PARA TÍTULOS PROFESIONALES DE ESPECIALISTAS (CUARTO NIVEL)

PONTIFICIA UNIVERSIDAD CATÓLICA DEL ECUADOR

DECLARACIÓN y AUTORIZACIÓN

Nosotros, **HUMBERTO RODRIGO MORALES ROJAS Y RICARDO ESTEBAN CORTEZ ANDRADE** con C.I. **171745850-7 y 171653154-4** autores del trabajo de graduación intitulado: **"RELACIÓN DEL ORTOSTATISMO CON LOS NIVELES DE HEMOGLOBINA GLICOSILADA Y LA PRESENCIA DE DETERIORO COGNITIVO EN PACIENTES ADULTOS MAYORES CON Y SIN DIABETES MELLITUS TIPO 2, PERTENECIENTES AL HOSPITAL ENRIQUE GARCÉS DE QUITO-ECUADOR"** en la Facultad de **Medicina**:

1.- Declaro tener pleno conocimiento de la obligación que tiene la Pontificia Universidad Católica del Ecuador, de conformidad con el artículo 144 de la Ley Orgánica de Educación Superior, de entregar a la SENESCYT en formato digital una copia del referido trabajo de graduación para que sea integrado al Sistema Nacional de Información de la Educación Superior del Ecuador para su difusión pública respetando los derechos de autor.

2.- Autorizo a la Pontificia Universidad Católica del Ecuador a difundir a través de sitio web de la Biblioteca de la PUCE el referido trabajo de graduación, respetando las políticas de propiedad intelectual de Universidad.

Quito, 03 de septiembre de 2013

Dr. Humberto Rodrigo Morales Rojas
C.I. 171745850-7

Dr. Ricardo Esteban Cortez Andrade
C.I. 171653154-4

“RELACIÓN DEL ORTOSTATISMO CON LOS NIVELES DE HEMOGLOBINA GLICOSILADA Y LA PRESENCIA DE DETERIORO COGNITIVO EN PACIENTES ADULTOS MAYORES CON Y SIN DIABETES MELLITUS TIPO 2, PERTENECIENTES AL HOSPITAL ENRIQUE GARCÉS DE QUITO – ECUADOR”

HOSPITAL DR. ENRIQUE GARCÉS
QUITO – ECUADOR

DR. NELSON CEVALLOS
DIRECTOR DE TESIS

DR. RENE BUITRÓN
ASESOR METODOLOGICO DE TESIS

RICARDO CORTEZ ANDRADE
HUMBERTO MORALES ROJAS

AGRADECIMIENTOS

Este inmenso sueño que ahora es una realidad palpable para mí y mi familia, se lo debo a la extraordinaria bondad de Dios, al amor infinito de mi familia, al apoyo incondicional de mis padres y mis suegros. Sin olvidar a la Tía Marthy que cuido a mis hijos en las incansables jornadas de trabajo y estudio.

Tito Morales

Agradezco a mi familia, amigos y la persona que me acompaño durante todo este tiempo, la culminación de esta etapa de mi vida. De forma muy especial a mis profesores por ser la dirección a seguir y sobretodo a Dios por ser parte de mi vida.

Ricardo Cortez.

TABLA DE CONTENIDOS

1. CAPITULO I: Introducción…….. 10

2. CAPITULO II: Revisión Bibliográfica…… 14

3. CAPITULO III: Métodos……. 46

4. CAPITULO IV: Resultados…….. 55

5. CAPITULO V: Discusión……. 77

Paginas Complementarias:

Bibliografía…….. 86

6. APENDICE……... 91

LISTA DE CUADROS

- **Tabla 1:** Acciones de la insulina en tejidos específicos (Tomado y adaptado de: KACSOH B. Endocrine Physiology. Primera Edición. Editorial McGraw-Hill. New York, 2000)

- **Tabla 2:** Criterios de inclusión y exclusión de los parámetros utilizado para la selección de pacientes del presente estudio "Relación del ortostatismo con los niveles de hemoglobina glicosilada y la presencia de deterioro cognitivo en pacientes adultos mayores con y sin diabetes mellitus tipo 2, pertenecientes al Hospital Enrique Garcés de Quito – Ecuador". Creado por: Ricardo Cortez y Humberto Morales.

- **Tabla 3:** Definición de variables utilizadas para la selección de pacientes del presente estudio "Relación del ortostatismo con los niveles de hemoglobina glicosilada y la presencia de deterioro cognitivo en pacientes adultos mayores con y sin diabetes mellitus tipo 2, pertenecientes al Hospital Enrique Garcés de Quito – Ecuador". Creado por: Ricardo Cortez y Humberto Morales.

- **Tabla 4:** Operacionalización de variables utilizadas para el desarrollo del presente estudio "Relación del ortostatismo con los niveles de hemoglobina glicosilada y la presencia de deterioro cognitivo en pacientes adultos mayores con y sin diabetes mellitus tipo 2, pertenecientes al Hospital Enrique Garcés de Quito – Ecuador". Creado por: Ricardo Cortez y Humberto Morales.

- **Tabla 5.** Frecuencia de presión arterial sistólica y diastólica en pacientes adultos mayores con y sin diabetes mellitus tipo 2 en posición sentada

- **Tabla 6.** Frecuencia de presión arterial sistólica y diastólica en pacientes adultos mayores en posición de pie

- **Tabla 7:** Frecuencia de Diabetes en pacientes adultos mayores del Hospital Enrique Garcés – Quito

- **Tabla 8:** Frecuencia de Diabetes mellitus Tipo 2 en pacientes adultos mayores por edad y por décadas.

- **Tabla 9:** Frecuencia de Diabetes mellitus Tipo 2 en pacientes adultos mayores por nivel de instrucción.

- **Tabla 10:** Relación entre Minimental y Diabetes mellitus Tipo 2 en pacientes adultos mayores

- **Tabla 11:** Relación entre Minimental y género en paciente en pacientes adultos mayores

- **Tabla 12:** Relación entre Minimental y la edad en pacientes adultos mayores

- **Tabla 13:** Relación entre Minimental y la instrucción en paciente en pacientes adultos mayores

- **Tabla 14:** Relación entre MMSE y hemoglobina glicosilada en pacientes adultos mayores.

- **Tabla 15:** Relación entre MMSE y la presencia de comorbilidad en paciente adultos mayores.

- **Tabla 16:** Relación entre ortostatismo y género en pacientes adultos mayores

- **Tabla 17:** Relación entre ortostatismo y la edad en pacientes adultos mayores

- **Tabla 18:** Relación Entre Ortostatismo Y Presencia De Comorbilidad En Paciente Adultos Mayores Con Y Sin Diabetes Mellitus Tipo 2

- **Tabla 19.** Regresión logística multinomial de los factores que explican demencia y deterioro cognitivo en pacientes diabéticos del Hospital Enrique Garcés De Quito.

LISTA DE FIGURAS

- **Gráfico 1.** Distribución porcentual de hipertensión arterial en los pacientes adultos mayores de 65 años del Hospital Enrique Gárces - Quito en posición sentada.
- **Gráfico 2.** Frecuencia de hipertensión arterial en pacientes adultos mayores en posición de pie.
- **Gráfico 3.** Porcentaje de frecuencia cardiaca en los pacientes adultos mayores en posición de pie.
- **Gráfico 4.** Porcentaje de ortostatismo en los pacientes adultos mayores de 65 años del Hospital Enrique Garcés - Quito.
- **Gráfico 5:** porcentaje de presencia de diabetes mellitus tipo 2 en relación a género en pacientes adultos mayores
- **Gráfico 6:** Relación entre ortostatismo en pacientes adultos mayores con y sin Diabetes mellitus Tipo 2
- **Gráfico 7:** Relación entre el resultado de MMSE y la presencia de ortostatismo en adultos mayores con y sin diabetes mellitus tipo 2.
- **Gráfico 8:** Relación entre niveles de hemoglobina glicosilada y ortostatismo en pacientes adultos mayores

RESUMEN Y ABSTRACT

El presente estudio se basó en un análisis de casos y controles pareados en pacientes mayores de 60 años pertenecientes al hospital Dr. Enrique Garcés (HEG) Quito – Ecuador; con el fin de determinar la relación entre el ortostatismo y la aparición del deterioro cognitivo temprano.

Se designó dos grupos: los casos eran pacientes con diagnóstico de diabetes mellitus tipo 2, que acuden a la clínica de diabetes del HEG; mientras que los controles fueron pacientes que no presentaron diabetes mellitus tipo 2 al momento de la recolección de los datos.

Se determinó en ambos grupos la presencia de ortostatismo, basándose en la toma de presión arterial y frecuencia cardiaca en posición sentada y de pie; posteriormente se les realizo el test minimental (MMSE) obteniendo un puntaje corregido para la edad y su nivel de educación. Además se consideró los valores de hemoglobina glicosilada sérica de cada paciente y su relación con la presencia de algún nivel de deterioro cognitivo.

La muestra constó de 258 personas con una media de 74 años; 46,1% fueron mujeres y el 53,9% varones; 38,4% presentaron diagnóstico de diabetes mellitus tipo 2, el 31% tuvieron comorbilidades (hipertensión arterial en tratamiento regular), 66,5% de la población estudiada tuvo un valor de hemoglobina glicosilada menor a 6,5%. Los valores de MMSE con diagnóstico probable de demencia, puntaje menor de 24, se observaron en 70 personas (27,13%; IC 95%; 21,8% - 32,9%) y 104 (40,3%; IC 95%; 34,2% - 46,5%) tuvieron valores menores de 27 en el MMSE, sugestivos de deterioro cognitivo. El 38,4% de la muestra presentó ortostatismo mas diabetes mellitus tipo 2 vs el 13,8% solo ortostatismo (OR: 3,78, p: 0,0001). El mayor porcentaje (62,86%; IC 95% 50,48% - 74,11%) de valores compatibles con demencia en el MMSE se encontraron en los pacientes con diagnóstico de diabetes mellitus tipo 2 (V de Cramer 0,49). Además los pacientes que no presentan ortostatismo poseen un puntaje dentro de lo esperable para su edad en el MMSE (p: 0,0001). De las 60 personas que mostraron ortostatismo, el 34,5% (IC 95%, 11,6% - 50%) tuvieron valores de hemoglobina glucosilada por encima de 6,5% (OR 2,47, p 0.0015).
El análisis multivarial determinó que el poseer Diabetes Mellitus Tipo 2 y ortostatismo es un factor de riesgo para el deterioro cognitivo y demencia.

ABSTRACT

The present study is based on a case control analysis and involved patients over 60 years that seek attention in Dr. Enrique Garces (HEG) Hospital in Quito – Ecuador.

The aim of this study is to determinate the relation between orthostatism and the apparition of early cognitive inpairement

We designed two groups: the cases were patients with Type 2 Diabetes Mellitus, which assist to the diabetes clinic of the hospital; while the other, named as control group where patients that lacked such diagnosis at the moment of the data recollection.

We determinate in the two groups the presence of orthostatism, based on the arterial pressure and heart rate in sit and standing positions; afterwards we realized a minimental test (MMSE) obtaining a score corrected for the age and educational level. Also we considered the serum glicosilated haemoglobin of each patient and its relationship with the presence of any level of cognitive deterioration.

We used a sample of 258 with a mean of 74 years old; 46,1% were female, while 53,9% male 38,4% presented a diagnosis of type 2 diabetes mellitus, 31% had associated comorbilities (arterial hypertension with regular treatment), 66,5% of the population had a glicosilated haemoglobin less than 6.5%. The probable diagnosis of dementia based on the MMSE score was observed y 70 patients (27,13%; CI 95%; 21,8% - 32,9%) and 104 (40,3%; IC 95%; 34,2% - 46,5%) had values of 27 or less in the MMSE test, which suggest some level of cognitive deficit. 38,4% of the sample featured orthostatism plus diabetes vs 13.8% featured orthostatism alone (OR: 3,78, p: 0,0001). The largest percentage (62,86%; IC 95% 50,48% - 74,11%) of the values compatible with dementia based on the MMSE score where found in patients with type 2 diabetes (Cramer V of 0,49). Also the patients that didn’t featured orthostatism, presented a score within the expected for their age based on the MMSE (p: 0,0001). Of the 60 patients that showed orthostatism, 34,5% (IC 95%, 11,6% - 50%) had glycosilated haemoglobin over 6.5% (OR 2,47, p 0.0015).

The multivariable analysis determinated that the lack of diagnosis of type 2 diabetes or orthostatism is a protective factor against cognitive deterioration and dementia.

CAPITULO I: INTRODUCCIÓN

Los estudios sobre adultos mayores están cada día afinando en las posibles relaciones entre la salud física y las habilidades cognitivas de las personas. En este sentido, la diabetes ha demostrado ser una enfermedad que sus secuelas se dirigen incluso a las áreas cognitivas y sus consecuencias acaban siendo relevantes en la vida social y afectiva de los adultos mayores. La literatura científica es cada vez más ambiciosa respecto al tratamiento integral de los adultos mayores por lo que los conocimientos que se generan están dirigidos a prevenir y controlar las complicaciones. La diabetes es uno de estos ejemplos en los que los esfuerzos de la investigación y la intervención se interesan tanto en conocer más aspectos de la propia enfermedad como a prevenir o evitar sus efectos en la vida cotidiana de las personas que la padecen. La diabetes es una de las enfermedades endocrinas sobre la que científicamente se tiene más datos, caracterizada por una secreción anormal, deficitaria y/o resistencia periférica de la insulina. La consecuencia inmediata de esta secreción anormal es la tendencia a mantener niveles de glucosa en sangre inapropiadamente elevados (hiperglicemia). Según cual sea el mecanismo por el que se produce la elevación de la glicemia, se distinguen dos tipos de diabetes, la tipo 1 o la tipo 2. Estos son los dos tipos principales de diabetes pero existen cuadros muy variados de degeneración pancreática, errores innatos del metabolismo, trastornos neuromusculares hereditarios, trastornos citogenéticos, obesidad, embarazo, síndrome de Cushing, síndrome de Down, etc.

La diabetes mellitus constituye un síndrome etiopatológicamente heterogéneo, en el que influyen factores genéticos, hormonales y ambientales. Los factores genéticos apenas explican la etiología del 10% de los pacientes diabéticos existentes, además de que ningún

marcador biológico ha resultado ser suficientemente fiable para saber quiénes serán diabéticos o no a lo largo de sus vidas. En la actualidad se considera que parte de la población porta un genotipo que desencadena insulinorresistencia[1]. Si en estas personas se dan una serie de circunstancias ambientales como sedentarismo, alimentación abundante de calorías, tabaquismo, alcoholismo, exceso de estrés y otros factores ambientales, la insulinorresistencia provoca aumento crónico de insulina en sangre y se ponen en marcha los procesos que conducirán a la obesidad androide, la diabetes tipo 2, la dislipidemia, la hipertensión y la arteriosclerosis[3].

No existe un tratamiento curativo de la diabetes y el objetivo debe estar relacionado con la prevención, por tanto, la sociedad debe centrarse en controlar los factores de riesgo. Existe ciertos factores de riesgo que no pueden ser modificados como: antecedentes familiares de diabetes, ser mayor de 45 años, pertenecer a determinados grupos étnicos como los afroamericanos e hispanoamericanos; y otros modificables como la hipertensión, la obesidad, sufrir diabetes durante el embarazo, los niveles altos de triglicéridos y colesterol en sangre[4].

A pesar de que el objetivo inmediato del tratamiento es estabilizar los niveles de glucosa para poder eliminar los síntomas, el objetivo a largo plazo es prolongar y mejorar la calidad de vida, aliviar los síntomas y prevenir las futuras complicaciones.

Se ha demostrado (Polaino-Lorente y Gil, 1990) que las complicaciones a largo plazo son muy relevantes para la calidad de vida: isquemia distal, infarto cardíaco, retinopatía, etc. Se

calcula que la diabetes reduce entre 5 y 20 años la esperanza de vida de quienes la padecen.

El deterioro cognitivo se considera una posible consecuencia de la diabetes y algunas investigaciones han estudiado a esta como factor de riesgo en el declive cognitivo y sobretodo en la Demencia tipo Alzheimer. Las alteraciones se han registrado en el lenguaje verbal, la memoria, la atención, las funciones ejecutivas, la eficacia psicomotora, etc. La diabetes además afecta a la micro y macro circulación y por lo tanto a los vasos sanguíneos que irrigan el cerebro, por lo que se ha planteado la relación entre la diabetes y la degeneración del metabolismo, cambios estructurales y funcionales en el sistema nervioso central (SNC)[19,20].

En el presente trabajo se analizo la relación entre la presencia de ortostatismo, como complicación de la Diabetes Mellitus Tipo 2 y la presencia del deterioro cognitivo temprano en los pacientes adultos mayores, corroborado por múltiples estudios que desarrollan el tema de las complicaciones crónicas de la diabetes y el aparecimiento de demencia y enfermedad cerebro vascular; de esta forma es clara la asociación del mal control de la diabetes y su correlación con enfermedades degenerativas del sistema cardiovascular y cerebrovascular.

En un análisis de estudios se encontró la asociación entre el mal control de la diabetes y enfermedad cerebrovascular. La enfermedad cerebrovascular se encuentra íntimamente relacionada con el aparecimiento temprano de demencia vascular, lacunar, taupatías[4].

Varios estudios señalan a la disautonomía como factor de riesgo cardiovascular (Consenso de San Antonio), ya que es considerada como una expresión de la enfermedad cardiovascular secundaria a la Diabetes Mellitus Tipo 2. Esta es establecida mediante la diferencia entre la toma de frecuencia cardiaca, respiratoria y tensión arterial en posición sentado y de pie, siendo de gran relevancia su determinación durante el examen físico.

El marcador para demostrar disautonomía puede encontrarse durante el examen físico, pruebas de valsalva y correlación con tilt test, mesas basculante y holter cardiaco, todo esto con el fin de establecer si existe enfermedad disautonómica en un paciente diabético y ser indicativo del desarrollo de enfermedades neurodegenerativas.

