

Diabetes mellitus y deterioro neurocognitivo: aspectos clínicos y epidemiológicos

Diabetes mellitus and neurocognitive decline: Clinical and epidemiological aspects

Cristóbal Ignacio Espinoza Díaz, MD^{1,2*} <https://orcid.org/0000-0001-8608-8338>, Lizeth Carolina Albuja Díaz, MD³ <https://orcid.org/0000-0001-7516-9669>, Sandra Elizabeth Hidalgo Iza, MD⁴ <https://orcid.org/0000-0002-3167-0029>, Elizabeth Angélica Quingaluisa Saéz, MD⁵ <https://orcid.org/0000-0002-2251-3603>, Laura Piedad Velastegui Casco, MD⁵ <https://orcid.org/0000-0002-7289-5857>, Karla Johanna Padilla Fiallos, MD⁵ <https://orcid.org/0000-0003-2606-6377>

¹Médico General. Universidad Católica de Cuenca. Provincia de Azuay. República del Ecuador.

²Maestrante en epidemiología. Universidad de Cuenca. República del Ecuador.

³Médico General. Universidad Regional Autónoma de Los Andes. Provincia de Tungurahua. República del Ecuador.

⁴Médico General. Universidad Técnica de Ambato. Provincia de Tungurahua. República del Ecuador.

⁵Médico General. Escuela Superior Politécnica de Chimborazo. Provincia de Chimborazo. República del Ecuador.

*Autor de correspondencia: Cristóbal Ignacio Espinoza Díaz, MD. Universidad Católica de Cuenca. Provincia de Azuay. República del Ecuador. Teléfono: 0987714626 Correo electrónico: cristocristocristobal@hotmail.com

Resumen

En décadas recientes, la población mundial ha experimentado una transformación importante en su composición demográfica, impulsada por el envejecimiento global de la población. Este cambio viene acompañado de una transición en el panorama epidemiológico global, con un repunte desmesurado de las enfermedades crónicas no transmisibles. Entre éstas, la diabetes mellitus tipo 2 (DM2) y los trastornos neurocognitivos (TNC) se sitúan entre las primeras posiciones en morbilidad y mortalidad. En efecto, los TNC representan un problema importante para los sistemas de salud pública, al igual que un reto para la práctica clínica del personal médico. En este contexto, la relación entre la DM2, los TNC y el deterioro cognitivo (DC) se hace altamente prominente. Se ha observado que los pacientes con DM2 muestran signos de DC de manera más temprana que el resto de la población, con mayor riesgo de TNC. Por lo tanto, la evaluación de las funciones cognitivas es esencial en los pacientes con DM2, al igual que el abordaje del DC y los TNC. Además, estos problemas dificultan el autocuidado del paciente diabético y la consecución de las metas terapéuticas, y predisponen al desarrollo de complicaciones. Esto demanda el trabajo integrado de un equipo clínico multidisciplinario, al igual que el trabajo en equipo con el grupo familiar y los cuidadores, con el objetivo último de mejorar la calidad de vida de los pacientes, la cual se ve severamente afectada ante la concomitancia de los TNC y la DM2. En esta revisión se discuten aspectos epidemiológicos y clínicos clave para la aproximación clínica al DC y los TNC en el paciente diabético.

Palabras clave: diabetes mellitus, trastornos neurocognitivos, deterioro cognitivo, envejecimiento.

Abstract

In recent decades, the world population has undergone an important transformation regarding its demographic composition driven by the global aging of the population. This change is accompanied by a transition in the global epidemiological panorama, with an unprecedented rise of chronic non-communicable diseases. Among these, type 2 diabetes mellitus (DM2) and neurocognitive disorders (NCD) are both within the largest causes of morbidity and mortality. Indeed, NCD represent an important problem for public health systems, as well as a challenge for daily medical practice. In this context, the relationship among DM2, NCD and cognitive impairment (CI) becomes highly prominent. Patients with DM2 have been observed to show signs of CI earlier than the rest of the population, and increases the risk of NCD. Therefore, evaluation of cognitive function is essential in patients with DM2. In addition, these problems hinder self-care for diabetic patients and the achievement of their therapeutic goals, and predispose them to the development of complications. This demands the integrated work of a multidisciplinary clinical team, as well as joint work with the family and the caregivers, with the ultimate objective of improving the patients' quality of life, which is severely affected when NCD and DM2 co-occur. This review discusses key epidemiological and clinical aspects for the clinical approximation to CI and NCD in diabetic patients.

