo que es importante actuar sobre los factores predisponentes que pueden ofrecer un punto de intervención para modificar el efecto del factor de riesgo y minimizar la carga futura de demencia. (59) En el estudio de Zamora-Mocorra "et al." (60) sobre el efecto del soporte social en el DC de adultos mexicanos mayores de 50 años se encontró correlación con el estudio de Feng y colaboradores realizado en adultos chinos mayores, observándose que el soporte social es importante para el mantenimiento cognitivo en los adultos mayores con edades por encima de 70 años en promedio y las variables que tuvieron impacto en el DC, fueron la edad, el estado económico, soporte social, nivel educativo y lugar de residencia.

Según varios estudios longitudinales y transversales existe evidencia de que la DM está asociada a un aumento en el riesgo de DC, una acelerada disminución de la tasa cognitiva en adultos mayores y un riesgo aumentado de demencia vascular y de Alzheimer. Las etapas pre-diabéticas, se encuentran asociadas a un aumento en el riesgo de DC, además, del riesgo de atrofia cerebral (55). Cada vez hay más pruebas de que la DM predispone al DC que conduce a la demencia tanto en modelos animales como en humanos con DM1 y DM2. La DM2 se asocia con un aumento del 50% en el riesgo de demencia y se ha asociado con deterioro de la atención, el procesamiento y la velocidad motora, el funcionamiento ejecutivo y la memoria verbal. La hiperglucemia componente del síndrome metabólico, tiene una fuerte asociación con el riesgo de desarrollar DC. (61)

Además, la DM está estrechamente relacionada con la enfermedad cerebrovascular o cardiovascular, que también es un factor de riesgo

de demencia o DC. Con respecto a la patología de tipo vascular, la DM es un factor de riesgo para cambios ateroscleróticos y se asocia con un mayor riesgo de accidente cerebrovascular. (62)

En las investigaciones realizadas en los últimos años sobre las enfermedades neurodegenerativas se ha obtenido resultados muy escasos con el tratamiento farmacológico convencional. (63)

5. Conclusiones

La prevalencia de DM y el DC se incrementa con la edad, además interfieren otros factores como los genéticos, bioquímicos, demográficos, uso de fármacos e HTA. El estrés metabólico y estrés proinflamatorio aumenta aún más el riesgo en aquellos pacientes con DM.

El DC y sus complicaciones asociadas con la DM, se pueden prevenir con acciones educativas que ayudarían a disminuir el riesgo, fomentando los factores de protección cerebral como la estimulación o la reserva cognitiva, alimentación saludable, actividades físicas y/o sociales, disminuyendo la prevalencia de síndromes geriátricos y a la vez mejorando los estilos de vida de los pacientes que ya padecen DM.

Declaración de conflicto de interés

Los autores declaran no tener conflictos de intereses para el desarrollo de este estudio.

Fuentes de apoyo

La presente investigación no presenta fuentes de financiamiento.