El presente estudio tiene la relevancia de establecer la asociación entre la disautonomía (Criterios de Consenso de San Antonio) expresada por el ortostatismo y su relación con deterioro cognitivo (score de MMSE), en un mundo donde tenemos que prevenir el aparecimiento de enfermedades crónicas limitantes y su impacto al sistema de salud, económico, social y sobretodo de la calidad de vida de nuestros pacientes.

CAPITULO II: Revisión Bibliográfica.

Fisiología de la secreción de insulina

La insulina es una hormona proteica compuesta de dos cadenas peptídicas (cadena A, se compone de 21 aminoácidos, mientras la cadena B de 30 aminoácidos), unidos por enlaces disulfuro. El gen que codifica la insulina se localiza en el cromosoma 11p15[1].

Las células B de los islotes pancreáticos sintetizan insulina a partir de un precursor de cadena única, la pre-proinsulina que después de su translocación a través de la membrana del retículo endoplásmico rugoso, sufre el desdoblamiento en forma rápida de péptidos señal N-terminal hasta formar la proinsulina[1,2].

La proinsulina, esta empaquetada en su estructura con los factores de crecimiento afines a la insulina I y II, y con dos endopeptidasas dependientes de Calcio: PC2 y PC3, estos tienen dominios catalíticos relacionados con los de la subtilisina y causan desdoblamiento en las secuencias de lisina-arginina o arginina-arginina, haciendo que la PC2 desdoble selectivamente la unión entre la cadena A y el péptido C, y la PC3 la unión de la cadena B con el péptidos C. El momento de la conversión hacia insulina en el aparato de Golgi, se elimina mediante proteólisis cuatro aminoácidos básicos y el conector restante o péptidos C. Esto da a lugar a dos cadenas de polipéptidos A y B de la molécula de insulina, que contiene un enlace disulfuro intrasubunidad y dos intersubunidad, dando como resultado un peso molecular total de 5800 Da. La transformación comienza en el aparato de Golgi, continua en los gránulos secretores, y es casi completa en el momento de la secreción; de

este modo los gránulos secretores contienen insulina junto con pequeñas cantidades de proinsulina. Cuando la célula beta pancreática es estimulada, cantidades equimolares de péptido C y de insulina, hasta el 15% de proinsulina son liberadas hacia el fluido intersticial por medio de exocitosis. El péptidos C no tiene una función biológica conocida, pero sirve como índice de la secreción de insulina[2].

El receptor de la insulina, es una tirosinquinasa. En otras palabras, funciona como una enzima que transfiere grupos fosfato desde el ATP (adenosin trifosfato) hacia los residuos tirosina en las proteínas objetivo intracelulares. Los receptores se encuentran en hígado, músculo, grasa, las células beta del páncreas, y otros lugares no tan clásicos como las células circulantes, cerebrales, y las gónadas[1,2].

Como los receptores de otras hormonas proteicas, los receptores para insulina están en la membrana plasmática. El receptor para insulina es una glicoproteína de cuatro subunidades. Tiene dos subunidades alfa y dos subunidades beta unidas por uniones disulfuro. Las cadenas alfa son enteramente extracelulares, mientras que las beta son transmembrana y poseen una actividad tirosinproteincinasa.
Otros receptores que comparten este tipo de actividad incluyen a los del Factor de crecimiento epidérmico (EGF), Factor del crecimiento parecido a al insulina I, factor del crecimiento derivado de plaquetas (PDGF), y el Factor estimulante de colonia I[2].

La insulina se une a la porción N-terminal de la subunidad alfa y al hacerlo ocasiona un cambio conformacional de la subunidad beta, cambio que estimula la actividad la actividad

kinasa del receptor. La unión de la insulina a las subunidades causa que las subunidades beta se fosforilicen a si mismas (autofosforilación en 6 residuos de tirosina), activando de éste modo la actividad catalítica del receptor. Una vez que la insulina se une al receptor, los receptores se agregan y se internalizan con rapidez, luego de lo cual pueden desintegrarse o reciclarse. En células intactas, el receptor también fosforila a residuos de serina y treonina, por medio de la proteíncinasa C y la proteíncinasa dependiente del AMPc; este tipo de fosforilación bloquea a la actividad de la tirosincinasa[3].

La cinasa de receptor activada, fosforila a una proteína IRS-1 (sustrato de receptor de insulina). La fosforilación de IRS-1, es el dique para otras proteínas que tienen los dominios de homología Src2 (SH2). Una de ellas es la fosfoinositida 3 cinasa (PI3-cinasa), que consta de dos subunidades; una catalítica (p110) y otra reguladora (p85), y esta a su vez posee dos dominios SH2 y esta son los que se unen con IRS-1. Se cree que la adición de fosfatos a fosfoinositidas, son las que tienen que ver en la transducción de señales. Hay varios compuestos que estimulan la mitogénesis como: PDGF, EGF, la IL-4, y el encogen Ras, que pueden activar a la PI3-cinasa[2].

La regulación de la insulina, se basa en mantener concentraciones estables de glucosa en la sangre, la misma que es no es solo regulada por hormonas pancreáticas, sino también por la interacción de nutrimentos, hormonas gastrointestinales y neurotransmisores del sistema nervioso autónomo.

Favorecen la secreción de la insulina, la glucosa, los cuerpos cetónicos, aminoácidos y los ácidos grasos.

Los islotes de Langerhans, poseen receptores α2 adrenérgicos y β2 adrenérgicos. Los receptores α2, producen una inhibición de la producción de insulina al igual que todo lo que estimule el sistema autónomo como son: la hipoxia, hipotermia, cirugías y quemaduras. En cambio, los receptores β2 estimulan la síntesis de insulina, al igual que varias de las hormonas gastrointestinales, entre las mas potentes se encuentran el péptido inhibidor gastrointestinal, péptidos parecido al glucagón 1, gastrina, colecistocinina, péptido intestinal vasoactivo y el péptido liberados de gastrina.

El aumento de la concentración plasmática de glucosa causa la rápida liberación de los gránulos de insulina almacenados en las células beta. Según los últimos estudios, la insulina mantiene un patrón pulsátil de liberación, con pequeñas salvas de secreción que se produce aproximadamente cada 10 minutos, superpuestas a oscilaciones de mayor amplitud de entre 80 y 150 minutos. La liberación de la insulina, estimulada por la glucosa, es bifásica. La primera etapa, se da al minuto, pero posee corta duración; mientras que la segunda fase, se inicia más tardíamente pero tiene una duración prolongada, se atribuye a la secreción de insulina sintetizada de novo. Luego de 1,5 – 3 h. de secreción continua, los valores de insulina caen a un 15 – 25% de los valores máximos, concentraciones que se pueden mantener por más de 48 horas antes de retornar a niveles basales[3].

La glucosa entra a las células β mediante el GLUT2; la glucocinasa, que se encuentra solo en el hígado y células pancreáticas, regula el metabolismo de la glucosa. La liberación de la insulina depende de la concentración de calcio extracelular que exista, ya que durante su metabolismo se produce una modificación entre la proporción de ADP y ATP, produciendo la inhibición de los canales de K sensibles a ATP causando la despolarización de la célula, pero la activación de los canales de calcio dependientes de voltaje favoreciendo así la entrada de este al interior de la célula. Esta entrada de calcio produce la activación de las fosfolipasas A2 y C, lo que lleva a la formación de ácido araquidónico, inositol polifosfato y diacilglicerol. El inositol 1, 4, 5 trifosfato moviliza el calcio del retículo endoplasmático, aumentando así las concentraciones intra-celulares de calcio y este calcio es el que actúa como secretagogo de la insulina. También, las concentraciones de calcio libre se incrementan cuando hay la estimulación de la fosfolipasa C por la acetilcolina y la colecistocinina, así como por todas las hormonas que aumentan las concentraciones intracelulares de adenilil ciclasa, enzima que sintetiza AMPc. Esta enzima queda activada por el glucagón, péptidos inhibidor gastrointestinal, péptidos parecido a glucagón-1 y se bloquea por la somatostatina y los agonistas de los receptores α2adrenergicos.

Hay que tomar en cuenta, que la circulación pancreática llega primero a las células β, la insulina puede actuar como hormona paracrina interfiriendo con la estimulación de las células α y δ.

La insulina, en la circulación se encuentra en forma de monómeros libres. El páncreas en ayuno es capaz de secretar 40 ug (1 UI/h) de insulina, para alcanzar una concentración en la vena porta de 2 a 4 ng/ml (50 a 100 uU/ml) y en circulación periférica de 0.5 ng/ml (12uU/ml) [2,6].

La vida media de la insulina es de 5 a 6 minutos, mientras que el del péptido C es de 30 minutos. No hay que olvidar que también se libera conjuntamente con la insulina, la proinsulina con una vida media de 17 minutos, representando solo el 10% de la insulina inmunorreactiva y el 2% de la potencia de esta.

La insulina se desintegra en el hígado, músculos y riñón mediante metaloproteinasas. Por poseer un endotelio de tipo discontinuo, el hígado es el único órgano que es alcanzado directamente por la insulina circulante en el plasma. En contraste, el endotelio capilar del músculo y el tejido adiposo es del tipo continuo, y la insulina penetra esta barrera mediante un proceso lento de transcitosis no mediada por receptores

Aproximadamente, el 50% de la insulina que llega al hígado se destruye y nunca llega a la circulación, además a nivel renal la insulina se filtra en los glomérulos renales y se reabsorbe en los túbulos lo que también la desintegra[4].

La desintegración a nivel hepático se da de manera primaria, después de la internalización del receptor y la hormona, y en menor cantidad en la superficie celular. El complejo insulina-receptor se internalizar hacia los endosomas donde se inicia su desintegración, además pequeñas cantidades de insulina llegan hacia los lisosomas para su desintegración.

Las acciones de la insulina, se producen en varios tejidos blanco, como el hígado, músculo, grasa, entre otros.

La insulina estimula las acciones anabólicas, uso y almacenamiento, de la glucosa, aminoácidos y ácidos grasos. Pero también bloquea los procesos catabólicos, desintegración, de glucógeno, grasas y proteínas.

Además, regula la entrada de glucosa hacia músculo y tejido adiposo. Esta entra por difusión facilitada mediada por la familia de los transportadores de glucosa GLUT 1 a 5. La insulina estimula el transporte de glucosa, al favorece la translocación de las vesículas intracelulares que poseen GLUT 4 y 1, previa fosforilación de glucosa[3].

La glucosa se transforma a glucosa 6 fosfato mediante la acción de la hexocinasa (I-IV), la hexocinasa IV denominada glucocinasa se encuentra relacionada con GLUT 2 en el hígado y células pancreáticas β. Mientras que la hexocinasa II, se encuentra relacionada con GLUT 4 en el músculo estriado, cardiaco y tejido adiposo[2].

La glucosa-6-fosfato, posee varios caminos. Uno de los cuales es entrar a la vía de glucolítica y generar ATP; también puede incorporarse en el glucógeno después de su isomerización en glucosa 1 fosfato.

La insulina favorece el depósito de glucógeno por la síntesis aumentada de glucógeno sintetasa, enzima que controla la velocidad en la síntesis de glucógeno, y al inhibir la fosforilasa.

Otro de los efectos importantes de la insulina es la regulación de la transcripción de genes, entre los ejemplos de esta acción se encuentra la inhibición de la trascripción de la fosfoenolpirivato de carboxilasa, y esto explica porque la insulina tiene la capacidad de inhibir la gluconeogénesis y también nos dice porque el hígado comienza a producir glucosa en grandes cantidades cuando se encuentra una insulinorresitencia.

Efecto	Tejido blanco
Estimulación de la captación de glucosa	Músculo, adiposito
Estimulación de la Na^+/K^+ ATPasa	Músculo, adiposito
Inhibición de la glucogenólisis	Hígado, músculo
Estimulación de la síntesis de glucógeno	Músculo, hígado
Inhibición de la gluconeogénesis	Hígado
Estimulación de la síntesis de colesterol	Hígado, corteza suprarrenal, gónadas
Inhibición de la lipólisis	Adiposito, hígado
Estimulación de la síntesis y esterificación de ácidos grasos	Tejido adiposo, hígado
Aumento de la secreción de insulina inducida por glucosa	Célula beta pancreática
Estimulación de la lipoproteína lipasa	Principalmente en los lechos capilares del tejido adiposo y el músculo esquelético
Estimulación de la producción de leche	Glándula mamaria
Supresión del apetito	Captación de glucosa mediada por insulina en el hipotálamo ventral
Regulación de la expresión de aproximadamente 100 genes	Diferentes células blanco
Estimulación de la captación de aminoácidos	Todas las células
Estimulación de la síntesis proteica	Todas las células
Inhibición de la degradación proteica	Todas las células

Estimulación de la síntesis del ADN y la progresión del ciclo celular	Todas las células
Inhibición de la apoptosis	Todas las células

Tabla 1: Acciones de la insulina en tejidos específicos (Tomado y adaptado de: KACSOH B. Endocrine Physiology. Primera Edición. Editorial McGraw-Hill. New York, 2000)

Fisiopatología de la diabetes

La diabetes es una de los síndromes caracterizados por hiperglicemia, alteraciones del metabolismo de lípidos, carbohidratos y proteínas consiguiendo con ellos aumentar el riesgo de enfermedades vasculares.

Los últimos criterios de la American Diabetes Association (ADA: Diagnosis and classification of diabetes mellitus. Diabetes Care. 2005;28:S37-S42), para el diagnostico de diabetes son:

1. Síntomas de diabetes más concentraciones de glucosa sanguínea al azar de mayor o igual 200mg/dl.

   O bien

2. Glucosa plasmática en ayunas mayor o igual 126 mg/dl.

   O bien

3. Glucosa plasmática a las 2 horas mayor o igual a 200 mg/dl, durante una prueba de tolerancia a la glucosa.

4. Hemoglobina Glicosilada mayor a 6.5%

Aunque existen muchas causas de la etiología de la diabetes, nosotros nos vamos a centrar en la diabetes mellitus tipo 2.

Esta se debe al decremento de la concentración de insulina en la circulación, conjuntamente con una disminución de la respuesta de los tejidos periféricos a esta, llamada resistencia a la insulina.

El glucagón juega un papel importante en la fisiopatología de la diabetes, ya que esta posee la capacidad de realizar las acciones opuestas a la insulina sobre el hígado, ya que estimula la gluconeogénesis, pero posee poco efecto sobre la utilización periférica de la glucosa[3,4].

Si partimos del hecho que en los pacientes que poseen diabetes hay una disminución o resistencia a la insulina, con un estado de hiperglucagonemia, va a existir algunos cambios:

1. Aumento de la producción de glucosa a nivel hepático
2. Disminución de la captación periférica de la glucosa
3. Disminución de la conversión de glucosa en glucógeno en el hígado.
4. Alteran el metabolismo de lípidos, proteínas y cetonas.

A concentraciones por debajo de las necesarias para estimular la captación de glucosa, la insulina en el *Tejido Adiposo*, inhibe la lipasa sensible a hormona, con lo que consigue bloquear la hidrólisis de los triglicéridos, esto además disminuye la concentración de glicerol, con lo que consigue inhibir la gluconeogénesis. Y disminuye los ácidos grasos libres, suprimiendo así la producción de cuerpos cetónicos. Cabe recalcar que estos mecanismos reguladores se encuentran alterados en los pacientes que presentan diabetes, con lo que aumenta la probabilidad de incrementar la gluconeogénesis y la cetogenesis[5].

El hígado es capaz de producir cuerpos cetónicos. Lo que sucede es que los AGL se oxidan a Acetil Co-A; esto se realiza mediante la acción de la acilcarnitintransferasa, que coge los esteres de carnitina y el Co-A, y los transforma a Acetil Co-A y esta a su vez, en Acetoacetato y β-hidroxibutirato. Todo este sistema esta regulado por la Malonil Co-A, que se encuentra en la mitocondria, al aumentar la síntesis de los AGL aumenta la cantidad de la Malonil y bloquea a la acilcarnitintransferasa[2].

Normalmente, la insulina inhibe la lipólisis y esto estimula la síntesis de AGL, y como ya hemos visto aumentan las cantidades de Malonil Co-A con la inhibición de la producción de los AGL. En la diabetes, al haber un aumento del glucagón, hay aumento de la oxidación de los AGL y una disminución de la Malonil-CoA aumentando así los valores de cuerpos cetónicos.

Otra de la funciones de la insulina es aumentar la transcripción de lipoproteinlipasas a nivel del endotelio, que hidrolizan a los triglicéridos (TG) de las lipoproteínas de muy baja densidad y de los quilomicrones en lipoproteínas de moderada intensidad, estas a nivel hepático son transformadas en lipoproteínas de baja densidad LDL, que tienen la características de tener altas concentraciones de colesterol. En los diabéticos, hay estados de hipertrigliceridemia al no haber este sistema[5].

La insulina también interviene a nivel de las proteínas. Hay un aumento de la captación de aminoácidos y de la síntesis de proteínas concomitantemente común bloqueo de la desintegración de las mismas, trayendo como consecuencia la disminución los

aminoácidos en la circulación. Con la glutamina, la alanina es uno de los más importantes precursores aminoacídicos. La insulina disminuye las concentraciones de alanina, con la consiguiente disminución de la gluconeogénesis.

En parte, la velocidad de la aparición de las concentraciones de alanina se mantiene por la transaminacíon de piruvato en alanina. La utilización de esta suele estar muy aumentada, principalmente por el aumento de la captación y extracción fraccionaria hepática que hay, en relación con su producción dando así una disminución periférica de los valores de alanina.

En la diabetes, hay un aumento de los valores de alanina y de su transformación hacia glucosa, la misma que aumenta la velocidad de gluconeogénesis y la elevada producción y excreción de urea y amoniaco. Este efecto se debe principalmente por el aumento de la circulación de proteínas ramificadas, dadas por el aumento de la proteólisis acompañada de una disminución de síntesis proteica, y un aumento de la liberación hepática de aminoácidos de cadena ramificada[4].