Palabras clave: diabetes mellitus, neurocognitive disorders, cognitive impairment, aging.

Introducción

En décadas recientes, la población mundial ha experimentado una transformación importante en su composición demográfica, impulsada por el envejecimiento global de la población¹. Actualmente, 11% de la población mundial es mayor de 60 años de edad, y se estima que esta proporción alcance un estimado de 22% para el año 2050². Este cambio viene acompañado de una transición en el panorama epidemiológico global, con un repunte desmesurado de las enfermedades crónicas no transmisibles³. Entre éstas, la diabetes mellitus tipo 2 (DM2) se sitúa entre las primeras posiciones en morbilidad y mortalidad⁴. Asimismo, la mortalidad vinculada a los trastornos neurocognitivos (TNC) se ha multiplicado de forma exorbitante en años recientes, aunada a la alta morbilidad y carga económica por gastos directos e indirectos⁵.

En efecto, los TNC representan un problema importante para los sistemas de salud pública, al igual que un reto para la práctica clínica del personal médico. Esto toma mayor relevancia ante el envejecimiento observado en la población, puesto que la presencia de numerosas comorbilidades tiende a ser la norma en el abordaje del paciente de edad avanzada⁶. En este contexto, la relación entre la DM2, los TNC y el deterioro cognitivo (DC) se hace altamente prominente. Se ha observado que los pacientes con DM2 muestran signos de DC de manera más temprana que el resto de la población, con mayor riesgo de TNC⁷.

Por lo tanto, la evaluación de las funciones cognitivas es esencial en los pacientes con DM2, al igual que el abordaje del DC y los TNC. Además, estos problemas dificultan el autocuidado del paciente diabético y la consecución de las metas terapéuticas, y predisponen al desarrollo de complicaciones⁸. Esto demanda el trabajo integrado de un equipo clínico multidisciplinario, al igual que el trabajo en equipo con el grupo familiar y los cuidadores, con el objetivo último de mejorar la calidad de vida de los pacientes, la cual se ve severamente afectada ante la concomitancia de los TNC y la DM2⁹. En esta revisión se discuten aspectos epidemiológicos y clínicos clave para la aproximación clínica al DC y los TNC en el paciente diabético.

Diabetes mellitus y deterioro cognitivo: una visión epidemiológica

En años recientes, se ha publicado abundante evidencia de peso estableciendo el vínculo entre la DM2 y el desarrollo de TNC. En un meta-análisis de 28 estudios prospectivos observacionales, Gudala y cols.¹⁰ encontraron que los pacientes diabéticos mostraron riesgo incrementado en 73% para todos los tipos de TNC, 56% para enfermedad de Alzheimer (EA) y 127% para demencia vascular (DV). De manera similar, en un estudio longitudinal de 10 años de duración ejecutado con 1617 adultos mayores mexicanos, los pacientes con DM2 tratada o no tratada mostraron un riesgo incrementado para TNC y DC, con razones de riesgo

de 1,41 y 1,55, respectivamente. Asimismo, ambos se asociaron con un riesgo 2,48 veces mayor de mortalidad¹¹. En los pacientes con DM2, los picos en la glicemia parecen ser especialmente deletéreos para la función cognitiva¹². Además, se ha determinado que este riesgo incrementado de DC y TNC es independiente de factores como el sexo, los años de educación y la inactividad física, al igual que de comorbilidades como la obesidad, hipertensión arterial, dislipidemia, y depresión¹³. No obstante, aspectos como la duración de la DM2, la obesidad, y la apnea del sueño, sí parecen tener un efecto negativo específico sobre el deterioro de las funciones ejecutivas¹⁴. Otros factores de riesgo para TNC en pacientes con DM2 incluyen la soltería o viudez, el desempleo, la pobreza¹⁵, y los antecedentes de depresión, ansiedad y problemas con el consumo de alcohol¹⁶.