Referencias Bibliográficas

1. Tangalos EG, Petersen RC. Mild Cognitive Impairment in Geriatrics. *Clin Geriatr Med* [Internet]. 2018;34(4):563–89. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.cger.2018.06.005>
2. Paolini C, Oiberman A, Mansilla M. Desarrollo cognitivo en la primera infancia: influencia de los factores de riesgo biológicos y ambientales. *Subjetividad y Procesos Cognitivos* [Internet]. 2017;21(2): 162-183. Disponible en: <https://www.redalyc.org/articulo.oa?id=339655686008>
3. Coco D, Lopez G, Corrao S. Cognitive impairment and stroke in elderly patients. *Vasc Health Risk Manag.* 2016;12:105–16.
4. Cancino M, Rehbein L. Factores de riesgo y precursores del Deterioro Cognitivo Leve (DCL): Una mirada sinóptica. [Internet]. 2016;34(3): 183-189. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.4067/S0718-48082016000300002>.
5. Ortiz M, Delgado U, Martinez F, Villa A. Deterioro cognitivo asociado con el nivel educativo e IMC en adultos mayores de Ciudad de México. [Internet]. 2018. Disponible en: https://www.ecorfan.org/taiwan/research_journals/Fisioterapia/vol2num4/Revista_de_Fisioterapia_y_Tecnolog%3%a da_M%3%a9dica_V2_N4_4.pdf
6. Degen C, Schröder J. Diabetes mellitus y su asociación con deterioro cognitivo y demencia. *Rev. Médica Clínica Las Condes.* 2016;27(2):266–70.
7. Biessels G, Despa F. Cognitive decline and dementia in diabetes mellitus: mechanisms and clinical implications. *Nat Rev Endocrinol* [Internet]. 2018;14(10):591–604. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1038/s41574-018-0048-7>
8. Peñaherrera C, Duarte M, Gamboa X, Cevallos C, & Regato I. Deterioro Cognitivo en Pacientes Diabéticos de 55 a 65 Años de Edad . Reporte Final de Estudio Observacional , Transversal en la Ciudad de Guayaquil . Cognitive Impairment In Diabetic Patients Between 55 And 65 Years Old . Final Report Of A Cross-Sectional , Observational Study In Guayaquil City . 2018;27(1).

9. Ariola E, Carnero C, Freire A, López J, Manzano S, Olazarán J. Deterioro cognitivo leve en el adulto mayor. 2014;21(2):1–36. Disponible en: <https://www.segg.es/media/descargas/Consenso%20deteriorocognitivoleve.pdf>
10. Guía clínica de Deterioro cognitivo leve. [Internet]. 2017 [cited 2021 Apr 7]. Disponible en: <https://www.fisterra.com/guias-clinicas/deterioro-cognitivo-leve/#23935>
11. Cascudo B, Varona G, Hernández B. Artículo de revisión Deterioro Cognitivo Leve (DCL) y Comorbilidad. [Internet]. 2016. Disponible en: <https://www.medigraphic.com/cgi-bin/new/resumen.cgi?IDARTICULO=70785>
12. Gutiérrez J, Guzmán G. Definition and prevalence of mild cognitive impairment. Rev Esp Geriatr Gerontol [Internet]. 2017;52(Supl 1):3–6. Disponible en: [http://dx.doi.org/10.1016/S0211-139X\(18\)30072-6](http://dx.doi.org/10.1016/S0211-139X(18)30072-6)
13. Barahona E, Nieves M, Rueda V, Cabaco S, Antonio D. International Journal of Developmental and Educational Psychology. Int J Dev Educ Psychol [Internet]. 2014 [cited 2021 Apr 7];1(2):47–53. Disponible en: <http://www.redalyc.org/articulo.oa?id=349833719007>
14. Viñuela F. Recomendaciones para el manejo del deterioro cognitivo. recomendaciones para el manejo del deterioro cognitivo. [Internet]. 2019. Disponible en: <https://fhcevirtual.umsa.bo/btecavirtual/?q=node/589>
15. Carvajal J, Jaramillo M, Pérez P, Lopera R. Descripción genotípica y fenotípica de la enfermedad de Alzheimer tardía y familiar precoz: revisión. Med UPB. 2015;34(2):148–54.
16. Antón M, González JL. Disorders associated with mild cognitive impairment. Risk factors and predictors. Rev Esp Geriatr Gerontol [Internet]. 2017;52(Supl 1):20–3. Disponible en: [http://dx.doi.org/10.1016/S0211-139X\(18\)30075-1](http://dx.doi.org/10.1016/S0211-139X(18)30075-1)
17. Fernández A. Deterioro cognitivo y marcadores bioquímicos asociado a Cirugía Cardíaca [Internet]. 2017 [cited 2021 Apr 7]. Disponible en: <https://dialnet.unirioja.es/servlet/tesis?codigo=136969>
18. Monge J, García M, Monge V et al. Measurement of CSF a-synuclein improves early differential diagnosis of mild cognitive impairment due to Alzheimer’s disease [Internet]. 2020 [cited 2021 Apr 7]. Disponible en: <https://alz.confex.com/alz/20amsterdam/meetingapp.cgi/Paper/37834>
19. Vílchez J, Cornejo C, Soriano A, Saldaña D, Acevedo T, et al. Asociación entre trastorno depresivo y deterioro cognitivo en ancianos de tres ciudades del Perú. Vol. 34, Acta Med Perú. 2017.
20. Ciudin A. Diabetes mellitus and Alzheimer’s disease: An unforgettable relation. Endocrino y Nutrición. 2016 May;63(5):191–3.
21. Salinas M, Urdanivia M, Acosta I, Sosa A. Diabetes mellitus y su asociación con demencia y deterioro cognitivo leve en adultos mayores mexicanos de población urbana y rural [Internet]. 2013. Disponible en: <https://www.medigraphic.com/cgi-bin/new/resumen.cgi?IDARTICULO=47886>
22. Arjona D, Esperón I, Herrera M, Alpuche E. Asociación de diabetes mellitus con deterioro cognitivo en adultos mayores. Rev Med Inst Mex Seguro Soc. 2014; Vol. 52:1-7