Hay que tomar en cuenta que una de las complicaciones casi patognomónicas de la diabetes es el engrosamiento de la membrana basal de los vasos, en especial se ven afectados los de poco calibre aunque también en menor medida los de gran calibre. Esto produce que la luz del vaso se haga más estrecha y facilite así la disminución del flujo sanguíneo o que con trombos o émbolos de menor tamaño ya podemos tener una obstrucción del mismo[3].

Insulinorresistencia y deterioro cognitivo en pacientes con diabetes mellitus

La Asociación Americana de Diabetes (ADA) define la insulinorresistencia como un estado en el cual es necesaria una mayor cantidad de las concentraciones de insulina para lograr una respuesta biológica normal.

Estas respuestas, incluyen la facilidad para la entrada de glucosa en el músculo y células grasas y la supresión por parte del hígado de la producción de glucosa (gluconeogénesis).

La intolerancia oral a la glucosa se define con valores entre 100 y 125 mg/dl de glucosa en ayunas; pero no se puede olvidar el hecho que hay muchos individuos con intolerancia a la glucosa, con niveles normales de glucosa en ayunas, lo que significa que son sus valores de insulina son 'suficientes' para mantener una normoglicemia en ayunas, pero en el momento de desequilibra los mecanismos homeostáticos, como en la prueba de tolerancia a la glucosa, estos no pueden mantenerse y sobreviene la intolerancia. Es por esto que otra definición de insulinorresistencia son valores mayores o iguales a 140 mg/dl hasta 200 mg/dl después de dos horas de la prueba de tolerancia. También se considera el valor de 110 mg/dl, cuando la muestra se toma a cualquier hora del día es decir al azar[4].

Relación entre la insulina y la enfermedad neurodegenerativa

Se encuentra desde una asociación ancestral histológica común entre las neuronas y las células B del páncreas, ya que a las primeras se les atribuye ancestros productores de insulina. Además tanto en las neuronas como en los astrocitos poseen receptores de insulina. La mayor cantidad de receptores y por lo tanto de acción de la insulina a nivel del cerebro se encuentra en: bulbo olfatorio, corteza cerebral, hipocampo, hipotálamo,

amígdala y septum. Y los receptores de insulina también se encuentran concentrados en la sustancia nigra, ganglio basal y corteza cerebral[19].

Antes de nada debemos destacar que la estructura mas relacionada con la memoria es el sistema límbico, ubicado en la parte central del cerebro, Al hipocampus situado en la superficie media de del lóbulo temporal, le llega información del córtex, y a su vez envía señales neuronales al hipotálamo y al área septal a través del *fórnix*.

Se ha observado que en lo ratones tanto la corteza media temporal y el hipocampo, se encuentran relacionadas con la disminución de la memoria. También, se pudo anotar que al aumentar las concentraciones sanguíneas de insulina se puede obtener un a mejoría inicial de la memoria, pero cuando la administración de esta es intranasal, va al hipocampo y al hipotálamo para mejorar la memoria, pero sin alcanzar niveles plasmáticos altos[19].

Se ha comprobado que las personas con diabetes tipo 2, poseen un menor aprendizaje conjuntamente con una disminución de la memoria verbal y visual. Estos cambios se han asociado más a una hiperinsulinemia aguda[20].

Al parecer la insulina no influencia el metabolismo global basal de la glucosa o su transporte hacia el cerebro, se sugiere efectos regionales específicos en el metabolismo de la glucosa; es por ello que el hiperinsulinismo no afecta de manera global el metabolismo de la glucosa, sino a zonas especificas como son: amígdala basolateral, geniculado medio, núcleo supraquiasmático, cuerpos supramamilares, locus ceruleus sin olvidar que las concentraciones de insulina son menores a nivel de corteza[21].

Los transportadores de insulina sensibles GLUT4 y GLUT8 se encuentran selectivamente distribuidos en el cerebro. En los ratones, el GLUT4 se expresa en forma predominante en

el cerebelo, corteza sensomotora, hipocampo, pituitaria e hipotálamo. Los transportadores GLUT8, también conocidos como GLUTX1, se localizan en el hipocampo e hipotálamo. Todo esto no lleva a la posibilidad de que la reacción insulina-glucosa se de en áreas específicas como lo son el hipocampo y el hipotálamo.

La insulina modula un modelo molecular de aprendizaje, fenómeno conocido como *potenciación a largo plazo*. Esta potenciación a largo tiempo puede ser inducida por la activación de los receptores N-metil de Aspartato (NMDA-receptor de glutamato), estos están relacionados con el incremento del flujo neuronal de calcio. La concentración alta de calcio presumiblemente activa a la α calcio calmodulina dependiente de kinasa II y otras enzimas dependientes de calcio, la cual tiene una gran asociación con la sinapsis neuronal. Además se ha asociado a la insulina con la activación de varios componentes de esta cascada, entre ellos el aumento de la expresión de NMDA a nivel de la membrana celular[22]. También se asociado a la insulina con la concentración de algunos neurotransmisores, tal como la acetilcolina y la norepinefrina, mismos que se encuentran asociados con la función cognoscitiva. Adicionalmente, parece que la alteración en la regulación de la insulina posee un papel en los procesos de envejecimiento[23].

Se ha propuesto que hay un proceso de desensibilización del receptor neuronal de insulina, las bajas concentraciones de insulina en el SNC, acompañadas de la disminución de los receptores de insulina conduce a una disminución de acetilcolina, con el consiguiente

decremento de flujo sanguíneo cerebral. Esta anormalidad da como resultado déficit crónico y creciente del metabolismo oxidativo del cerebro.

Además esto, produce un incremento de la acidosis intracelular, en especial del aparato de golgi y del retículo endoplasmático y a su vez hay alteración en el procesamiento de algunas proteínas, entre ellas del PPA (proteína precursora del amiloide), y crea un ambiente favorable para la creación de AB (beta amiloide), que como se explicará más adelante tiene un papel fundamental en la génesis de déficits cognoscitivos, en especial en la enfermedad de Alzheimer[19].

Otro de los datos importantes, es que las concentraciones de insulina en el Líquido Cefalorraquídeo LCR, se encuentran disminuidos lo que concuerda con la disminución de las cantidades de insulina en el cerebro[19].

La proteína precursora del amiloide, está localizado en el cromosoma 21, concretamente dentro de la denominada "Región crítica"; esta denominación proviene de la relación con el Síndrome de Down, ya que se ha visto que con que exista duplicación de esta región del cromosoma 21 se da el fenotipo característico del síndrome de Down. La alteración de este cromosoma es responsables de 5 a 20 % de los casos de enfermedad de Alzheimer (EA) familiar precoz, aunque su alteración se encuentra en mayor incidencia en EA, también se han observado estos cambios en las personas con alteraciones cognoscitivas[24,25]

La proteína precursora del amiloide (PPA), es codificada por un gen localizado en el cromosoma 21, en la región 21q 11.2-q21.1, y posee características estructurales de las

proteínas de membrana, es decir, un segmento largo extracelular amino terminal y un corto segmento, intracelular carboxilo terminal[26].

Se piensa que interviene como un receptor ligado a proteínas G de membrana, por medio de las cuales envía señales químicas al interior de la célula.

El beta amiloide (ßA), es un péptido de longitud variable (de 39-43 aminoácidos) y posee un tamaño de 4-6 kDa. Es un producto natural del metabolismo de la proteína precursora del amiloide (PPA).

La PPA se expresa en numerosas células y tejidos del organismo, incluidas: neuronas (dendritas, cuerpos celulares y axones de neuronas), células musculares lisas de la pared vascular y las plaquetas. Las isoformas, que se expresan en las neuronas (isoforma de PPA con 695, 714, 751 y 770 a.a) que contienen el exon 15, son más amiloidogénicas y liberan mucho más péptido beta amiloide (ßA) que las isoformas no neuronales.

Una vez sintetizada en el retículo endoplásmico rugoso, la PPA, pasa por el aparato de Golgi donde se glicosila y empaqueta en vesículas de transporte, atraviesa el citoplasma y, por último, se inserta en la membrana celular. Allí es procesada mediante la acción de diversas proteasas, siguiendo 2 procesos que compiten por la misma parte de la proteína.

En lo que es la vía más común, una proteasa, conocida como µ-secretasa, corta la PPA de manera que libera un fragmento extracelular, soluble, de unos 695 aminoácidos. La parte que queda integrada en la membrana es procesada después mediante la acción de una segunda enzima, g-secretasa, que libera la parte carboxilo terminal de la proteína,

posiblemente dentro de vesículas lisosomales para su posterior degradación. Esta vía es conocida como vía no amiloidogénica, porque la acción de la µ-secretasa previene la formación del péptido ßA, con lo que se impide la formación de depósitos.

Sin embargo, una parte de la PPA es procesada de manera diferente. Otra secretasa, ß-secretasa, corta la PPA liberando un fragmento carboxilo terminal más largo, que tras ser procesado por la g-secretasa, libera el péptido ßA. Existen dos tipos de g-secretasa que reciben el nombre de presenilina-1 y presenilina-2, PS1 y PS1. Este péptido tiene una solubilidad limitada y forma autoagregados que constituyen las fibrillas insolubles que se encuentran en las placas seniles. La acción de la ß-secretasa y g-secretasa produce diversos tipos de péptidos[24].

La forma más común, relativamente soluble, tiene 40 aminoácidos (ßA 40), mientras que otras formas menores tienen una longitud de 42 o 43 residuos (ßA 42-43). Estas últimas son mucho más insolubles que las primeras y forman fibrillas con características cinéticas mucho más rápidas[25].

Las células de la glia (astrocitos y microglía) intentan sin éxito la eliminación del β-amiloide, generándose un proceso inflamatorio que, junto con el propio efecto tóxico del β-amiloide, contribuye a lesionar a las neuronas.

Al mismo tiempo, las personas adultas mayores tienen una capacidad disminuida de eliminar las BA.

Numerosas evidencias sugieren que los depósitos de ßA desencadenan la respuesta inflamatoria y no que son subproductos de esta. Sin embargo, la liberación de citoquinas durante la etapa inicial de esta respuesta conduciría a una mayor acumulación de ßA.

Las ßA desencadenan una reacción inflamatoria en el cerebro de los pacientes. Estas incluyen[25]:

1. La unión específica del ßA a proteínas de fase aguda.
2. La capacidad del ßA para activar la cascada del complemento.
3. La inducción de respuesta en las células gliales en ausencia de pérdida neuronal.
4. La secreción y regulación de varios factores y citoquinas por células reactivas estimuladas por el ßA.
5. La detección de anticuerpos circulantes que se producen en respuesta a los cúmulos cerebrales de ßA.

También las BA tienen interacciones a nivel de neurotransmisores, lo más significativo es la disminución en la inmunorreactividad ante la acetilcolintransferasa (ChAT) en la corteza cerebral y el hipocampo, y una moderada pérdida neuronal en las estructuras del cerebro basal.

Al igual, la BA, también se encuentra ligada con modestos incrementos en la secreción de alfa-1- antiquimotripsina (µ-ACT), una gran estimulación en la producción de interleukina-

8 (IL-8) y una profunda reducción en los niveles de PPA procesada por la μ-secretasa (μ PPA).

La reducción en la secreción de μ PPA se acompaña de un incremento en la PPA asociada a la célula. Por lo tanto, la ßA disminuye la producción de μPPA que es neuroprotectora e incrementando los niveles de PPA asociada a la célula, lo cual provee mayor sustrato para la generación del péptido ßa[27].

El amiloide se une a receptores celulares específicos en la neurona. Estos receptores se encargan de interiorizar, para después digerir, proteínas extracelulares alteradas. La unión de estas proteínas a los receptores induce la formación de radicales libres. Estos provocan daños a la membrana neuronal y al ADN mitocondrial, además de hacer a las neuronas más vulnerables a la disfunción provocada por el aminoácido excitatorio glutamato[28].

Por si solo, la unión del ßA a las células microgliales provoca la liberación de radicales libres y diversas citoquinas inflamatorias como el interferón g (IFN-g), factor de necrosis tumoral μ (TNFμ) y diversas interleukinas, entre las que se encuentran: IL-1, IL-2, IL-3. Estas citoquinas desempeñan un importante papel, aumentando la producción de péptido ßA o por un efecto tóxico directo sobre la neurona. Además el IFN-g y el TNFμ parecen estar relacionados con alteraciones en el metabolismo de la glucosa al nivel cerebral. Por si solo la inflamación juego un papel de "autor crítico" en la patogenia de la enfermedad[28].

Además la hiperinsulinemia exacerba la respuesta inflamatoria y aumenta los marcadores de stress oxidativo consiguiendo la promoción de la formación de los aniones superoxidos, inhibe la degradación de proteínas dañadas y aumenta la producción de ácidos grasos poliinsaturados, que son vulnerables a la peroxidación lipídica.

También, la insulina regula la producción de prostaglandinas en el tejido adiposo, y esto interfiere con los valores de los eicosanoides, en especial del F2 isoprostano. Las concentraciones de plasma de proteína C, IL-1B, IL-6 y TNF-alfa se incrementan con la acción de la insulina[28].

Los depósitos de amiloide están formados en su mayor parte por BA y otros constituyentes presentes en menor cantidad, en particular la apolipoproteína E (ApoE) y distintos tipos de proteoglicano. La ApoE se une firmemente al péptido BA, lo que favorece la formación de las fibras amiloides. De hecho, muchos autores consideran la ApoE como un cofactor de la amiloideogénesis[24].

La apolipoproteína E forma parte de los quilomicrones y de las lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL) presentes en el plasma. En el hígado, la ApoE se une a un receptor específico, siendo esencial para el catabolismo de los ácidos grasos [29,30].

La ApoE es un polipéptido que contiene 317 aminoácidos y el gen que la codifica se localiza en el cromosoma 19, asociado a los genes ApoC1 y ApoC2. Se conocen 3 isoformas de esta proteína denominados E2, E3, yE4, de acuerdo con su posición relativa después de un enfoque isoeléctrico. Cada una de ellas, está codificada por los

correspondientes alelos e2, e3 y e4. La ApoE más frecuente es la E3 que está presente en el 40-90% de la población. Las ApoE tiene la misión de reparar las neuronas aportando los lípidos necesarios. En este sentido, la más eficaz es la ApoE2.

La mayor expresión de la ApoE4 suele ir asociada a una serie de demencias como la enfermedad de Alzheimer esporádica, la demencia vascular, la demencia con cuerpos de Lewy y la enfermedad bulbar de las neuronas motoras. Sin embargo, no todos los individuos que muestran un exceso de ApoE4 desarrollan demencia.

Los depósitos de amiloide aparecen ampliamente distribuidos en la materia gris cortical observándose gránulos difusos tioflavina positivos. En muchos casos, el b-amiloide se encuentra rodeando las arteriolas corticales y leptomeníngeas.

El amiloide parece lesionar progresivamente las neuronas, en particular las implicadas en las funciones intelectuales.

La proteína Tau, se encuentra en el cromosoma 17. Mutaciones en este gen provocan una fosforilación irreversible de las proteínas que impiden su función normal y facilitan su auto agregación, formando los ovillos neurofibrilares que es una de las características histológicas más importantes de la EA. Se encuentran en el citoplasma neuronal y su número está directamente relacionado con la severidad de la demencia[19].

Los microtúbulos son unos de los 3 constituyentes mayores del citoesqueleto neuronal, los otros 2 constituyentes son los neurofilamentos y microfilamentos. Todos forman parte de la

infraestructura neuronal y participan en funciones como el transporte axonal de nutrientes y otras sustancias, así como el mantenimiento de la integridad estructural de la neurona.

La proteína τ normal forma los "puentes", es decir, facilitan la polimerización que mantienen correctamente unidos los microtúbulos que conforman el citoesqueleto neuronal[19].

Normalmente, la insulina inhibe la fosforilación de la proteína T, a través de una reacción mediada por la glicógeno sintasa guinasa 3B[26]

En los ovillos neurofibrilares, uno de sus constituyentes fundamentales es una forma anormalmente hiperfosforilada de la proteína τ, que causa el desensamblámiento del citoesqueleto y da a lugar la degeneración neurofibrilar. Esta forma anómala, es conocida como proteína Tau. La agregación de Tau se produce porque esta sufre una fosforilación irreversible, que impide su función normal a la vez que facilita su autoagregación en fibrillas. El efecto de estos eventos es la alteración de la estructura de los microtúbulos, que junto con el empaquetamiento de la proteína Tau provocan afectaciones en el mecanismo de transporte neuronal. Como consecuencia de esto, la neurona no puede transmitir señales eléctricas ni transportar nutrientes siendo más importante el daño en el hipocampo y las zonas adyacentes del lóbulo temporal, que son estructuras que tienen una gran importancia en la función de la memoria[25,26].

Los dos tipos de lesiones (placas neuríticas y ovillos neurofibrilares) se pueden encontrar también en el cerebro de ancianos sanos, y lo que en realidad marca el diagnóstico

histopatológico es su cantidad y localización, correlacionándose su número y densidad con la intensidad de la demencia en estos pacientes[27].

La insulina interactúa con otros factores de crecimiento[31], como el insulina-like growth factor 1 (IGF-1).

Tanto el receptor de la insulina, como el IGF-1 poseen más del 50% de similaridad en la secuencia de aminoácidos y son de la misma familia de receptores: tirosina-kinasa. Además, los dos poseen una estructura similar con dos subunidades extracelulares y dos subunidades transmembrana y un ligando que las une.
El IGF-1 y la insulina, pueden indistintamente unirse al receptor de insulina o al receptor de IGF-1 pero su afinidad normalmente es 100 veces mayor por su propio receptor.

En estados de hiperinsulinemia la reacción cruzada aumenta, la insulina se liga con mayor avidez al receptor de IGF-1 lo que da como resultado el aumento de la actividad del sistema IGF-1, que posee un efecto mitogénico importante.