Es importante resaltar que las alteraciones cognitivas podrían estar presentes desde momentos muy tempranos en la evolución de la diabetes. Se han documentado niveles modestos de DC en individuos con diagnóstico reciente de DM2, especialmente en lo concerniente a la velocidad de procesamiento de información, con mayor susceptibilidad en los pacientes con antecedentes de hábito tabáquico y enfermedades macrovasculares¹⁷. Se han identificado otros factores de riesgo para la presencia de DC temprano en los pacientes con diagnóstico reciente de DM2, incluyendo la edad, el sexo femenino y la presencia de artritis reumatoide o asma bronquial¹⁸.

De manera alarmante, el DC podría estar presente en la historia natural de la DM2 incluso antes de que los parámetros glicémicos alcancen el rango diabético. La hiperglicemia se ha asociado con reducción de la densidad de la materia gris incluso en adultos jóvenes, incluyendo atrofia hipocampal y de la corteza frontal y occipital, que un impacto notorio en la memoria y atención¹⁹. La prediabetes se ha asociado con aceleración del curso del DC, además de menor volumen cerebral total y cantidad de materia blanca²⁰. En relación a las diversas competencias cognitivas, el deterioro en este estadio parece ser especialmente prominente en las áreas de memoria, velocidad perceptual y habilidades verbales²¹.

Los pacientes con diabetes mellitus tipo 1 (DM1) no escapan al impacto cognitivo de la enfermedad. Se ha reportado que los pacientes con DM1 muestran menor velocidad de procesamiento cognitivo y menor flexibilidad mental en comparación con sujetos no diabético²². No obstante, las alteraciones parecen tener mayor magnitud en aquellos con DM2²³, especialmente en áreas como las funciones motoras, el procesamiento cognitivo, la memoria verbal y la memoria visual²⁴. Sin embargo, se ha observado que la exposición repetida a hipoglicemia, hiperglicemia y cetoacidosis diabética en pacientes niños y adolescentes podría predisponer al desarrollo de DC desde edades tempranas²⁵. Por otro lado, los adultos mayores con DM1 podrían ser especialmente propensos a errores clínicamente significativos en sus esquemas terapéuticos²⁶.

Aproximación clínica al deterioro cognitivo en pacientes con diabetes mellitus

Aunque la diabetes puede afectar numerosos dominios de la función cognitiva, estos cambios suelen aparecer de manera subrepticia e insidiosa. Dada la importancia de la intervención temprana en este contexto²⁷, se han remarcado algunos indicios conductuales que podrían sugerir la instalación de DC en los pacientes con DM2. Olvidos frecuentes en relación al monitoreo de la glucosa, toma de la medicación o aplicación de la insulina, horarios de las comidas, o asistencia a las consultas podría sugerir deterioro de la memoria. La incapacidad o errores frecuentes en la administración de medicación o implementación de estrategias conductuales puede ser evidencia de dificultades con la resolución de problemas. Los errores frecuentes tras cambios en el esquema terapéutico y la ansiedad marcada ante el fracaso terapéutico podrían ser indicadores de pérdida de la flexibilidad mental²⁸. Además de servir como indicio diagnóstico, estos incidentes resaltan el impacto deletéreo del DC y los TNC en el autocuidado del paciente diabético. Por lo tanto, el repaso y comprensión de estos aspectos debe tornarse en un punto central en cada consulta en esta población²⁹.

A pesar de la prominencia de estos hallazgos, en la práctica, el DC tiende a ser reconocido cuando su severidad ha alcanzado un nivel moderado-severo, y es típicamente identificado por los propios pacientes, sus familiares, u otros miembros de su grupo de cuidado³⁰. Se ha recomendado el monitoreo anual de la función cognitiva a partir de los 65 años de edad, aunque podría ser necesario desde edades más tempranas en pacientes con factores de riesgo para DC y TNC, como la DM2³⁰. Varias herramientas psicométricas se han recomendado para esta evaluación, incluyendo el mini-examen del estado mental, la evaluación cognitiva de Montreal y el test Mini-Cog. Se recomienda la referencia de especialidades como psiquiatría, neurología o geriatría ante hallazgos significativos en estas pruebas, o cuando es imposible este tipo de evaluación debido a circunstancias logísticas, como tiende a ocurrir en las consultas de atención primaria en salud³¹.