23. Campos I, Hernández K, Flores A, Gómez E, Barquera S. Prevalencia, diagnóstico y control de hipertensión arterial en adultos mexicanos en condición de vulnerabilidad. Resultados de la Ensanut 100k [Internet]. [cited 2021 Apr 7]. Disponible en: http://www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0036-36342019000600888
24. Pedraza O, Salazar A, Soler D, Castro J, Castillo P, Piñeros C. Confiabilidad, validez de criterio y discriminante del Montreal Cognitive Assessment (MoCA) test, en un grupo de adultos de Bogotá [Internet]. 2016 [cited 2021 Apr 7]. Disponible en: <http://www.scielo.org.co/pdf/amc/v41n4/v41n4a04.pdf>
25. Feldberg C, Stefani D, Tartaglini M, et al. La influencia de la educación y la complejidad laboral en el desempeño cognitivo de adultos mayores con deterioro cognitivo leve [Internet]. 2020 [cited 2021 Apr 7]. Disponible en: <https://www.redalyc.org/journal/4595/459564063013/html/>
26. Vásquez M, Rodríguez A, Villarreal J. Relación entre la reserva cognitiva y el enriquecimiento ambiental: Una revisión del Aporte de las Neurociencias a la comprensión del Envejecimiento Saludable [Internet]. 2014 [cited 2021 Apr 7]. Disponible en: <https://www.redalyc.org/pdf/4396/439643138004.pdf>
27. Pedraza OL, Perilla HJ, Cruz A, et al. Deterioro cognitivo y factores de riesgo cardiovascular y metabólico en una muestra de adultos de Bogotá. Acta neurol colomb [Internet]. 2016 [cited 2021 Apr 7]; 91–9. Disponible en: http://www.scielo.org.co/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0120-87482016000200002
28. Zuñiga G, Hincapié S, Salazar E, et al. Efecto de la hipertensión arterial en la función cognitiva de pacientes de 45 a 65 años. Hospital Luis Vernaza, Guayaquil, Ecuador [Internet]. 2020 [cited 2021 Apr 7]. Disponible en: <http://www.scielo.org.mx/pdf/acm/v90n3/1405-9940-acm-90-3-284.pdf>
29. Jurado M, Santibañez R, Palacios M, et al. Deterioro cognitivo en pacientes diabéticos de 55 a 65 años de edad. Reporte final de estudio observacional, transversal en la ciudad de Guayaquil [Internet]. 2018 [cited 2021 Apr 7]. Disponible en: http://revecuatneurol.com/magazine_issue_article/deterioro-cognitivo-pacientes-diabeticos-55-65-edad-estudio-observacional-transversal-ciudad-guayaquil-cognitive-impairment-diabetic-patients-between-55-cross-sectional-observational-study/
30. Homez B. Posibles relaciones entre enfermedad de Alzheimer, insulinoresistencia y diabetes mellitus tipo 2. Rev. Venez. Endocrin. Metab. [Internet]. 2017, vol.15, n.1, pp. 11-19. ISSN 1690-3110. Disponible en: http://ve.scielo.org/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1690-31102017000100003
31. Risacher SL, McDonald BC, Tallman EF, West JD, Farlow MR, Unverzagt FW, et al. Association between anticholinergic medication use and cognition, brain metabolism, and brain atrophy in cognitively normal older adults. JAMA Neurol [Internet]. 2016 [cited 2021 Apr 7]; 73(6):721–32. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27088965/>
32. Espinoza Diaz CI, Albuja Díaz LC, Hidalgo Iza SE, Quingaluisa Saéz EA, Velastegui Casco LP, Padilla Fiallos KJ. Diabetes mellitus y deterioro neurocognitivo: aspectos clínicos y epidemiológicos. Diabetes Int [Internet]. 2020 [cited 2021 Apr 7];11(1). Disponible en: http://saber.ucv.ve/ojs/index.php/rev_di/article/view/17231