Además, ambos receptores pueden heterodimerizarse, la forma heterodimerizada del receptor de la insulina posee una isoforma A la que le da la capacidad de ser activada tanto por la insulina como por la IGF-1.

La importancia de la IGF-1 consiste en que incrementa la eliminación de AB a nivel cerebral hacia la periferia, aumentando la cantidad de proteínas transportadoras, como la albúmina, desde la sangra hacia el LCR donde ligan y transportan a AB hacia el LCK y de ahí a la periferia. Todo este proceso normal se inhibe con TNF-alfa.

Por lo que se ha dicho hasta el momento se puede concluir que[19]:

1. Disminución del metabolismo cerebral de la glucosa.
2. Incremento de la inflamación.
3. Incremento del estres oxidativo.
4. Incremento de los productos avanzados de la glucosilación.
5. Incremento de la disfunción vascular.
6. Decremento de la neurogénesis.
7. Decremento de la reparación neuronal.

Disautonomía y la Enfermedad Cardiovascular.

La neuropatía autonómica cardiovascular (NACV) es una enfermedad que produce taquicardia al reposo y alteraciones en los reflejos cardiovasculares normales, esto debido al daño producido a nivel de las fibras nerviosas del sistema nervioso autonómico que inerva el corazón y los vasos sanguíneos. A pesar de incrementar la morbimortalidad cardiovascular de manera significativa no es reconocida con facilidad por ser generalmente asintomática. Entre las complicaciones más frecuentes se describen: reducción de la tolerancia al ejercicio, hipertensión paradójica nocturna, incremento el riesgo de presentar arritmias, intervalo QT prolongado, infarto de miocardio agudo silente y muerte súbita.

Los estudios sobre su prevalencia presentan un amplio rango de resultados, entre 17% a 44%, lo que en parte se explica porque no siempre se usan los mismos criterios para su definición ni los mismos métodos para su exploración. Para su diagnóstico se requiere evaluar la frecuencia cardiaca basal y la integridad de los reflejos cardiovasculares

mediante las siguientes pruebas: maniobra de valsalva, arritmia sinusal respiratoria y la adaptación ortostática tanto de la frecuencia cardiaca (razón 30/15) como de la presión arterial (hipotensión ortostática). Su uso ha sido aprobado por la Asociación Americana de Diabetes y Academia Americana de Neurología. Con dos o más reflejos anormales se tiene el diagnóstico de NACV. No existe consenso sobre incluir a la presencia de intervalo QTc prolongado como prueba diagnóstica de esta enfermedad, se le considera más bien un predictor independiente de morbimortalidad cardiovascular.

La neuropatía autonómica cardiovascular (NACV) es el tipo de neuropatía más estudiada y la que tiene mayor implicancia clínica. Se le considera el predictor de mortalidad más importante cuando se le compara con: presión arterial sistólica, pie diabético, índice de masa corporal, proteinuria, neuropatía sensitiva y enfermedad macrovascular. Se puede presentar en ambos tipos de diabetes y en cualquier grupo de edad, ya sea en pacientes jóvenes con diabetes tipo 1 o en adultos mayores con diabetes tipo 2. Se recomienda buscar su presencia en todos los pacientes ya sea al momento del diagnóstico de diabetes tipo 2 o después de cinco años en pacientes con diabetes tipo 1.

El diagnóstico de NACV se realiza con la aplicación de las pruebas recomendadas por el consenso de San Antonio sobre neuropatía diabética , las cuales son estandarizadas , reproducibles y específicas.

Las alteraciones en el tono autonómico se denominan disautonomías, y se caracterizan por ser alteraciones transitorias ó permanentes en la respuesta local ó generalizada del sistema nervioso autónomo (SNA). La relación normal entre la actividad simpática/parasimpática es de 1-1,5/2, y esto se conoce como tono autonómico normal.

Los trastornos de la función autonómica pueden abarcar desde la HTA grave a una hipotensión extrema, y de la taquicardia al paro cardíaco [Banniester R., Mathias C., Autonomic Failure, 3rd.edit., Oxford University Press, 1992]

Clasificación de las Disautonomías

- Primarias
    - Agudas: síncope neurocardiogénico.
    - Crónicas: afecciones neurológicas (Síndrome de Shy-Drager)

      * Son un grupo de enfermedades neurodegenerativas en las que las neuronas autonómicas centrales o las periféricas, o ambas, degeneran y mueren. Clínicamente, se presentan como síndromes característicos: fallo autonómico puro, cuando los pacientes sufren solamente síntomas autonómicos; enfermedad de Parkinson, cuando los síntomas autonómicos se combinan con un déficit extrapiramidal; demencia con cuerpos de Lewy, cuando los síntomas autonómicos acompañan al déficit extrapiramidal y a la demencia, y atrofia multisistémica , en la que los síntomas autonómicos se combinan con un déficit extrapiramidal y cerebeloso.

- Secundarias

- Drogas: antidepresivos, antineoplásicos (vincristina), alfa-metildopa, antiparkinsonianos, terazosina.
- Bebidas alcohólicas, nicotina.
- Enfermedades infecciosas (SIDA)
- Enfermedad de Chagas.
- Cardiovasculares (prolapso de válvula mitral, miocardiopatía hipertrófica)
- Endócrinas (Diabetes mellitus, Feocromocitoma, Disfunción tiroidea)
- Metabólicas: Insuficiencia renal.
- Otras: Amiloidosis, Colagenopatías.

Otra de las clasificaciones que se pueden utilizar es la siguiente:

- Clasificación neuroquímica : Basado en el neurotransmisor deficitario , las enfermedades autonómicas pueden clasificarse en:
  - Disautonomías puramente colinérgicas o adrenérgicas , y pandisautonomías, cuando las neurotransmisiones colinérgica y adrenérgica son deficientes.

- Clasificación según la distribución anatómica de las neuronas afectadas : Pueden clasificarse en:
  - Centrales (preganglionares)
  - Periféricas (ganglionares o posganglionares),
  - Localizadas
  - Difusas.

Existen también síndromes autonómicos clínicos característicos secundarios a trastornos focales del sistema nervioso central (SNC); ciertas enfermedades que afectan la inervación autonómica específica de un órgano en particular la pupila y la piel (hiperhidrosis y enrojecimiento facial), y los síndromes de dolor regional , en los que el sistema nervioso autónomo podría estar afectados.

Síntomas:

Los síntomas son variados, pero se los puede clasificar por sistemas según su presentación

- Cardiovasculares: mareos, palpitaciones, disconfort torácico, ángor con cambios de decúbito, hipotensión ortostática, HTA paroxística, presíncope, síncope, intolerancia al ejercicio, IAM silente, muerte súbita.
- Neurológicos: cefaleas, temblor, trastornos visuales, pérdida de la visión nocturna, convulsiones.
- Digestivos: náuseas, constipación, diarreas, dispepsia post-prandial.
- Respiratorios: obstrucción nasal.
- Génito-urinarios: impotencia sexual, disfunción vesical.
- Cutáneos: anhidrosis, alteraciones de la sensibilidad.
- Generales: debilidad, fatiga excesiva, cambios de humor.

Signos:

Al igual que los síntomas son variados, entre ellos:

- Piel seca (anhidrosis)
- Facies particulares: parkinsoniana, IRC, make up Kabuki.
- Taquicardia en reposo.
- Exagerado aumento de la frecuencia cardíaca con cambios posturales.
- Incompetencia cronotrópica (falta de incremento de la FC ante apremios)
- Hipotensión ortostática

Estudios Complementarios

Los estudios complementarios deben incluir exámenes cardiológicos y neurológicos:

- ECG en reposo: taquicardia, PR corto sin taquicardia, alteraciones del QT, QTc, QTd.
- Evaluación del Parasimpático (variación de la FC con respiración, Índice de Valsalva, Índice 30/15).
- Evaluación del Simpático (cambios de la presión arterial con el cambio postural, respuesta de la presión arterial al ejercicio isométrico).
- El valor de las pruebas del protocolo de Ewing reside en que son seguras, no invasivas, reproducibles y sirven para evaluar el estado de funcionalidad autonómico en cada paciente.

Referido el resultado a la experiencia de cada Centro, en la práctica de estos tests, sirve para conocer cuál es el deterioro a nivel cardiovascular en el seguimiento de los pacientes con alteraciones autonómicas.

Por ejemplo en la población diabética, el buen manejo de esta permite disminuir el grado de alteración autonómica aunque no la desaparición total del trastorno.

Recordemos que ya en el Consenso de San Antonio, capítulo de neuropatía en diabetes, la alteración de las pruebas marca la gravedad del cuadro, es así como las anomalías de la frecuencia cardíaca con la respiración marcarían un riesgo leve, la anormalidad en la prueba de valsalva un riesgo moderado y la presencia de hipotensión ortostática un riesgo grave, incluyendo el deterioro clínico que implican las caídas en los pacientes con esta última anomalía.

Hipotensión Ortostática:

De acuerdo al Consenso del año 1996 [The Consensus Committee of A: A: S, Neurology 1996, 46:1470] se diagnostica hipotensión ortostática al descenso de la presión arterial sistólica de 20 mmHg o mas y/ó descenso de la presión arterial diastólica de 10mmHg o más con el cambio postural.

Se pueden utilizar otros recursos para su diagnóstico y son los que se mencionan abajo:

- Control de PA.
- Control de FC
- Estudio Holter/24hs.
- Presurometría ambulatoria.
- Estudio de variabilidad de la FC
- Estudio de Sensibilidad de los barorreceptores.
- Tilt test.

- QT-QTc-QTD (dispersiǒn del qt)
- Protocolo de Ewing
- Pruebas de estress mental.

CAPITULO IV: Metodología

I. Problema de investigación.

Existe relación entre la presencia de ortostatismo y el deterioro cognitivo temprano entre pacientes mayores de 60 años diabéticos tipo 2 controlados y no controlados según niveles de hemoglobina glicosilada pertenecientes al hospital Dr. Enrique Garcés de Quito – Ecuador .

II. Hipótesis

Existe relación entre disautonomía y deterioro cognitivo en pacientes mayores de 60 años diabéticos tipo 2 controlados y no controlados.

III. Diseño del estudio

Estudio de Casos y Controles: Los participantes del estudio cumplieron con los criterios de inclusión. Los casos eran pacientes mayores de 60 años, con diagnóstico de Diabetes mellitus tipo 2 que acuden a la clínica de Diabetes del HEG.

Mientras que los controles fueron pacientes mayores de 60 años, que no presentaron diagnostico de diabetes mellitus tipo 2 al momento de la recolección de los datos.

A los dos grupos se realizaron la toma de presión arterial y frecuencia cardiaca tanto en posición sentada y de pie, para determinar ortostatismo; posteriormente se les realizaba el Minimental Test con lo cual se obtuvo un puntaje corregido para la edad y el nivel de

educación de cada paciente. Se consideró además, los niveles de hemoglobina glicosilada sérica de los paciente.

IV. Criterios de inclusión y exclusión

INCLUSIÓN	EXCLUSIÓN
Edad: Se tomara en cuenta a todos los pacientes mayores de 60 años que asistan a la Consulta Externa de la Clínica de Diabetes, al servicio de Medicina Interna del Hospital Dr. Enrique Garcés de Quito – Ecuador	**Disautonomía** Se excluirá a los pacientes que tengan disautonomía sin ser diabéticos.
Tiempo de Diagnóstico: Pacientes con al menos 12 meses de tiempo de diagnóstico de diabetes mellitus tipo 2	**Otras causas de deterior cognitivo:** Se excluirá a los pacientes que presenten otras causas de deterioro cognitivo no relacionadas con DM2 (ej.: APP: TCE, ECV isquémico o hemorrágico, causas genéticas, encefalopatía hepática)
Etnia: Se incluirá a todos los pacientes sin importar su etnia	**Enfermedad aguda** Se excluirá a todos los pacientes que presenten cualquier enfermedad que comprometa su estado general basal al momento del estudio
Índice de masa corporal Se incluirá a todos los pacientes con índice cualquier índice de masa corporal	**Paciente sin consentimiento:** Se excluirá a todos los pacientes que se nieguen de forma voluntaria a participar en el estudio

Tabla 2: Criterios de inclusión y exclusión de los parámetros utilizado para la selección de pacientes del presente estudio "Relación del ortostatismo con los niveles de hemoglobina glicosilada y la presencia de deterioro cognitivo en pacientes adultos mayores con y sin diabetes mellitus tipo 2, pertenecientes al Hospital Enrique Garcés de Quito – Ecuador". Creado por: Ricardo Cortez y Humberto Morales.

V. Definición de variables.

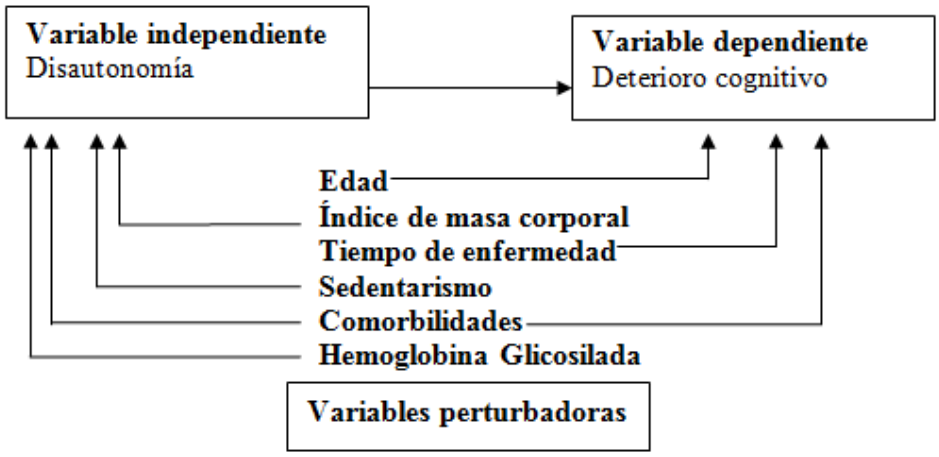
Deterioro cognitivo	El deterioro cognitivo es cualquier déficit de las llamadas funciones mentales superiores. El más común es la pérdida de memoria. Múltiples causas pueden ser las provocadoras de este tipo de problemas; es por esto que el deterioro cognitivo (no la demencia) se puede caracterizar como un síndrome geriátrico, el cual debe ser evaluado para detectar todos los componentes del mismo y, en su caso, hacer el diagnóstico de demencia. El diagnóstico se establecerá en un inicio mediante el Minimental test, cuyos resultados serán ajustados por la edad y el nivel de educación de cada paciente.

Ortostatismo	Se define hipotensión ortostática “clásica” una caída de la tensión arterial sistólica en 20 mm Hg o diastólica en 10 mm Hg dentro de los 3 primeros minutos tras la adopción de bipedestación desde el decúbito, o cambio ortostático similar. A pesar de esta definición, es conocido que la intolerancia ortostática puede ser tardía y no aparecer hasta los 30 o más minutos (hipotensión ortostática “retardada”), especialmente en ancianos. Al contrario del síncope reflejo que se explicaría por la activación de un reflejo paradójico con el sistema simpático totalmente funcional, el ortostatismo se atribuye a un fallo en la respuesta simpática vasoconstrictora. Tener en cuenta que ambos comparten como factor desencadenante el estrés ortostático, por lo que pueden activarse de forma simultánea o progresiva dando lugar a diferentes síndromes clínicos de intolerancia (Blair et al; 2001).

Hemoglobina Glicosilada	La hemoglobina glicosilada (o glucosilada) es una heteroproteína de la sangre que resulta de la unión de la hemoglobina (Hb) con carbohidratos libres unidos a cadenas carbonadas con funciones ácidas en el carbono 3 y el 4. La medición de la Hb glucosilada es una prueba de laboratorio muy utilizada en la diabetes para saber si el control que realiza el paciente sobre la enfermedad ha sido bueno durante los últimos 120 días. La determinación se hace en sangre total, los procedimientos más frecuentes emplean una cromatografía en columna, seguida de una cuantificación colorimétrica. Aún cuando existen diversas técnicas, el valor generalmente establecido como normal (para personas no diabéticas) es de 6.5 %, por lo que se convierte en el valor de corte de nuestro estudio.
Clínica de Diabetes del Hospital Enrique Garcés	Los pacientes que formaron parte del presente estudio, pertenecían a la Clínica de Diabetes del Hospital Enrique Garcés Quito-Ecuador.

Tabla 3: Definición de variables utilizadas para la selección de pacientes del presente estudio "Relación del ortostatismo con los niveles de hemoglobina glicosilada y la presencia de deterioro cognitivo en pacientes adultos mayores con y sin diabetes mellitus tipo 2, pertenecientes al Hospital Enrique Garcés de Quito – Ecuador". Creado por: Ricardo Cortez y Humberto Morales.

VI. Operacionalización de variables.



Variable	Tipo	Categorías	Indicador
Edad	Cuantitativa		Promedio de edad
Sexo	Cualitativa	Masculino Femenino	Porcentaje de pacientes varones Porcentaje de Pacientes mujeres
Deterioro cognitivo	Cualitativa	Puntaje en el MMSE: > 27: normal 24 – 27: déficit cognitivo < 24: demencia	Porcentaje de pacientes normales Porcentaje de pacientes con deterioro cognitivo Porcentaje de pacientes con demencia
Diabetes Mellitus	Cualitativa	Valor de Glicemia: > de 126 mg/dl: SI < de 126 mg/dl: NO	Porcentaje de pacientes en cada uno de los grados
Hemoglobina glicosilada	Cualitativa	Normal: < de 6.5% Elevada: > de 6.5%	Porcentaje de pacientes en cada uno de los grados

Enfermedades crónicas	Cualitativa	SI: Presencia de Enfermedades Crónicas. NO: Presencia de Enfermedades Crónicas.	Porcentaje de pacientes en cada uno de los grados

Tabla 4: Operacionalización de variables utilizadas para el desarrollo del presente estudio "Relación del ortostatismo con los niveles de hemoglobina glicosilada y la presencia de deterioro cognitivo en pacientes adultos mayores con y sin diabetes mellitus tipo 2, pertenecientes al Hospital Enrique Garcés de Quito – Ecuador". Creado por: Ricardo Cortez y Humberto Morales.