El tratamiento del DC en los pacientes con DM2 es aún controversial. Aunque la evidencia reciente no es concluyente en relación a la magnitud de la mejoría en la función cognitiva en respuesta al tratamiento, actualmente se reconoce el control de los factores de riesgo y comorbilidades como el estándar en este escenario³². En general, se acepta que el objetivo de este tratamiento es desacelerar el progreso del DC, y no revertirlo o detenerlo³³. Por otro lado, se ha propuesto que las metas terapéuticas para el control de la glicemia sea HbA1C <8% en aquellos con DC leve a moderado; y <8,5% en aquellos con DC severo²⁹. 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 DC³⁴.

Al considerar la medicación antidiabética, debe preferirse la prescripción de los agentes con menor riesgo de hipoglucemia, al igual que deben tomarse en cuenta las comorbilidades particulares de cada paciente, especialmente si hay enfermedad renal o hepática³⁵. En este sentido, la insulino-terapia puede ser más segura, y presenta menos contraindicaciones; aunque persiste el riesgo de falla terapéutica, especialmente asociada a errores en el cálculo de la dosis o cumplimiento del esquema terapéutico. La simplificación de los regímenes de insulino-terapia y medicación oral es una opción clave en el abordaje de esta situación³⁶. Algunas estrategias de simplificación incluyen el uso de insulina basal sólo una vez al día para el control de la glicemia en ayuno, reducir el número de inyecciones de insulina por idea, prescribir medicación oral de liberación prolongada, promover la implementación de herramientas de adherencia terapéutica como los dispensadores de píldoras y coordinar el horario de la administración de la medicación con la presencia de los cuidadores en la rutina diaria³⁷. Es importante ajustar las expectativas de pacientes, cuidadores y médicos al utilizar estas estrategias de simplificación, puesto que es improbable que resulten en un control metabólico óptimo. Por el contrario, el objetivo principal de su implementación es reducir el estrés diario en los pacientes y cuidadores, y mejorar su calidad de vida³⁸.

Finalmente, el tratamiento con fármacos antidemenciales clásicos también es controversial en el contexto de la DM2. El uso de inhibidores de la acetilcolinesterasa y memantina está formalmente recomendado en el tratamiento de los TNC, especialmente la EA y DV³⁹. No obstante, podrían tener menor utilidad en los pacientes con DM2⁴⁰, y los inhibidores de la acetilcolinesterasa en particular podrían empeorar la resistencia a la insulina clásica de esta enfermedad⁴¹. Los inhibidores DPP-IV podrían ser una alternativa innovadora para los pacientes con DM2 y TNC, en tanto parecen interferir con numerosos fenómenos fisiopatológicos esenciales en este proceso, suprimiendo la acumulación de proteína amiloide β , disminuyendo la hiperfosforilación de proteína tau, reduciendo la producción de especies reactivas de oxígeno, atenuando la disfunción mitocondrial y reduciendo la neuroinflamación⁴².

Conclusiones

La DM2 guarda un vínculo estrecho no sólo con el DC y los TNC, sino también muchas otras enfermedades crónicas no transmisibles. Por lo tanto, la DM2 representa un objeto importante de intervención terapéutica, en tanto su control devendría en la prevención y mejora de los otros trastornos relacionados metabólicos y vasculares. Esto toma especial importancia ante el envejecimiento de la población⁴³. En este sentido, no debe soslayarse la importancia de la promoción de la actividad física y nutrición sana como herramientas de prevención primaria contra las enfermedades cardiometabólicas, incluyendo la DM2.

Por otro lado, en el abordaje en prevención secundaria es esencial el diagnóstico temprano y el tratamiento oportuno de la DM2, el DC y otras comorbilidades y factores de riesgo. Este enfoque debe focalizarse en algunos grupos especialmente susceptibles para DC y TNC, como aquellos con antecedentes familiares de EA, numerosos factores de riesgo cardiovasculares, sujetos de edad avanzada y aquellos que refieren preocupación personal o de los familiares y cuidadores en relación a la función cognitiva. Asimismo, es importante priorizar la calidad de vida de los pacientes de los cuidadores, en conocimiento de que el abordaje del paciente con TNC es a menudo una experiencia altamente estresante.