33. Mura T, Proust-Lima C, Akbaraly T, Amieva H, Tzourio C, Chevassus H, et al. Chronic use of benzodiazepines and latent cognitive decline in the elderly: Results from the Three-city study. *Eur Neuropsychopharmacol* [Internet]. 2013 [cited 2021 Apr 7];23(3):212–23. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22705064/>
34. De Gage SB, Moride Y, Ducruet T, Kurth T, Verdoux H, Tournier M, et al. Benzodiazepine use and risk of Alzheimer's disease: Case-control study. *BMJ* [Internet]. 2014 Sep [cited 2021 Apr 7]; 349. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25208536/>
35. Bernardo M, Cabrera B, Arango C, Bioque M, Castro-Fornieles J, Cuesta MJ, et al. One decade of the first episodes project (PEPs): Advancing towards a precision psychiatry. *Rev Psiquiatr Salud Ment* [Internet]. 2019 Jul [cited 2021 Apr 7]; 12(3):135–40. Disponible en: <https://www.elsevier.es/es-revista-revista-psiquiatria-salud-mental--286-articulo-una-decada-del-proyecto-primeros-S188898911930045X>
36. Rebled G, Santabábara J, López R, Aznar C, Aragüés G, Gracia C, et al. REVISIÓN SISTEMÁTICA OCUPACIÓN LABORAL Y RIESGO DE DETERIORO COGNITIVO Y DEMENCIA EN PERSONAS MAYORES DE 55 AÑOS: UNA REVISIÓN SISTEMÁTICA [Internet]. Vol. 90, *Rev Esp Salud Pública*. 2016 [cited 2021 Apr 7]. Disponible en: https://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1135-57272016000100501
37. Hernando-Requejo V. Nutrición y deterioro cognitivo. *Nutr Hosp*. [Internet]. 2016 [cited 2021 Apr 7] 2016;33:49–52. Disponible en: https://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_abstract&pid=S0212-16112016001000012
38. Borrell FA, Borrell FMA. Enfermedad de Alzheimer y factores de riesgo ambientales. *Rev Cubana Enferm* [Internet]. 2017 May [cited 2021 Apr 7]; 33(1). Available from: <http://revenfermeria.sld.cu/index.php/enf/article/view/1024>
39. Castro-Jiménez LE, Galvis-Fajardo CA. Efecto de la actividad física sobre el deterioro cognitivo y la demencia. *Rev Cuba Salud Pública*. [Internet]. 2018 [cited 2021 Apr 7];44(3):e979. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_abstract&pid=S0864-34662018000300010&lng=es&nrm=iso
40. Cooke S, Pennington K, Jones A, Bridle C, Smith MF, Curtis F. Effects of exercise, cognitive, and dual-task interventions on cognition in type 2 diabetes mellitus: A systematic review and meta-analysis. *PLoS One* [Internet]. 2020[cited 2021 Apr 9]; 15(5):1–18. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0232958>
41. Kirk-Sanchez NJ, McGough EL. Physical exercise and cognitive performance in the elderly: Current perspectives. *Clin Interv Aging*. [Internet]. 2013[cited 2021 Apr 9]; 9:51–62. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24379659/>
42. Morales D, Obregón A, Pérez M, Zanabria G, Fanghanel G, Sánchez L. Isglt2 y su potencial efecto nefroprotector en pacientes con diabetes mellitus 2. *Med Int Mex*. [Internet]. 2017 [cited 2021 Apr 9] ; 33(4):503-510. Disponible en: <https://www.medigraphic.com/pdfs/medintmex/mim-2017/mim174h.pdf>
43. Hui X, Li J, Lao Y, Jia B, Hou L, Lu Z, et al. Association between alcohol consumption and mild cognitive impairment: A protocol of dose-response meta-analysis. *Med (United States)*. [Internet]. 2019 [cited 2021 Apr 9];98(27):4–6. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6635151/>