VII. Cálculo del tamaño de la muestra.

El universo del estudio fue todos los pacientes diabéticos tipo 2, divididos en dos grupos del hospital Enrique Garcés de Quito en el periodo del 2011-2012.

Con una muestra representativa tomando como referencia la prevalencia de diabéticos tipo 2 hospitalizados o de consulta ambulatoria (alrededor del 10 al 20%), y de acuerdo con las fórmulas establecidas para el tamaño muestral:

$$n = \frac{N\sigma^2 Z^2}{(N-1)e^2 + \sigma^2 Z^2}$$

Donde:

- n = el tamaño de la muestra.
- N = tamaño de la población.
- σ =Desviación estándar de la población que, generalmente cuando no se tiene su

valor, suele utilizarse un valor constante de 0,5.

- Z = Valor obtenido mediante niveles de confianza. Es un valor constante que, si no se tiene su valor, se lo toma en relación al 95% de confianza equivale a 1,96

El tamaño de la muestra fue de 258 pacientes, con una relación entre casos y controles 1:2.

VIII. Procedimiento de recolección de la información

Se procedió al llenado del cuestionario (anexo I), antes de la toma de muestras. Se respondió a todas las inquietudes del paciente y por medio de un formulario de consentimiento informado se incluyo formalmente al paciente al estudio.

A los pacientes se les realizo la determinación de presión arterial y frecuencia cardiaca tanto en posición sentada y de pie, para determinar ortostatismo y con ello la presencia de disautonomías.

Dentro de la entrevista al paciente se considero el valor de la hemoglobina glicosilada sérica, la misma que fue determinada en el laboratorio del Hospital Enrique Garcés con el método cromatográfico.

Se tomo mucha atención en el momento del llenado del cuestionario, en especial, de anotar la escolaridad y la edad, y los antecedentes de Diabetes Mellitus, para luego hacer la rectificación del puntaje del Minimental Test. Además, dependiendo del grado de

escolaridad, se cambiaron durante la entrevista la configuración de las preguntas previamente planteadas.

IX. Plan de análisis de datos.

Se analizó una muestra de 258 pacientes que fue representativa para el universo, se realizó la división en dos grupos de pacientes según el diagnostico de Diabetes mellitus tipo 2.

Se valoró los niveles de hemoglobina glicosilada, el resultado obtenido en el test de Mini Mental y se determinó la presencia de disautonomía con criterios clínicos (diferencias entre la relación de frecuencia cardíaca, frecuencia respiratoria, tensión arterial en dos posiciones).

Se utilizó como técnica inicial un análisis descriptivo de las principales características sociodemográficas y clínicas de la muestra de estudio, utilizando para las variables cualitativas las proporciones y para las variables cuantitativas se calculará el promedio y la desviación estándar.

Posteriormente como medidas de asociación se utilizará el Odds Ratio (OR) y la asociación de valor de Cramer. Como medidas de significancia, el valor de la cola de P (<0.05) con un intervalo de confianza del 95%, utilizando el programa Epi-info y SPSS.

CAPITULO V

RESULTADOS:

Se estudiaron 258 pacientes mayores de 60 años del Hospital Enrique Garcés (Quito-Ecuador), con los siguientes resultados:

CARACTERÍSTICAS DEMOGRÁFICAS DE ADULTOS MAYORES CON Y SIN DIABETES DEL HOSPITAL ENRIQUE GARCÉS:

EDAD

La edad media es de 74 años, con una mediana de 73 años, moda de 65 años, edad mínima de 60 años y máxima de 92 años.

SEXO

Del total de pacientes estudiados 119 (46,1%; IC 95%, 47,58% - 60,08%) son mujeres y 139 (53.9%; IC 95%, 39,9% - 52,4%) hombres.

NIVEL DE INSTRUCCIÓN

El nivel de instrucción de los pacientes fue: primaria 171 (66,3%; IC 95%, 60,15% - 72%) y secundaria 87 (33.7%; IC 95%, 27,9% - 39,8%).

ANTECEDENTES PATOLÓGICOS DE LOS ADULTOS MAYORES CON Y SIN DIABETES DEL HOSPITAL ENRIQUE GARCÉS.

PRESIÓN ARTERIAL

Se realiza la toma de las presiones arteriales en los pacientes, tanto en posición de pie y sentados, como la valoración del ortostatismo.

En Posición Sentado:

La presión arterial sistólica (PAS) con los pacientes sentados, el valor mayor fue de 160 mm Hg, el mínimo de 80 mm Hg, con una media de 119 mm Hg, mediana y moda de 120 mm Hg.

Con referente al nivel de presión arterial sistólica en pacientes sentados encontramos los resultados expresados en la tabla 5.

La Presión Arterial diastólica (PAD), con los pacientes sentados, el valor máximo fue de 100 mm Hg, el mínimo de 50 mm Hg, con una media de 72,3 mm Hg, mediana en 70 mm Hg y moda de 60 mm Hg.
La distribución de las mismas se observa en la siguiente tabla.

Tabla 5. FRECUENCIA DE PRESIÓN ARTERIAL SISTÓLICA Y DIASTÓLICA EN PACIENTES ADULTOS MAYORES CON Y SIN DIABETES MELLITUS TIPO 2 EN POSICIÓN SENTADA

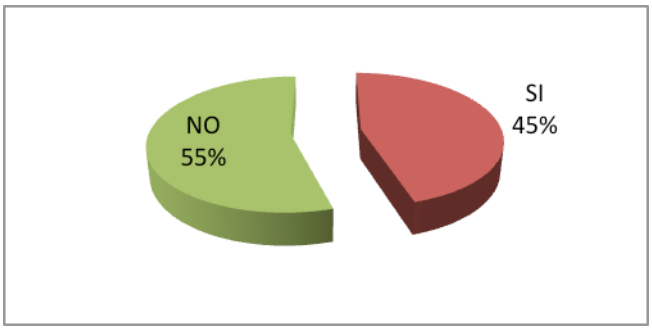
Presión Arterial	Presión Arterial Normal	Prehipertensión	Hipertensión Grado I	Hipertensión Grado II	Total
Presión arterial Sistólica	110 42,6% IC 95%; 36,52% - 48,9%	111 43,02% IC 95%; 36,9% - 49,3%	33 12,79% IC 95%; 8,97% - 17,5%	4 1,55% IC 95%; 0,42% - 3,92%	258
Presión arterial Diastólica	205 79,46% IC 95%; 74% - 84,2%	25 9,7% IC 95%; 6,37% - 13,9%	27 10,47% IC 95%; 7% - 14,8%	1 0,39% IC 95%; 0,01% - 2,14%	258

FUENTE: HOSPITAL ENRIQUE GARCÉS DE QUITO - ECUADOR, AÑO 2012. AUTORES: DR. RICARDO CORTEZ - DR. HUMBERTO MORALES

Tomando en cuenta esta información se determino que 65 pacientes presentaron Hipertensión Arterial en posición sentada, mientras que 193 no.

A continuación se presenta los porcentajes:

Gráfico 1. Distribución porcentual de hipertensión arterial en los pacientes adultos mayores de 65 años del Hospital Enrique Gárces - Quito en posición sentada.



FUENTE: HOSPITAL ENRIQUE GARCÉS DE QUITO - ECUADOR, AÑO 2012. AUTORES: DR. RICARDO CORTEZ - DR. HUMBERTO MORALES

En Posición De Pie:

La Presión arterial sistólica (PAS) con los pacientes de pie se observó que el valor mayor fue de 150 mm Hg, el mínimo de 70 mm Hg, con una media de 111 mm Hg, mediana de 110 mm Hg y moda de 100 mm Hg.

La Presión Arterial diastólica con los pacientes de pie (PAD), el valor máximo fue de 95 mm Hg, el mínimo de 50 mm Hg, con una media de 67,3 mmHg, mediana en 65 mm Hg y moda de 60 mm Hg.

Las frecuencias se presentan en la tabla 6.

Tabla 6. Frecuencia de presión arterial sistólica y diastólica en pacientes adultos mayores en posición de pie

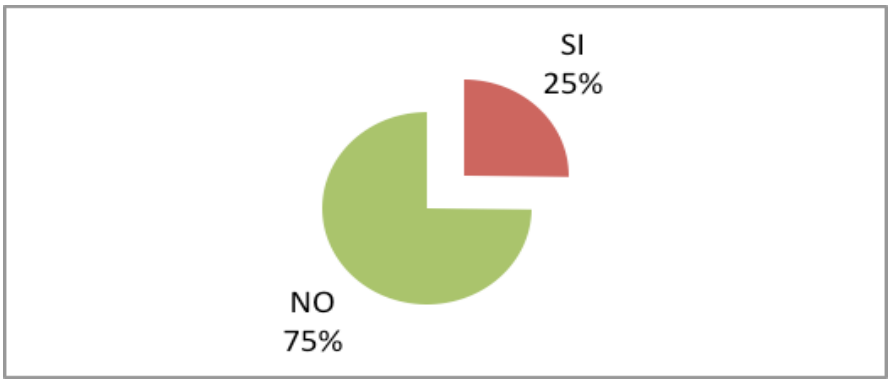
Presión Arterial	Presión Arterial Normal	Prehipertensión	Hipertensión Grado I	Hipertensión Grado II	Total
Presión arterial Sistólica	156 60,47% IC 95%; 54,2% - 66,4%	87 33,72% IC 95%; 27,9% - 39,8%	15 5,8% IC 95%; 3,29% - 9,41%	0	258
Presión arterial Diastólica	210 81,4% IC 95%; 76,1% - 85,9%	39 15,1% IC 95%; 10,9% - 20%	9 3,49% IC 95%; 1,61% - 6,52%	0	258

FUENTE: HOSPITAL ENRIQUE GARCÉS DE QUITO - ECUADOR, AÑO 2012. AUTORES: DR. RICARDO CORTEZ - DR. HUMBERTO MORALES

Del total de la población, 24 de los pacientes presentan Hipertensión Arterial en la posición sentada, mientras que 234 de las personas no la presentan.

A continuación se presenta los porcentajes de ambas poblaciones

Gráfico 2. Frecuencia de hipertensión arterial en pacientes adultos mayores en posición de pie.



FUENTE: HOSPITAL ENRIQUE GARCÉS DE QUITO - ECUADOR, AÑO 2012. AUTORES: DR. RICARDO CORTEZ - DR. HUMBERTO MORALES

FRECUENCIA CARDIACA

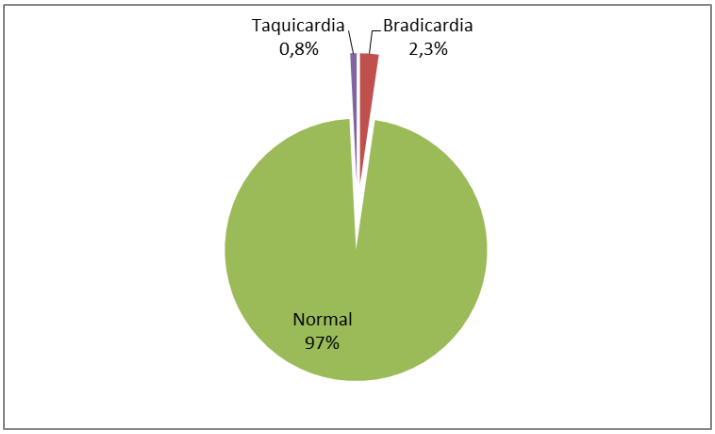
Para determinar ortostatismo en los pacientes, se valoró la frecuencia cardiaca tanto en posición sentada como de pie, cuyos resultados se muestran a continuación:

La frecuencia cardiaca en los pacientes sentados el valor máximo fue de 128 lpm, el mínimo de 60 lpm, con una media de 79 lpm, mediana de 78 lpm y una moda de 80 lpm. Treinta y seis pacientes tuvieron menos de 70 lpm lo que representa por debajo del valor normal, 219 con valores entre 70 – 110 lpm que se encuentra dentro de la normalidad y 3 presentaban más de 110 lpm.

La frecuencia cardiaca en los pacientes de pie el valor máximo fue de 135 lpm, el mínimo de 60 lpm, con una media de 85 lpm, una mediana de 86 lpm y una moda de 80 lpm. Seis pacientes tuvieron menos de 70 lpm lo que representa un valor por debajo del valor normal; 250 pacientes con valores entre 70 – 110 lpm que se encuentra dentro de la normalidad y 2 pacientes presentaban más de 110 lpm.

A continuación se presentan los porcentajes:

Gráfico 3. Porcentaje de frecuencia cardiaca en los pacientes adultos mayores en posición de pie.

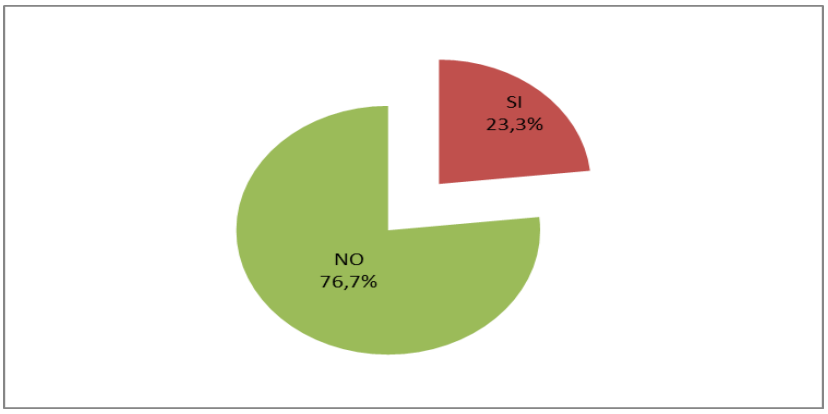


FUENTE: HOSPITAL ENRIQUE GARCÉS DE QUITO - ECUADOR, AÑO 2012. AUTORES: DR. RICARDO CORTEZ - DR. HUMBERTO MORALES

ORTOSTATISMO

Se determinó el ortostatismo de los pacientes como se presenta en el siguiente gráfico:

Gráfico 4. Porcentaje de ortostatismo en los pacientes adultos mayores de 65 años del Hospital Enrique Garcés - Quito**.**



FUENTE: HOSPITAL ENRIQUE GARCÉS DE QUITO - ECUADOR, AÑO 2012. AUTORES: DR. RICARDO CORTEZ - DR. HUMBERTO MORALES

PRESENCIA DE DIABETES

La frecuencia de Diabetes Mellitus Tipo 2 en los 258 pacientes, se expone en la tabla No 3:

Tabla 7: Frecuencia de Diabetes en pacientes adultos mayores del Hospital Enrique Garcés - Quito

Diabetes Mellitus Tipo 2	Frecuencia	Porcentaje
No tiene	159	61,6 (IC 95%, 55,4% - 67,6%)
Si tiene	99	38,4 (IC 95%, 32,4 – 44.6 %)
Total	258	100

FUENTE: HOSPITAL ENRIQUE GARCÉS DE QUITO - ECUADOR, AÑO 2012. AUTORES: DR. RICARDO CORTEZ - DR. HUMBERTO MORALES

PRESENCIA DE COMORBILIDAD

81(31%; 25,8% - 37,44%) de los 258 pacientes tenían antecedentes de enfermedades crónicas al momento de la recolección de datos del presente estudio. La comorbilidad más frecuente fue hipertensión arterial.

ESTUDIOS PARACLINICOS DE LOS ADULTOS MAYORES CON Y SIN DIABETES DEL HOSPITAL ENRIQUE GARCÉS.

HEMOGLOBINA GLICOSILADA

Los valores de hemoglobina glicosilada en los pacientes fueron: máximo 15,8 %, mínimo 3%, con una media de 6%, una mediana de 5,1% y una moda de 4%.

De los cuales el 66,3% (n=17; IC 95%; 60,15% - 72,02%) obtuvieron valores por debajo de 6,5% y el 33,7% (n=87; IC 95%; 27,98%- 39,85%) superaron el 6,6%.

RESULTADOS DEL MINIMENTAL TEST

Al realizar el Mini Mental Tests (MMSE) se obtuvo como valor máximo 30 puntos, el mínimo de 10 puntos, con una media de 26 puntos, una mediana de 26 puntos y una moda de 27 puntos.

Cuando se estratifico los valores se observó que 70 personas (27,13%; IC 95%; 21,8% - 32,9%) tenían un valor entre 0-24 puntos, que sugieren demencia; 104 pacientes (40,3%; IC 95%; 34,2% - 46,5%), con un puntaje entre 25-27 puntos que se traduce a deterioro cognitivo y 84 (32,56%; IC 95%, 26,88% - 38,65%) lograron un puntaje mayor de 28 que constituye parámetros normales.

ANALISIS BIVARIADO DE LOS ADULTOS MAYORES CON Y SIN DIABETES DEL HOSPITAL ENRIQUE GARCÉS.

RELACION DE VARIABLES BASADO EN LA PRESENCIA DE DIABETES MELLITUS TIPO 2.

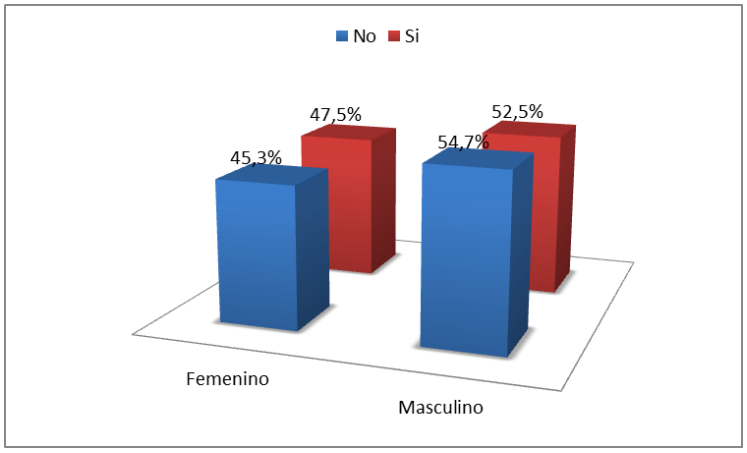
a. Relación entre Diabetes Mellitus Tipo 2 y el sexo de los pacientes adultos mayores.