Referencias

1. Van Bokkelen G, Morsy M, Kobayashi T. Demographic Transition, Health Care Challenges, and the Impact of Emerging International Regulatory Trends With Relevance to Regenerative Medicine. *Curr Stem Cell Rep.* 1 de junio de 2015;1(2):102-9.
2. Kanasi E, Ayilavarapu S, Jones J. The aging population: demographics and the biology of aging. *Periodontol 2000.* Octubre de 2016;72(1):13-8.
3. Gong JB, Yu XW, Yi XR, Wang CH, Tuo XP. Epidemiology of chronic noncommunicable diseases and evaluation of life quality in elderly. *AGING Med.* 2018;1(1):64-6.
4. Martín-Timón I. Type 2 diabetes and cardiovascular disease: Have all risk factors the same strength? *World J Diabetes.* 2014;5(4):444.
5. Nichols E, Szoeki CEI, Vollset SE, Abbasi N, Abd-Allah F, Abdela J, et al. Global, regional, and national burden of Alzheimer's disease and other dementias, 1990–2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. *Lancet Neurol.* Enero de 2019;18(1):88-106.
6. Divo MJ, Martinez CH, Mannino DM. Ageing and the epidemiology of multimorbidity. *Eur Respir J.* octubre de 2014;44(4):1055-68.
7. Zilliox LA, Chadrasekaran K, Kwan JY, Russell JW. Diabetes and Cognitive Impairment. *Curr Diab Rep.* septiembre de 2016;16(9):87.
8. Biessels GJ, Despa F. Cognitive decline and dementia in diabetes mellitus: mechanisms and clinical implications. *Nat Rev Endocrinol.* octubre de 2018;14(10):591-604.
9. Pan C-W, Wang X, Ma Q, Sun H-P, Xu Y, Wang P. Cognitive dysfunction and health-related quality of life among older Chinese. *Sci Rep.* 25 de noviembre de 2015;5:17301.
10. Gudala K, Bansal D, Schifano F, Bhansali A. Diabetes mellitus and risk of dementia: A meta-analysis of prospective observational studies. *J Diabetes Investig.* Noviembre de 2013;4(6):640-50.
11. Mayeda ER, Haan MN, Kanaya AM, Yaffe K, Neuhaus J. Type 2 Diabetes and 10-Year Risk of Dementia and Cognitive Impairment Among Older Mexican Americans. *Diabetes Care.* Septiembre de 2013;36(9):2600-6.
12. Rawlings AM, Sharrett AR, Mosley TH, Ballew SH, Deal JA, Selvin E. Glucose Peaks and the Risk of Dementia and 20-Year Cognitive Decline. *Diabetes Care.* 1 de julio de 2017;40(7):879-86.
13. Rodríguez-Sánchez E, Mora-Simón S, Patino-Alonso MC, Pérez-Archaederra D, Recio-Rodríguez JJ, Gómez-Marcos MA, et al. Cognitive impairment and dependence of patients with diabetes older than 65 years old in an urban area (DERIVA study). *BMC Geriatr.* 1 de febrero de 2016;16(1):33.
14. Mallorquí-Bagué N, Lozano-Madrid M, Toledo E, Corella D, Salas-Salvadó J, Cuenca-Royo A, et al. Type 2 diabetes and cognitive impairment in an older population with overweight or obesity and metabolic syndrome: baseline cross-sectional analysis of the PRE-DIMED-plus study. *Sci Rep.* 31 de octubre de 2018;8(1):16128.
15. Sengupta P, Benjamin AI, Singh Y, Grover A. Prevalence and correlates of cognitive impairment in a north Indian elderly population. *WHO South-East Asia J Public Health.* 4 de enero de 2014;3(2):135.
16. Mohan D, Iype T, Varghese S, Usha A, Mohan M. A cross-sectional study to assess prevalence and factors associated with mild cognitive impairment among older adults in an urban area of Kerala, South India. *BMJ Open.* 1 de marzo de 2019;9(3):e025473.
17. Ruis C, Biessels GJ, Gorter KJ, Donk M van den, Kappelle LJ, Rutten GEHM. Cognition in the Early Stage of Type 2 Diabetes. *Diabetes Care.* 1 de julio de 2009;32(7):1261-5.
18. Lavielle P, Talavera JO, Reynoso N, González M, Gómez-Díaz RA, Cruz M, et al. Prevalence of Cognitive Impairment in Recently Diagnosed Type 2 Diabetes Patients: Are Chronic Inflammatory Diseases Responsible for Cognitive Decline? *PLOS ONE.* 30 de octubre de 2015;10(10):e0141325.
19. Weinstein G, Maillard P, Himali JJ, Beiser AS, Au R, Wolf PA, et al. Glucose indices are associated with cognitive and structural brain measures in young adults. *Neurology.* 9 de junio de 2015;84(23):2329-37.
20. Marseglia A, Fratiglioni L, Kalpouzos G, Wang R, Bäckman L, Xu W. Prediabetes and diabetes accelerate cognitive decline and predict microvascular lesions: A population-based cohort study. *Alzheimers Dement J Alzheimers Assoc.* 1 de enero de 2019;15(1):25-33.
21. Marseglia A, Dahl Aslan AK, Fratiglioni L, Santoni G, Pedersen NL, Xu W. Cognitive Trajectories of Older Adults With Prediabetes and Diabetes: A Population-Based Cohort Study. *J Gerontol Ser A.* 2 de marzo de 2018;73(3):400-6.
22. Brands AMA, Biessels GJ, de Haan EHF, Kappelle LJ, Kessels RPC. The effects of type 1 diabetes on cognitive performance: a meta-analysis. *Diabetes Care.* Marzo de 2005;28(3):726-35.
23. Moheet A, Mangia S, Seaquist ER. Impact of diabetes on cognitive function and brain structure. *Ann N Y Acad Sci.* septiembre de 2015;1353:60-71.
24. Palta P, Schneider ALC, Biessels GJ, Touradji P, Hill-Briggs F. Magnitude of cognitive dysfunction in adults with type 2 diabetes: a meta-analysis of six cognitive domains and the most frequently reported neuropsychological tests within domains. *J Int Neuropsychol Soc JINS.* Marzo de 2014;20(3):278-91.
25. Cato A, Hershey T. Cognition and Type 1 Diabetes in Children and Adolescents. *Diabetes Spectr.* Noviembre de 2016;29(4):197-202.
26. Chaytor NS. Cognition in Adults and Older Adults With Type 1 Diabetes: Chicken or Egg? *Diabetes Spectr.* Noviembre de 2016;29(4):219-24.
27. Sinclair AJ, Vellas B. Diabetes Mellitus and Cognitive Decline – Prevention Should Not Be Delayed! *J Prev Alzheimers Dis.* 1 de abril de 2018;5(2):95-7.