44. Panza F, Frisardi V, Seripa D, Logroscino G, Santamato A, Imbimbo BP, et al. Alcohol consumption in mild cognitive impairment and dementia: Harmful or neuroprotective? *Int J Geriatr Psychiatry*. [Internet] 2012 [cited 2021 Apr 10];27(12):1218–38. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22396249/>
45. Aharonovich E, Shmulewitz D, Wall MM, Grant BF, Hasin DS. Self-reported cognitive scales in a US National Survey: reliability, validity, and preliminary evidence for associations with alcohol and drug use. *Addiction*. [Internet]2017[cited 2021 Apr 10];112(12):2132–43. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28623859/>
46. Wilcox CE, Clifford J, Ling J, Mayer AR, Bigelow R, Bogenschutz MP, et al. Stroop-related cerebellar and temporal activation is correlated with negative affect and alcohol use disorder severity. *Brain Imaging Behav*. [Internet]2020[cited 2021 Apr 10];14(2):586–98. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31115861/>
47. Figueira JAV, Jaramillo JG, Torres RC, Santiesteban RV, Zúñiga DM. Relación entre el consumo de drogas psicoactivas y el deterioro cognitivo en pacientes ecuatorianos drogodependientes. *Correo Científico Médico* [Internet]. 2020 [cited 2021 Apr 10];24(2):543–58. Disponible en: <https://www.medigraphic.com/pdfs/correo/ccm-2020/ccm202h.pdf>
48. Diaz Nivia, Romero Ubith, Dimatpe Aanh, Rodríguez Diana. Factores de riesgo asociados a la Diabetes Mellitus tipo II en indígenas de Latinoamérica, revisión de literatura 2000-2016. Fundación Universitaria del Área Andina - FUNAND. *Investigaciones Andina*. [Internet]. 2020 [cited 2021 Apr 10]vol. 20, núm. 37, pp. 41-82, 2018. Disponible en: <https://www.redalyc.org/jatsRepo/2390/239059816003/html/index.html>
49. Palta P, Carlson MC, Crum RM, Colantuoni E, Sharrett AR, Yasar S, et al. Diabetes and Cognitive Decline in Older Adults: The Ginkgo Evaluation of Memory Study. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. [Internet]. 2017 [cited 2021 Apr 11];73(1):123–30. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5861864/>
50. Collera S, Jiménez M, Macías D, Echemendía R, Izquierdo P. Alteraciones cognitivas y actividades instrumentales de la vida diaria en pacientes con diabetes mellitus tipo 2. *Gac Méd Espirit* [Internet]. 2016 [cited 2021 Abr 11]; 18(1): 44-54. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1608-89212016000100006&lng=es
51. Munshi, M. N. Cognitive Dysfunction in Older Adults With Diabetes : What a Clinician Needs to Know. 40(April). [Internet]. 2017 [cited 2021 Abr 11] 461–467. Disponible en: <https://doi.org/10.2337/dc16-1229>
52. Clemente, M. DIABETES MELLITUS COMO FACTOR DE RIESGO DE DEMENCIA EN LA POBLACIÓN ADULTA MAYOR MEXICANA. *Diabetes*. [Internet]. 2013 [cited 2021 Abr 11] 53(7), 397–405. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3557520/>
53. Cerezo Huerta K, Yáñez Téllez G, Aguilar Salinas CA, Mancilla Díaz JM. Funcionamiento cognoscitivo en la diabetes tipo 2: una revisión. *Salud Ment* [Internet]. 2013 [cited 2021 Abr 11];36(2):167–75. Disponible en: http://www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0185-33252013000200010&lng=es&nrm=iso&tlng=es