Del grupo de mujeres: 72 pacientes no presentaban Diabetes Mellitus Tipo 2, mientras que 47 si la tenían.

De la población masculina 87 pacientes no tenían diagnóstico de Diabetes Mellitus Tipo 2, mientras que 52 si presentaron.

A continuación se presenta el gráfico con los porcentajes en cada una de las variables:

Gráfico 5: PORCENTAJE DE PRESENCIA DE DIABETES MELLITUS TIPO 2 EN RELACIÓN A GENERO EN PACIENTES ADULTOS MAYORES



FUENTE: HOSPITAL ENRIQUE GARCÉS DE QUITO - ECUADOR, AÑO 2012. AUTORES: DR. RICARDO CORTEZ - DR. HUMBERTO MORALES

b. Relación entre la edad y la presencia de Diabetes Mellitus Tipo 2

Se analizó la presencia de diabetes y edad de los pacientes, el porcentaje de cada una se expondrá en la siguiente tabla (V de Cramer de 0.22; p=0,002):

Tabla 8: Frecuencia de Diabetes mellitus Tipo 2 en pacientes adultos mayores por edad y por décadas.

Diabetes /Edad	60-70 años	71-80 años	> 81 años	Total
Diabetes No	51 53,6% IC 95%; 43,1%-63,9%	65 58,5% IC 95%; 48,8%-67,8%	43 82,3% IC 95%, 69,7%-91,7%	159
Diabetes Si	44 46,3% IC 95%; 36%-56,8%	46 41,4% IC 95%, 32,1%-51,1%	9 17,31% IC 95%; 8,23%-30,3%	99
Total	95	111	52	258

FUENTE: HOSPITAL ENRIQUE GARCÉS DE QUITO - ECUADOR, AÑO 2012. AUTORES: DR. RICARDO CORTEZ - DR. HUMBERTO MORALES

c. Relación entre nivel de instrucción y la presencia de Diabetes Mellitus Tipo 2.

El nivel de instrucción de los pacientes y su diagnóstico o no de Diabetes Mellitus Tipo 2, se evidenció un OR 0,529 (0,304 - 0,920; p= 0.0023).

Tabla 9: Frecuencia de Diabetes mellitus Tipo 2 en pacientes adultos mayores por nivel de instrucción.

Diabetes /Nivel de Instrucción	Primaria	Secundaria	Total
Diabetes No	97 56,73% IC 95%; 48,94% - 64,27%	62 71,26% IC 95%; 60,57% - 80,46%	159
Diabetes Si	74 43,27% IC 95%; 35,73% - 51,06%	25 28,74% IC 95%; 19,54% - 39,43%	99
Total	171	87	258

FUENTE: HOSPITAL ENRIQUE GARCÉS DE QUITO - ECUADOR, AÑO 2012. AUTORES: DR. RICARDO CORTEZ - DR. HUMBERTO MORALES

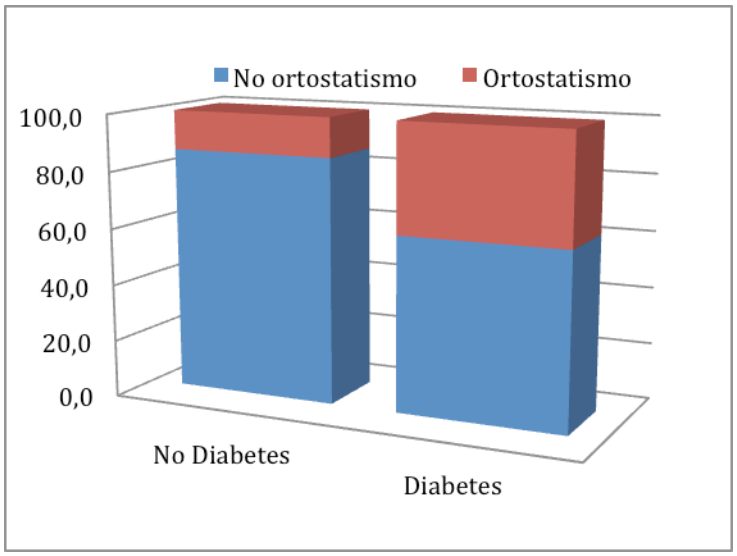
d. Relación entre la presencia de ortostatismo y Diabetes Mellitus Tipo 2

La relación entre la presencia de Diabetes Mellitus Tipo 2 y el ortostatismo presenta un OR 3,78 (2,11 – 7,10; p < 0.0001).

De los 99 pacientes que presentaron Diabetes Mellitus Tipo 2, 61 personas (61,6%; IC 95%; 23,6% - 30,8%) no tenían ortostatismo, en cambio 38 pacientes (38,4%; IC 95%; 14,7% - 63,3%) si lo poseían.

Los porcentajes se presentan a continuación:

Gráfico 6: Relación entre ortostatismo en pacientes adultos mayores con y sin Diabetes mellitus Tipo 2



FUENTE: HOSPITAL ENRIQUE GARCÉS DE QUITO - ECUADOR, AÑO 2012. AUTORES: DR. RICARDO CORTEZ - DR. HUMBERTO MORALES

e. Relación entre los valores obtenidos del Minimental Test y la presencia o no de Diabetes Mellitus Tipo 2

Los valores obtenidos por los pacientes del mini mental test y su relación con la presencia del diagnóstico o no de Diabetes Mellitus Tipo 2 (V de Cramer de 0,49), se presentan a continuación:

Tabla 10: Relación entre Minimental y Diabetes mellitus Tipo 2 en pacientes adultos mayores

Diabetes /MMSE	Demencia	Deterioro Cognitivo	Normal	Total
Diabetes No	26 37,14% IC 95%; 25,8% - 49,52%	53 50,96% IC 95%; 40,9% - 60,9%	80 95,24% IC 95%; 88,25% - 98,7%	159
Diabetes Si	44 62,86% IC 95%; 50,48% - 74,11%	51 49% IC 95%; 39,1% - 59%	4 4,76% IC 95%; 1,31% - 11,75%	99
Total	70	104	84	258

FUENTE: HOSPITAL ENRIQUE GARCÉS DE QUITO - ECUADOR, AÑO 2012. AUTORES: DR. RICARDO CORTEZ - DR. HUMBERTO MORALES

RELACION DE VARIABLES BASADO EN LOS RESULTADOS DEL MINIMENTAL TEST (MMSE).

a. Relación entre Minimental Test (MMSE) y género de los pacientes.

La relación entre los valores que obtuvieron los pacientes en el MMSE y el sexo (V de Cramer 0.48, p: 0,742), se observan a continuación:

Tabla 11: Relación entre Minimental y género en paciente en pacientes adultos mayores

Minimental Test/ Sexo	Femenino	Masculino	Totales
Demencia	31 26,05% IC 95%; 18,44% - 34,89%	39 28,06% IC 95%; 20,77% - 36,3%	70
Deterioro Cognitivo	51 42,86% IC 95%; 33,83% - 52,25%	53 38,13% IC 95%; 30% - 46,75%	104
Normal	37 31,09% IC 95%; 22,93% - 40,23%	47 33,81% IC 95%; 26,01% - 42,32%	84
Total	119	139	258

FUENTE: HOSPITAL ENRIQUE GARCÉS DE QUITO - ECUADOR, AÑO 2012. AUTORES: DR. RICARDO CORTEZ - DR. HUMBERTO MORALES

b. Relación entre el valor de Minimental Test (MMSE) y la edad de los pacientes.

La relación entre el valor que obtuvieron los pacientes en el MMSE Test y la edad, tuvo un V de Cramer de 0.095, p =0,324.

Los porcentajes que se obtuvieron en cada variable, se han colocado en la siguiente tabla:

Tabla 12: Relación entre Minimental y la edad en pacientes adultos mayores

Minimental /Edad	60-70 años	71-80 años	> 80 años	Totales
Demencia	19 20% IC 95%; 12,49% - 29,46%	36 32,43% IC 95%; 23,85% - 41,9%	15 25,85% IC 95%; 17,13% - 43,08%	70
Deterioro Cognitivo	44 46,32% IC 95%; 36,02% - 56,85%	39 35,14% IC 95%; 26,31% - 44,77%	21 40,38% IC 95%; 27,01% - 54,9%	104
Normal	32 33,68% IC 95%; 24,31% - 44,11%	36 32,43% IC 95%; 23,85% - 41,9%	16 30,77% IC 95%; 18,72% - 45,1%	84
Total	95	111	52	258

FUENTE: HOSPITAL ENRIQUE GARCÉS DE QUITO - ECUADOR, AÑO 2012. AUTORES: DR. RICARDO CORTEZ - DR. HUMBERTO MORALES

c. Relación entre el valor de Minimental Test (MMSE) y la instrucción de los pacientes.

La relación entre el valor que obtuvieron los pacientes en el MMSE Test y la instrucción, tuvo un V de Cramer de 0.1, p=0,274.

A continuación se presenta las frecuencias:

Tabla 13: Relación entre Minimental y la instrucción en paciente en pacientes adultos mayores

Minimental Test/ Instrucción	Primaria	Secundaria	Total
Demencia	48 28,07% IC 95%; 21,48% - 35,44%	22 25,29% IC 95%; 16,58% - 35,75%	70
Deterioro Cognitivo	73 42,69% IC 95%; 35,17% - 50,47%	31 35,63% IC 95%; 25,65% - 46,62%	104
Normal	50 29,24% IC 95%; 22,55% - 36,67%	34 39,08% IC 95%; 28,79% - 50,13%	84
Total	171	87	258

FUENTE: HOSPITAL ENRIQUE GARCÉS DE QUITO - ECUADOR, AÑO 2012. AUTORES: DR. RICARDO CORTEZ - DR. HUMBERTO MORALES

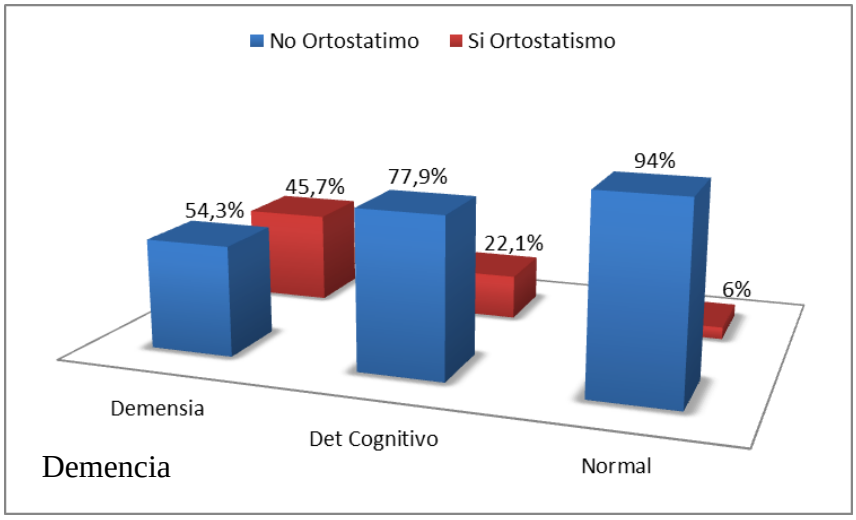
d. Relación entre los valores del Minimental Test (MMSE) y el ortostatismo en los pacientes.

La relación entre los valores que alcanzaron los pacientes en el MMSE y la presencia de ortostatismo poseen una relación de Valor v de Cramer 0.36, valor de p=0,001.

De los 60 pacientes que demostraron tener Ortostatismo 32 (45,7%; IC 95%, 12,4% - 53,3%) presentaron valores del MMSE sugerente de Demencia; en tanto que, 23 individuos (22,1%; IC 95%, 8.9% - 38,9%) sus resultados fueron de Deterioro Cognitivo y por último, tuvimos que 5 pacientes (6%; IC 95%, 1,9% - 8,3%) mostraron resultados dentro de los parámetros normales.

Los porcentajes en cada una de las variables analizadas, se observan en el siguiente gráfico:

Gráfico 7: RELACIÓN ENTRE EL RESULTADO DE MMSE Y LA PRESENCIA DE ORTOSTATISMO EN ADULTOS MAYORES CON Y SIN DIABETES MELLITUS TIPO 2.



FUENTE: HOSPITAL ENRIQUE GARCÉS DE QUITO - ECUADOR, AÑO 2012. AUTORES: DR. RICARDO CORTEZ - DR. HUMBERTO MORALES

e. Relación entre los resultados del Minimental Test (MMSE) y los valores de hemoglobina glicosilada en los pacientes.

La relación entre los resultados que obtuvieron los pacientes en el MMSE con respecto a los valores de la hemoglobina glucosilada (V de Cramer de 0,42, p=0.002), se han colocado a continuación en la siguiente tabla:

Tabla 14: Relación entre MMSE y hemoglobina glicosilada en pacientes adultos mayores.

MMSE /HbAC1	< 6,5%	> 6,5 %	Total
Demencia	32 18,71% IC 95%; 13,17% - 25,38%	38 43,68% IC 95%; 33,06% - 54,74%	70
Deterioro Cognitivo	60 35,09% IC 95%; 27,96% - 42,74%	44 50,57% IC 95%; 39,64% - 61,47%	104
Normal	79 46,20% IC 95%; 38,56% - 53,97%	5 5,75% IC 95%; 1,89% - 12,9%	84
Total	171	87	258

FUENTE: HOSPITAL ENRIQUE GARCÉS DE QUITO - ECUADOR, AÑO 2012. AUTORES: DR. RICARDO CORTEZ - DR. HUMBERTO MORALES

f. Relación entre Minimental Test (MMSE) y la presencia de comorbilidades en los pacientes.

La relación entre el resultado obtenido en el MMSE y la presencia de comorbilidades (V de Cramer de 0.170, p= 0,024), se presenta a continuación:

Tabla 15: Relación entre MMSE y la presencia de comorbilidad en paciente adultos mayores.

MMSE / Enf. crónica	No	Si	Total
Demencia	39 22,03% IC 95%; 16,16% - 28,87%	31 38,27% IC 95%; 27,69% - 49,74%	70
Deterioro Cognitivo	76 42,94% IC 95%; 35,54% - 50,58%	28 34,57% IC 95%; 24,34% - 45,96%	104
Normal	62 35,03% IC 95%; 28,02% - 42,54%	22 27,16% IC 95%; 17,87% - 38,19%	84
Total	177	81	258

FUENTE: HOSPITAL ENRIQUE GARCÉS DE QUITO - ECUADOR, AÑO 2012. AUTORES: DR. RICARDO CORTEZ - DR. HUMBERTO MORALES

RELACION DE VARIABLES BASADO EN LOS RESULTADOS DEL HEMOGLOBINA GLUCOSILADA.

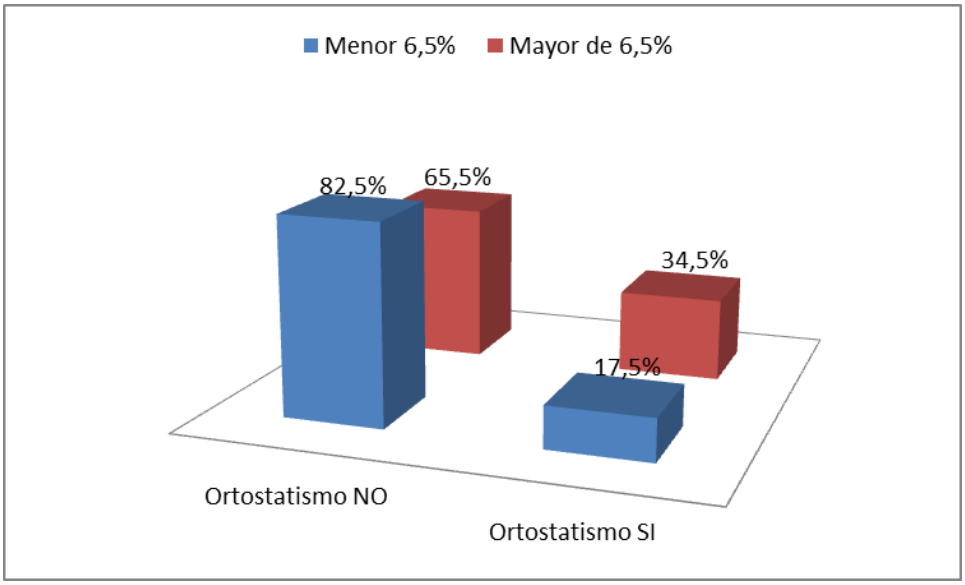
a. Relación entre los valores de hemoglobina glicosilada y la presencia de ortostatismo en pacientes adultos mayores con y sin Diabetes Mellitus Tipo 2.

La relación entre el valor de la hemoglobina glicosilada y la presencia de ortostatismo poseen un OR 2,47 (1,36 – 4,47; IC 95%), p 0.0015.

De las 60 personas que mostraron ortostatismo, 30 pacientes (17,5%; IC 95%, 11,6% - 50%) obtuvieron valores de hemoglobina glicosilada por debajo de 6,5%; en tanto que en 30 individuos (34,5%; IC 95%, 11,6% - 50%) sus valores fueron por encima de este valor.

Los porcentajes de las variables se colocan a continuación:

Gráfico 8: RELACIÓN ENTRE NIVELES DE HEMOGLOBINA GLICOSILADA Y ORTOSTATISMO EN PACIENTES ADULTOS MAYORES



FUENTE: HOSPITAL ENRIQUE GARCÉS DE QUITO - ECUADOR, AÑO 2012. AUTORES: DR. RICARDO CORTEZ - DR. HUMBERTO MORALES

RELACIÓN DE VARIABLES BASADO EN LOS RESULTADOS DE ORTOSTATISMO.

a. Relación entre ortostatismo y género en pacientes adultos mayores con y sin Diabetes Mellitus Tipo 2.