28. Munshi MN. Cognitive Dysfunction in Older Adults With Diabetes: What a Clinician Needs to Know. *Diabetes Care*. 1 de abril de 2017;40(4):461-7.
29. Kirkman MS, Briscoe VJ, Clark N, Florez H, Haas LB, Halter JB, et al. Diabetes in Older Adults. *Diabetes Care*. 1 de diciembre de 2012;35(12):2650-64.
30. Montgomery W, Goren A, Kahle-Wroblewski K, Nakamura T, Ueda K. Detection, diagnosis, and treatment of Alzheimer's disease dementia stratified by severity as reported by caregivers in Japan. *Neuropsychiatr Dis Treat*. 16 de julio de 2018;14:1843-54.
31. Sinclair AJ, Gadsby R, Hillson R, Forbes A, Bayer AJ. Brief report: Use of the Mini-Cog as a screening tool for cognitive impairment in diabetes in primary care. *Diabetes Res Clin Pract*. Abril de 2013;100(1):e23-25.
32. Grover S. Metabolic-cognitive syndrome: Is this understanding useful? *J Geriatr Ment Health*. 2018;5(1):1.
33. Williamson JD, Launer LJ, Bryan RN, Coker LH, Lazar RM, Gerstein HC, et al. Cognitive Function and Brain Structure in Persons With Type 2 Diabetes Mellitus After Intensive Lowering of Blood Pressure and Lipid Levels: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Intern Med*. 1 de marzo de 2014;174(3):324.
34. Munshi MN, Segal AR, Suhl E, Staum E, Desrochers L, Sternthal A, et al. Frequent hypoglycemia among elderly patients with poor glycemic control. *Arch Intern Med*. 28 de febrero de 2011;171(4):362-4.
35. Munshi MN, Florez H, Huang ES, Kalyani RR, Mupanomunda M, Pandya N, et al. Management of Diabetes in Long-term Care and Skilled Nursing Facilities: A Position Statement of the American Diabetes Association. *Diabetes Care*. 1 de febrero de 2016;39(2):308-18.
36. Thorpe CT, Gellad WF, Good CB, Zhang S, Zhao X, Mor M, et al. Tight glycemic control and use of hypoglycemic medications in older veterans with type 2 diabetes and comorbid dementia. *Diabetes Care*. Abril de 2015;38(4):588-95.
37. Munshi M, Slyne C, Segal AR, Saul N, Lyons C, Weinger K. Simplification of insulin regimen in older adults and risk of hypoglycemia. *JAMA Intern Med* 2016;176:1023-1025.
38. Lipska KJ, Ross JS, Miao Y, Shah ND, Lee SJ, Steinman MA. Potential overtreatment of diabetes mellitus in older adults with tight glycemic control. *JAMA Intern Med*. marzo de 2015;175(3):356-62.
39. Knight R, Khondoker M, Magill N, Stewart R, Landau S. A Systematic Review and Meta-Analysis of the Effectiveness of Acetylcholinesterase Inhibitors and Memantine in Treating the Cognitive Symptoms of Dementia. *Dement Geriatr Cogn Disord*. 2018;45(3-4):131-51.
40. Secnik J, Cermakova P, Fereshtehnejad S-M, Dannberg P, Johnell K, Fastbom J, et al. Diabetes in a Large Dementia Cohort: Clinical Characteristics and Treatment From the Swedish Dementia Registry. *Diabetes Care*. 1 de septiembre de 2017;40(9):1159-66.
41. Sridhar G, Thota H, Allam AR, Suresh Babu C, Siva Prasad A, Divakar C. Alzheimer's disease and type 2 diabetes mellitus: the cholinesterase connection?. *Lipids Health Dis*. 2006;5(1):28.
42. Angelopoulou E, Piperi C. DPP-4 inhibitors: a promising therapeutic approach against Alzheimer's disease. *Ann Transl Med*. junio de 2018;6(12):255-255.
43. Cholerton B, Baker LD, Montine TJ, Craft S. Type 2 Diabetes, Cognition, and Dementia in Older Adults: Toward a Precision Health Approach. *Diabetes Spectr*. Noviembre de 2016;29(4):210-9.