54. Zenteno-López MA, Pérez-Martínez GP, Báez-Hernández FJ, García-Madrid G. Función cognitiva en el adulto mayor con y sin diabetes tipo 2. *Rev Cient la Soc Esp Enferm Neurol*. [Internet]. 2016[cited 2021 Abr 11];44(C):3–8. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S2013524616300095?via%3Dihub>
55. Jurado M-B, Santibáñez R, Palacios-Mendoza M, Moreno-Zambrano D, Peñaherrera C, Duarte M-C, et al. Deterioro Cognitivo en Pacientes Diabéticos de 55 a 65 Años de Edad. Reporte Final de Estudio Observacional, Transversal en la Ciudad de Guayaquil. *Cognitive Impairment In Diabetic Patients Between 55 And 65 Years Old. Final Report Of A Cross-Sectional, O. Rev ecuaterneol* [Internet]. 2018[cited 2021 Abr 11];27(1):41–50. Available from: http://scielo.senescyt.gob.ec/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S2631-25812018000100041
56. Carson V, Hunter S, Kuzik N, Wiebe SA, Spence JC, Friedman A, Tremblay MS, Slater L, Hinkley T. Systematic review of physical activity and cognitive development in early childhood. *J Sci Med Sport*. 2016 [cited 2021 Abr 11];19(7):573–8. Epub. PMID: 26197943. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26197943/>
57. Wang Z. Screaming for Cognitive Impairment in Geriatrics. *Clin Geriatr Med* [Internet]. 2018 [cited 2021 Abr 11];34(4):515–36. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.cger.2018.06.004>
58. Zamparella TC. Efectos del omega 3 ante el deterioro cognitivo. *Rev Arg Neur*. [Internet]. 2020; [cited 2021 Abr 11];1668-5415. Disponible en: <https://ri.conicet.gov.ar/handle/11336/134018>
59. Campbell NL, Unverzagt F. Risk Factors for the Progression of Mild Cognitive Impairment to Dementia. *Clin Geriatr Med*. [Internet]. 2013 [cited 2021 Abr 11];29:873–93. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5915285/>
60. Benavides-caro DCA. Deterioro cognitivo en el adulto mayor. [Internet]. 2017[cited 2021 Abr 11];40(2):107–12. Disponible en: <https://www.medigraphic.com/pdfs/rma/cma-2017/cma172f.pdf>
61. Zilliox LA, Chadrsekaran K, Kwan JY, Russell JW, Russell JW. Diabetes and Cognitive Impairment. *Curr Diab Rep* [Internet]. 2016 [cited 2021 Abr 11];1–11. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1007/s11892-016-0775-x>
62. Xue M, Xu W, Ou Y, Cao X, Tan M, Tan L, et al. Diabetes mellitus and risks of cognitive impairment and dementia : A systematic review and meta-analysis of 144 prospective studies. *Ageing Res Rev* [Internet]. 2019[cited 2021 Abr 11];55:100944. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.arr.2019.100944>
63. Sanford AM. Mild Cognitive Impairment. *Clin Geriatr Med* [Internet]. 2017[cited 2021 Abr 11]; , P325-337. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.cger.2017.02.005>