Manuel Velasco (Venezuela) **Editor en Jefe** - Felipe Alberto Espino Comercialización y Producción
Reg Registrada en los siguientes índices y bases de datos:

WEB OF SCIENCE (WOS)

SCOPUS, EMBASE, Compendex, GEOBASE, EMBiology, Elsevier BIOBASE, FLUIDEX, World Textiles,

OPEN JOURNAL SYSTEMS (OJS)

REDALYC (Red de Revistas Científicas de América Latina, el Caribe, España y Portugal),

Google Scholar

LATINDEX (Sistema Regional de Información en Línea para Revistas Científicas de América Latina, el Caribe, España y Portugal)

LIVECS (Literatura Venezolana para la Ciencias de la Salud), LILACS (Literatura Latinoamericana y del Caribe en Ciencias de la Salud)

PERIÓDICA (Índices de Revistas Latinoamericanas en Ciencias), REVENCYT (Índice y Biblioteca Electrónica de Revistas Venezolanas de Ciencias y Tecnología)

SABER UCV, DRJI (Directory of Research Journal Indexing)

CLaCALIA (Conocimiento Latinoamericano y Caribeño de Libre Acceso), EBSCO Publishing, PROQUEST



Esta Revista se publica bajo el auspicio del
Consejo de Desarrollo Científico y Humanístico
Universidad Central de Venezuela.



cdch-ucv.net

publicaciones@cdch-ucv.net

WWW.REVHIPERTENSION.COM

WWW.REVDIABETES.COM

WWW.REVSINDROME.COM

WWW.REVISTAAVFT.COM