Los porcentajes para cada una de las variables se han colocado en la siguiente tabla:

Tabla 16: Relación entre ortostatismo y género en pacientes adultos mayores

Ortostatismo /Sexo	Femenino	Masculino	Totales
No	91 76,47% IC 95%; 67,82% - 83,76%	107 76,9% IC 95%; 69,08% - 83,7%	198
Si	28 23,53% IC 95%; 16,24% - 32,18%	32 23,02% IC 95%; 16,31% - 30,9%	60
Total	119	139	258

FUENTE: HOSPITAL ENRIQUE GARCÉS DE QUITO - ECUADOR, AÑO 2012. AUTORES: DR. RICARDO CORTEZ - DR. HUMBERTO MORALES

b. Relación entre ortostatismo y edad en pacientes parados adultos mayores con y sin Diabetes Mellitus Tipo 2.

La relación entre la presencia de ortostatismo y el diagnostico de Diabetes Mellitus Tipo 2 (V de Cramer 0,63, p=0,598), se presenta a continuación:

Tabla 17: Relación entre ortostatismo y la edad en pacientes adultos mayores

Ortostatismo /Edad	60-70 años	71-80 años	> 81 años	Total
No	76 80% IC 95%; 70,54% - 87,51%	84 75,68% IC 95%; 66,62% - 83,32%	38 73,08% IC 95%; 58,98% - 84,43%	198
Si	19 20% IC 95%; 12,49% - 29,46%	27 24,32% IC 95%; 16,68% - 33,38%	14 26,92% IC 95%; 15,57% - 41,02%	60
Total	95	111	52	258

FUENTE: HOSPITAL ENRIQUE GARCÉS DE QUITO - ECUADOR, AÑO 2012. AUTORES: DR. RICARDO CORTEZ - DR. HUMBERTO MORALES

c. Relación entre la presencia de ortostatismo y la presencia de comorbilidades en los pacientes.

La relación entre la presencia de ortostatismo y la presencia de comorbilidades, posee un OR de 3,16; 1,73 – 5,76; p 0,00009.

Tabla 18: Relación Entre Ortostatismo Y Presencia De Comorbilidad En Paciente Adultos Mayores Con Y Sin Diabetes Mellitus Tipo 2

Ortostatismo / Enfermedad crónica	No	Si	Total
No	148 83,62% IC 95%; 77,32% - 88,74%	50 61,73% IC 95%; 50,26% - 72,31%	98
Si	29 16,38% IC 95%; 11,26% - 22,68%	31 38,27% IC 95%; 27,69% - 49,74%	60
Total	177	81	258

FUENTE: HOSPITAL ENRIQUE GARCÉS DE QUITO - ECUADOR, AÑO 2012. AUTORES: DR. RICARDO CORTEZ - DR. HUMBERTO MORALES

ANALISIS MULTIVARIANTE

Finalmente, para efecto de ver cuál o cuáles son las variables que en conjunto podrían ayudar a explicar el ortostatismo, se procedió a realizar una regresión logística multinomial cuyos resultados se presentan a continuación:

Tabla 19. Regresión logística multinomial de los factores que explican demencia y deterioro cognitivo en pacientes diabéticos del Hospital Enrique Garcés De Quito.

Estimaciones de los parámetros	Significación.	OR	Límite inferior del OR	Límite superior del OR
DEMENCIA				
Diabetes NO	,002	,045	,006	,327
Ortostatismo NO	,000	,119	,039	,369
DETERIORO COGNITIVO				
Diabetes NO	,003	,062	,010	,397
Ortostatismo NO	,045	,325	,108	,973

FUENTE: HOSPITAL ENRIQUE GARCÉS DE QUITO - ECUADOR, AÑO 2012. AUTORES: DR. RICARDO CORTEZ - DR. HUMBERTO MORALES

Al realizar la regresión lineal de la relación entre ortostatismo y diabetes, se encontró que la ausencia de Diabetes Mellitus Tipo 2 y ortostatismo es un factor protector de presentar deterioro cognitivo en cualquiera de sus niveles hasta demencia (p= 0,05).

CAPITULO VI: Discusión.

Se encontró dentro de las características demográficas que la población fue mayoritariamente femenina (53.9%) en relación a 46.1% de hombres, con una relación 1.16 mujer/hombre, siendo un grupo homogéneo.

El nivel de instrucción de los pacientes fue primaria en el 66,3%, explicado por dos razones: la primera, por el muestreo conformado de adultos mayores, donde las posibilidades de una educación superior eran menores, ya que sí consideramos que nuestra población hasta hace poco solo había culminado su educación básica y las campañas de escolaridad comienzan hacerse presentes en los últimos año; y la segunda razón, es el lugar de recolección de la muestra que abarca a personas de medios y bajos recursos económicos, aunque se esperaba encontrar un índice de analfabetismo, no tuvimos ninguna persona analfabeta. Sin embargo, 87 personas (33,7%) alcanzaron una escolaridad secundaria, que podría estar acorde a lo establecido en la población general. Con respecto a la instrucción de los pacientes con diabetes mellitus tipo 2 el 74,4% (n=74) poseían una instrucción primaria con un valor de p no significativo (p=0.023).

El 31,4 % (n=81) de los pacientes presentaron solo una comorbilidad, entendida como hipertensión arterial bajo tratamiento regular.

Al momento de la entrevista 38,4% (n=99) presentaron diagnóstico de diabetes mellitus tipo 2, y se encontraban recibiendo tratamiento con insulina. La prevalencia de diabetes mellitus a nivel mundial se encuentra entre el 6 al 11%, la misma que se puede individualizar dependiendo del grupo étnico, en caucásicos 8,4%, hispanos 8,2%, afroamericanos 11,4% y en poblaciones como los indios americanos y los indios pima

puede llegar hasta el 28%. En el Ecuador según datos del 2006 del ministerio de salud pública, se reporta la prevalencia de diabetes mellitus tipo 2 entre el 4,9% hasta el 6,5% en hombres y mujeres respectivamente, las provincias de mayor porcentaje son Galápagos con el 7,5%, Guayas 6,5%, Los Ríos 5,5%, El Oro 5,4%, Manabí 5,3% y Pichincha 5,3%.

El mayor porcentaje de pacientes con diagnóstico de diabetes mellitus tipo 2, se encuentro en la edad de 71 a 80 años con 46,4% (valor de cramer 0.22, phi 0,22). En el estudio Framinghan con una población no hispana blanca, se encontró el doble de incidencia de diabetes mellitus tipo 2 sobre los 30 años, lo cual se ha estipulado según la ADA como cohorte de la diabetes tipo 2. [49]

En los Estados Unidos ha sido estimado un riesgo de vida de desarrollar diabetes (Tipo 1 y 2) para individuos nacidos después del año 2000 en el 33 y 39% para hombres y mujeres respectivamente. (Lifetime risk for diabetes mellitus in the EEUU, JAMA 2003; 290: 1884). En cambio, en nuestro estudio se observo un mayor porcentaje de pacientes masculinos con diagnostico de diabetes mellitus con el 52,5%, pero con un valor de p no representativo (0,73).

Los valores de hemoglobina glicosilada de los pacientes entrevistados, se encontraron en el 66,3% (n=171) por debajo del valor de 6,5% y el 33,7% (n=87) superaron este valor.

Los pacientes con diabetes mellitus tipo 2, poseían en el 84,8% (n=84) un valor de hemoglobina glicosilada mayor a 6.5%; en relación a 1,9% (n=3) de los pacientes que sin tener un diagnóstico de diabetes mellitus tipo 2 presentaban estos valores, con un valor de p estadísticamente representativo (p: 0,004). Hasta el 2004 no se tomaba en cuenta los valores de hemoglobina glicosilada, sin embargo, desde el estudio NHANES (National Health and Nutrition Examnination Survey) se encontró una alta sensibilidad (Sensibilidad:

86%, Especificidad: 92%) con valores superior a 5,8% en pacientes con diagnostico de diabetes mellitus, por tanto posteriores estudios realizados por el ADA se la incluyo en los criterios diagnósticos de diabetes mellitus tipo 2.

Se observó que existe un riesgo 2,4 veces mayor que las personas con valores altos de hemoglobina glicosilada presenten ortostatismo. Lo que concuerdan con artículos donde refieren una relación directa entre el valor de hemoglobina glicosilada y la presencia o no de ortostatismo; con un valor de 7,8 % de hemoglobina glicosilada los pacientes presentan mayores síntomas y al poseer un valor de 3,92% no los presentan. Mientras más alto es el valor de hemoglobina glicosilada, mayor son los síntomas cardiovasculares presentes. [51, 52]

Para poder determinar ortostatismo en los pacientes, se debió realizar mediciones de la presión arterial y frecuencia cardiaca tanto en posición sentado y de pie. Tomando en cuenta los resultados obtenidos, se observo que es más factible encontrar valores de presión arterial que se correlacionan con Pre hipertensión cuando los pacientes están en posición sentado (45% vs 25%), dado que la toma de la misma es mas fácil para el personal de salud.

Los pacientes con diagnóstico de diabetes mellitus pueden tener valores no reales de presión arterial por la presencia de disautonomía; ya que a pesar de mantener las presiones arteriales dentro de la normalidad son valores que reflejan la falta de regularización vascular, siendo lo esperable que las presiones arteriales sistólicas y diastólicas se eleven con el cambio de posición [54].

Los pacientes con diagnostico de Diabetes Mellitus Tipo 2 presentaron valores de frecuencia cardiaca compatibles con taquicardia en un pequeño porcentaje, lo que no es observado en el grupo control (p 0,01). Esto se debe a una inadecuada modulación simpática que da como resultado una alteración en el gasto cardiaco y una disminución en la respuesta motora de los vasos, inclusive puede presentarse como una taquicardia sinusal persistente que puede ocurrir sin variación de la frecuencia cardiaca durante actividades que normalmente deben aumentar el tono parasimpático vagal, por ejemplo: la maniobra de Valsalva, este evento puede llegar a perder la variación normal de la frecuencia cardiaca durante el día y predisponer arritmias sobretodo nocturnas [55]

Con todos estos datos se determinó la presencia de ortostatismo en 23,3 % (n=60) de la población estudiada. No hay diferencia estadísticamente significativa entre el género de los pacientes con ortostatismo, aunque existe un mayor porcentaje de hombres (p: 0,46).

Se observa que hay un mayor porcentaje de pacientes con ortostatismo en el grupo con diagnóstico de diabetes mellitus, con un riesgo 3,8 mayor (valor p: 0,0001). Fisiopatológicamente es razonable encontrar esta relación, ya que tanto la edad y la presencia de diabetes son factores predisponentes de disautonomía cardiovascular[56]. Además, la variabilidad de las frecuencias cardiacas es un indicador temprano de la presencia de neuropatía autonómica cardiovascular, también ha sido identificado como un predictor importante de eventos isquémicos junto con la edad y la hipertensión, la frecuencia cardíaca por si sola puede ser un determinante de deterioro cognitivo [57,58]

Al realizar el Mini Mental Test (MMSE) se encontró, que los hombres poseen mayores porcentajes de valores relacionados con deterioro cognitivo y demencia (valor p: 0,74). Con respecto a la instrucción se observo que el grupo con escores bajos pertenecían a la instrucción primaria aunque su valor p fue de 0,24; estos datos se correlacionan con varios estudios publicados donde se asocia la incidencia de deterioro cognitivo y/o conversión a demencia con el número de años de instrucción, con una media de instrucción de 10 o más años disminuye la presencia de deterioro cognitivo [59.] Cuando las personas poseen niveles mayores de 6.5% de hemoglobina glicosilada, tienen puntajes de MMSE que surgieren demencia en el 54,3% (n=38), con una relación estadísticamente significativa (p: 0,002).

Los pacientes con diagnóstico de diabetes mellitus tipo 2 presentaron una relación mayor con valores del MMSE que sugieren deterioro cognitivo y demencia (51,5% y 44,4%), mientras que las personas con un MMSE dentro de la normalidad están en las pacientes no diabéticos (50,3%, valor p:0,001). Considerablemente ha llamado la atención de la asociación entre la diabetes mellitus tipo 2 y la disfunción cognitiva en el adulto mayor, muchos estudios han reportado que los niveles altos de glucosa representado con la hemoglobina glicosilada, se asocian con escores bajos de MMSE [60]

Los pacientes con ortostatismo tuvieron en el 45,7% (n=32) valores del MMSE sugerentes de demencia, seguido en 22,1% de deterioro cognitivo, (valor p: 0.001). La relación entre la vasoconstricción y vasodilatación controlada por el SNC autónomo se ve alterada por el daño endotelial causado por la resistencia a la insulina, esto produce el aumento de sustancias como la endotelina 1 y la disminución de óxido nítrico que como efecto final, producen eventos micro isquémicos transitorios que pueden explicar la mayor incidencia de deterioro cognitivo en paciente diabéticos [61] Además, se ha demostrado que el aumento

en un corto tiempo de la presión arterial y la variabilidad de la misma esta asociada con la disfunción cognitiva [62] Los valores de presión arterial con los pacientes parados no fueron concluyentes con respecto a los puntajes obtenidos del MMSE, con una p no estadísticamente significativa (valor de p 0,08 y V de cramer de 0,06).

Finalmente, para efecto de ver cuál o cuáles son las variables que en conjunto podrían ayudar a explicar el deterioro cognitivo en adultos mayores, se procedió a realizar una regresión logística multinomial cuyos resultados expresan la relación entre ortostatismo y diabetes, encontrándose la asociación que nos explica que la ausencia de diabetes y ortostatismo son factor protector de presentar demencia o deterioro cognitivo ($p<0.05$).

CAPITULO VII: Conclusiones.

- Se demuestra una relación entre la diabetes mellitus tipo 2 y el ortostatismo en los pacientes.

- Los pacientes con diabetes mellitus tipo 2 y valores de hemoglobina glicosilada mayores de 6,5%, poseen más relación con el deterioro cognitivo.

- Los pacientes con ortostatismo tienen una mayor relación con el desarrollo de deterioro cognitivo.

- Los valores de Minimental sugerentes con demencia se encontraban en una mayor relación con el sexo masculino, entre los 71 a 80 años.

- La presencia de frecuencias cardiacas por encima de valores normales, se ha asociado con la presencia de un MMSE con valores de deterioro cognitivo.

- Las presiones arteriales por encima de 160/100 mmHg tiene una mayor relación con obtener un resultado de MMSE compatible con demencia.

CAPITULO VII: Recomendaciones.

- Se debe mantener un manejo metabólico estricto en los pacientes con diagnóstico de diabetes mellitus tipo 2 para evitar el desarrollo del ortostatismo.

- Se debe realizar un screening periódico de ortostatismo en los pacientes con diabetes mellitus tipo 2.

- Realizar el test de Minimental de forma periódica en los pacientes con diabetes mellitus como parte de su atención primaria, por poseer mayor predisposición a desarrollar un deterioro cognitivo temprano.

CAPITULO VII: Limitaciones del estudio.

La limitación del estudio presente fue que la mayoría de pacientes encuestados tuvieron una instrucción primaria lo que aumenta las posibilidades de desarrollar un deterioro cognitivo.

REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS:

1. KACSOH B. Endocrine Physiology. Primera Edición. Editorial McGraw-Hill. New York, 2000.
2. GOODMAN & GILMAN. Las Bases Farmacológicas de la Terapéutica. Novena Edición. Volumen II. Capitulo 60. pág: 1581-1594.
3. HARRISON'S. Principles Of Internal Medicine Seventeenth Edition *The Mcgraw-Hill Companies, Inc*. Printed In The United States of America.
4. American Diabetes Association. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. Diabetes Care. 2005;28:S37-S42
5. JOSÉ GALGANI F[1] Y ERIK DÍAZ B[2] Obesity and fatty acids in the etiology of insulin resistance Rev. méd. Chile v.128 n.12 Santiago dic. 2000 ISSN 0034-9887
6. DR. PATRICIO MOIS, PAST PRESIDENT. Obesidad y Resistencia Insulínica ¿Qué es, Cómo se Mide, Cuáles son sus Mecanismos Etiopatogénicos y sus Consecuencias? Sociedad Chilena de Obesidad Medwave, Año V No. 7 Agosto 2005.
7. CHEN X, IQBAL N, BODEN G. The effects of free fatty acids on gluconeogenesis and glycogenolysis in normal subjects. *J Clin Invest* 1999; 103: 365-72.
8. HOTAMISLIGIL G, SHARGILL N, SPIEGELMAN B. Adipose expression of Tumor Necrosis Factor a: direct role in obesity-linked insulin resistance. Science 1993; 259: 87-93.
9. ARIE KATZ, SRIDHAR S. NAMBI, KIEREN MATHER, ALAIN D. BARON, DEAN A. FOLLMANN, GAIL SULLIVAN, AND MICHAEL J. QUON. Quantitative Insulin Sensitivity Check Index: A Simple, Accurate Method For Assessing Insulin Sensitivity. J Clin Endocrinol Metab in Humans 85: 2402–2410, 2000
10. DEFRONZO R., TOBIN J., ANDRES R. Glucose clamp technique: a method for quantifiying insulin secretion and resistance. Am J Physiol. 1979, 237, E214-E233.
11. DRA. EVA SOLÁ IZQUIERDO Diagnóstico De Resistencia La Insulina Y Síndrome Metabólico. Sección de Endocrinología y Nutrición. Hospital Universitario Doctor Peset de Valencia. Sociedad Valenciana de Endocrinología, Diabetes y Nutrición. 2004.
12. MCKAULEY K., WILLIAMS S., MANN J., WALKER R., LEWIS-BARNED R., TEMPLE L., y cols. Diagnosing insulin resistance in the general population. Diabetes Care, 2001, 24:460-464
13. HRBICEK J., JANOUT V., MALINCIKOVA J. y cols. Detection of insulin resistance by simple Quantitative Insulin Sensitivity Check Index (QUICKI) for epidemiological assessment and prevention. J Clin Endocrinol Metab. 2002; 87:144–147.
14. TOMOAKI MORIOKA, MIYOKO KOMATSU, HIDEKI TAHARA, HIDENORI KOYAMA, TETSUO SHOJI, MASAAKI INABA, AND YOSHIKI NISHIZAWA. Quantitative Insulin Sensitivity Check Index and the Reciprocal Index of Homeostasis Model Assessment Are Useful Indexes of Insulin Resistance in Type 2 Diabetic Patients with Wide Range of Fasting Plasma

Glucose. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism 89(3):1481–1484Printed in U.S.A. Copyright © 2004 by The Endocrine Society doi: 10.1210/jc.2003-031374 1481

15. AKIRA KATSUKI, HIDEKI URAKAWA, ESTEBAN C. GABAZZA, SHUICHI MURASHIMA, KANAME NAKATANI, KENJI TOGASHI, YUTAKA YANOM YUKIHIKO ADACHI AND YASUHIRO SUMIDA. Quantitative Insulin Sensitivity Check Index is a useful indicador of insulina resistance in Japanese metabolically obese, normal-weight subjects with normal glucose tolerante. Endocrine Journal 2005, 52(2),253-257.
16. HUI CHEN, GAIL SULLIVAN, LILLY Q. YUE, ARIE KATZ, AND MICHAEL J. QUON. QUICKI is a useful index of insulin sensitivity in subjects with hypertension Am J Physiol Endocrinol Metab 284: E804–E812, 2003. First published January 7, 2003; 10.1152/ajpendo.00330.2002.
17. AKIRA KATSUKI, YASUHIRO SUMIDA, ESTEBAN C. GABAZZA, SHUICHI MURASHIMA, HIDEKI URAKAWA, KOHEI MORIOKA, NAGAKO KITAGAWA, TAKASHI TANAKA, RIKA ARAKI-SASAKI, YASUKO HORI, KANAME NAKATANI, YUTAKA YANO, AND YUKIHIKO ADACHI. QUICKI Is Useful for Following Improvements in Insulin Sensitivity after Therapy in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism 87(6):2906–2908 Printed in U.S.A. Copyright © 2002 by The Endocrine Society.
18. JIRI HREBICEK, VLADIMIR JANOUT, JANA MALINCIKOVA, DAGMAR HORAKOVA, LUDEK CIZEK. Detection of insulina resistance by simple quantitative insulin sensitivity check index QUICKI for epidemiological assessment and prevention. The journal of Clinical Endocrinology and Metabolism 87 (1):144-147. Copyright © 2002 by The Endocrine Society.
19. SUZANNE CRAFT AND G STENNIS WATSON Insulin and neurodegenerative disease: shared and specific mechanisms Lancet Neurol 2004; 3: 169–78
20. JASON C. O'CONNOR, PHDA, DANIEL R. JOHNSON, BSB, GREGORY G. FREUND, MDB,C,* Psychoneuroimmune Implications of Type 2 Diabetes Neurol Clin 24 (2006) 539–559
21. GEERT JAN BIESSELS, IAN J DEARY, CHRISTOPHER M Ryan Cognition and diabetes: a lifespan perspective Lancet Neurol 2008; 7: 184–90
22. JOSÉ CARLOS DÁVILA NMDA, un receptor polifacético Encuentros en la Biología, **20**
23. .BALDERAS, V. RAMÍREZ-AMAYA, F. BERMÚDEZ-RATTONI Cambios morfológicos asociados a la memoria REV NEUROL 2004; 38 (10): 944-948
24. MARY N. HAAN, MPH, DRPH LYNN SHEMANSKI, PHD, MHS WILLIAM J. JAGUST, MD TERI A. MANOLIO, MD LEWIS KULLER, MD, DRPH The Role of APOE e4 in Modulating Effects of Other Risk Factors for Cognitive Decline in Elderly Persons JAMA, July 7, 1999—Vol 281, No.

25. DRA. SILVIA GRA MENÉNDEZ, DR. NOEL PADRÓN PÉREZ Y DR. JUAN DE JESÚS LLIBRE RODRÍGUEZ Péptido Beta Amiloide, Proteína Tau Y Enfermedad De Alzheimer. Rev Cubana Invest Biomed 2002:21(4):253-61.
26. DRA. SILVIA GRA MENÉNDEZ, DR. NOEL PADRÓN PÉREZ Y DR. JUAN DE JESÚS LLIBRE RODRÍGUEZ Péptido Beta Amiloide, Proteína Tau Y Enfermedad De Alzheimer. Rev Cubana Invest Biomed 2002:21(4):253-61
27. GONZALO-RUIZ In Vivo Analysis of the Effects of the Beta-Amyloid Protein ß(1228) on Neurotransmite Systems in the Rat Brain. REV NEUROL 1999; 28 (10): 931-941.
28. JASON C. O'CONNOR, PHDA, DANIEL R. JOHNSON, BSB, GREGORY G. FREUND, MDB Psychoneuroimmune Implications of Type 2 DiabetesNeurol Clin 24 (2006) 539–559
29. M. COURNOT, MD; J.-C. MARQUIE´, PHD; D. ANSIAU, PHD; C. MARTINAUD, MD; H. FONDS, MD; J. FERRIE`RES, MD, MSC, FESC; AND J.-B. RUIDAVETS, MD Relation between body mass index and cognitive function in healthy middle-aged men and women NEUROLOGY 2006;67:1208–1214
30. GUENTHER BODEN, M.D., AND ROBERT D. HOELDTKE, PH.D., M.D. Nerves, Fat, and Insulin Resistance nengl j med 349;20 www.nejm.org November 13, 2003
31. GEERT JAN BIESSELS, SALKA STAEKENBORG, ERIC BRUNNER, CAROL BRAYNE, PHILIP SCHELTENS. Risk of dementia in diabetes mellitus: a systematic review. Lancet Neurol 2006; 5: 64–74
32. D. SARASOLA A, M. DE LUJÁN-CALCAGNO A,B,C, L. SABE A, L. CRIVELLI A,T. TORRALVA A,B, M. ROCAA,B, A. GARCÍA-CABALLERO D, F. MANES A,B El Addenbrooke's Cognitive Examination en español para el diagnóstico de demencia y para la diferenciación entre enfermedad de Alzheimer y demencia frontotemporal REV NEUROL 2005; 41 (12): 717-721 717
33. DR. PEDRO CASANOVA SOTOLONGO, DR. PEDRO CASANOVA CARRILLO Y LIC. CARLOS CASANOVA CARRILLO. Deterioro cognitivo en la tercera edad. Rev Cubana Med Gen Integr v.20 n.5-6 Ciudad de La Habana sep.-dic. 2004.
34. RICHARD A. BERMUDES, M.D.; PAUL E. KECK JR., M.D.; SUSAN L. MCELROY, M.D. Managing Metabolic Abnormalities In The Psychiatrically Ill. American Psychiatric Publishing, Inc. Washington, DC London, England. Capitulo 4, Pag. 121-137.
35. D. SARASOLA A, M. DE LUJÁN-CALCAGNO A, B, C, L. SABE A, L. CRIVELLI A, T. TORRALVA A, B, M. ROCAA, B, A. GARCÍA-CABALLERO D, F. MANES. El Addenbrooke's Cognitive Examination en español para el diagnóstico de demencia y para la diferenciación entre enfermedad de Alzheimer y demencia frontotemporal. REV NEUROL 2005; 41 (12): 717-721.
36. GARCI´A-CABALLERO1*, I. GARCI´A-LADO1, J. GONZA´LEZ-HERMIDA1, MJ. RECIMIL1, R. AREA2, F. MANES3, S. LAMAS1 AND GE. BERRIOS. Validation of the Spanish version of the Addenbrooke's Cognitive Examination in a rural community in Spain. INTERNATIONAL JOURNAL OF GERIATRIC PSYCHIATRY Inti J Geriatr Psychiatry 2006; 21: 239–245.

37. RICHARD A. BERMUDES, M.D.; PAUL E. KECK JR., M.D.; SUSAN L. MCELROY, M.D. Managing Metabolic Abnormalities In The Psychiatrically Ill. American Psychiatric Publishing, Inc. Washington, DC London, England. Capitulo 4, Pag. 121-137.
38. HUI CHEN, GAIL SULLIVAN, LILLY Q. YUE, ARIE KATZ, AND MICHAEL J. QUON. QUICKI is a useful index of insulin sensitivity in subjects with hypertension Am J Physiol Endocrinol Metab 284: E804–E812, 2003. First published January 7, 2003; 10.1152/ajpendo.00330.2002.
39. CHEN H., SULLIVAN G., YUE L. y cols. QUICKI is a useful index of insulin sensitivity in subjects with hypertension. Am J Physiol Endocrinol Metab. 2003;284:E804–E812
40. GUENTHER BODEN, M.D., AND ROBERT D. HOELDTKE, PH.D., M.D. Nerves, Fat, and Insulin Resistance n engl j med 349;20 www.nejm.org November 13, 2003.
41. DEBORAH GUSTAFSON Adiposity indices and dementia Lancet Neurol 2006; 5: 713–20.
42. BALDERAS, V. RAMÍREZ-AMAYA, F. BERMÚDEZ-RATTONI Cambios morfológicos asociados a la memoria REV NEUROL 2004; 38 (10): 944-948.
43. GRAYDON S. MENEILLY, MD Diabetes in the Elderly Med Clin N Am 90 (2006) 909–923.
44. ALAN M. JACOBSON, M.D., AND GAIL MUSEN, PH.D., JOSLIN Diabetes Center and Harvard Medical School, Boston Long-Term Effect of Diabetes and Its Treatment on Cognitive Function N Engl J Med 2007;356:1842-52.
45. R. LUJÁN-MIRAS Receptores metabotrópicos de glutamato: nuevas dianas moleculares en la terapia de enfermedades neurológicas y psiquiátricas REV NEUROL 2005; 40 (1): 43-53.
46. C. JIMÉNEZ-CORRAL, J.C. MORÁN-SÁNCHEZ, H. ALONSO-NAVARRO Neuropéptidos en la enfermedad de Alzheimer REV NEUROL 2006; 42 (6): 354-359.
47. WEILI XU,1 CHENGXUAN QIU,1 BENGT WINBLAD,1,2 AND LAURA FRATIGLIONI1,2 The Effect of Borderline Diabetes on the Risk of Dementia and Alzheimer's Disease this fact. DIABETES, VOL. 56, JANUARY 2007.
48. E. VAN DEN BERG, MSC G.J. BIESSELS, MD, PHD A.J.M DE CRAEN, PH J. GUSSEKLOO, MD, PHD R.G.J. WESTENDORP, MD, PHD The metabolic syndrome is associated with decelerated cognitive decline in the oldest old Neurology® 2007;69:979–985
49. Fox CS, Pencina MJ, Meigs JB, et al. Trends in the incidence of type 2 diabetes mellitus from the 1970s to the 1990s: The Framingham Heart Study. Circulation 2006;113: 2914.
50. (1. Peters AL, Davidson MB, Schriger DL, Hasselblad V. A clinical approach for the diagnosis of diabetes mellitus: an analysis using glycosylated hemoglobin levels. Meta-analysis Research Group on the Diagnosis of Diabetes Using Glycated Hemoglobin Levels. JAMA 1996; 276:1246. 2.Rohlfing CL, Little RR, Wiedmeyer HM, et al. Use of GHb (HbA1c) in screening for undiagnosed diabetes in the U.S. population. Diabetes Care 2000; 23:187.3. Buell C, Kermah D, Davidson MB. Utility of A1C for diabetes screening in the 1999 2004 NHANES population. Diabetes Care 2007; 30:2233.)

51. (Gaede P, Vedel P, Larsen N, et al. Multifactorial intervention and cardiovascular disease in patients with type 2 diabetes. N Engl J Med 2003; 348:383.)
52. (Autonomic dysfuntion in type 2 diabtes mellitus with and without vascular dementia. Daniela Matei, CD Popescu, B Ignat. Journal of the Neurological Sciences, 325 (2013) 6-9. December 2012).
53. (Blood pressure regulation, cognition, and depression in response to orthostatic challenge in African american children: An initial investigation. Maureen Stress. Behavioral Medicine 2003.29:27-32).
54. (Stevens MJ, Edmonds ME, Mathias CJ, Watkins PJ. Disabling postural hypotension complicating diabetic autonomic neuropathy. Diabet Med 1991; 8:870.)
55. (Bernardi L, Ricordi L, Lazzari P, et al. Impaired circadian modulation of sympathovagal activity in diabetes. A possible explanation for altered temporal onset of cardiovascular disease. Circulation 1992; 86:1443.y Aronson D, Weinrauch LA, D'Elia JA, et al. Circadian patterns of heart rate variability, fibrinolytic activity, and hemostatic factors in type I diabetes mellitus with cardiac autonomic neuropathy. Am J Cardiol 1999; 84:449.)
56. (Vinik AI, Ziegler D. Diabetic cardiovascular autonomic neuropathy. Circulation 2007; 115:387.)
57. (1. Anstey KJ, Lipnicki DM, Low LF. Cholesterol as a risk factor for dementia and cognitive decline: a systematic review of prospective studies with meta-analysis. Am J Geriatr Psychiatry 2088;16(5):483-4.
58. Zeigler D. Diabetic cardiovascular autonomic neuropathy: prognosis, diagnosis and treatment. Diabetes Metab Rev Dec 1994;10 (4): 339-83. 3Ko SH, Song KH, Park SA, Kim SR, Cha BY, Son HY, et al. Cardiovascular autonomic dysfuntion predicts acute ischaemic stroke in patients with type 2 diabetes mellitus: a 7 years follow-up study. Diabetic Med Oct 2008;25(10):1171-7).
59. (Latha Velayudhan, Michaela Poppe, Nicola Archer. Risk of developing dementia in people with diabetes and mild cognitive impairment. The British journal of Psychiatry (2010) 196, 36-40. Doi: 10.1192 /bjp.bp.109.067942)
60. (Hiroyuki U, Satoshi I, Tomohiro S. Risk factors associated with cognitive decline in the elderly with type 2 diabetes: Pooled logistic analysis of 6 year observation in the Japanese elderly diabetes intervention trial. Geriatr gerontol Int 2012;12 (Suppl.1): 110-116)
61. (Sonne JA, Larson EB, Brickell K, Crane PK, Woltjer R, Montine T, et al. Different patterns of cerebral injury in dementia with or without diabetes. Arch Neurol March 2009; 66 (3):315-22).
62. (Bellilli G, Pezzini A, Bianchetti A, Trabucchi M. Increased blood presure variability may be associated with cognitive decline in hypertensive elderly subjects witn no dementia. Arch Intern Med Feb 2002:162(4):483-4)

ANEXO 1: Hoja de Recolección de Datos

TEMA: "**RELACIÓN DEL ORTOSTATISMO CON LOS NIVELES DE HEMOGLOBINA GLICOSILADA Y LA PRESENCIA DE DETERIORO COGNITIVO EN PACIENTES ADULTOS MAYORES CON Y SIN DIABETES MELLITUS TIPO 2, PERTENECIENTES AL HOSPITAL ENRIQUE GARCÉS DE QUITO – ECUADOR**"

Llene cada uno del ítem leído.

5.EDAD (años cumplidos): _____

6.**SEXO :** HOMBRE (___) MUJER (___)

7.INSTRUCCIÓN:

Ninguna (____) Primaria (___) Secundaria (___) Superior (___)

8.ESTADO CIVIL:

Soltera/o (___) Casado (___) Divorciado (___) Viudo (___)

Unión libre (___)

9.RESIDENCIA:

Hospital (___) Domicilio (___)

10.**INGRESOS ECONOMICOS PROPIOS:** SI (___) NO (___)

11.ENFERMEDADES CRONICAS ACOMPAÑANTES:

(_____)

12.ENFERMEDADES AGUDAS ACOMPAÑANTES:

(_____)

13.ESTADO NUTRICIONAL:

Peso (___) Talla (___) IMC (___)

ANEXO 2: Minimental Test.

Número de muestra: **Edad:**

Sexo: H M **Diabético: Si No**

Escolaridad:

ORIENTACIÓN

¿En qué número y día de la semana, mes, año y estación estamos?		5
¿Dónde está Ud. ahora? (lugar, hospital, ciudad, provincia, país).		5

REGISTRO

Nombrar tres objetos lentamente. EJ: casa, zapato, papel.		3

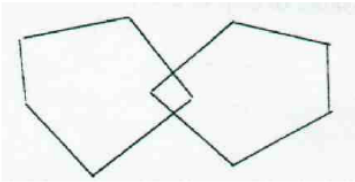
ATENCIÓN Y CALCULO

Múltiplos de siete de atrás hacia delante:	93		86		79		72		65			5
Deletrear de atrás hacia delante la palabra mundo.												

MEMORIA

Repetir los objetos nombrados anteriormente (casa, zapato, papel).		3

LENGUAJE

Mostrar un lápiz y un reloj, preguntar sus respectivos nombres		2
Repetir: **tres perros en un trigal**.		1
Indicar: Tome el papel con su mano derecha, dóblelo a la mitad y póngalo en el suelo.		3
Lea y obedezca lo siguiente: -CIERRE LOS OJOS-		1
Escriba una oración.		1
Copie este dibujo 		1
Puntuación total:		30

ANEXO 3: Información Para El Paciente Y Consentimiento Informado

Título de estudio:

"RELACIÓN DEL ORTOSTATISMO CON LOS NIVELES DE HEMOGLOBINA GLICOSILADA Y LA PRESENCIA DE DETERIORO COGNITIVO EN PACIENTES ADULTOS MAYORES CON Y SIN DIABETES MELLITUS TIPO 2, PERTENECIENTES AL HOSPITAL ENRIQUE GARCÉS DE QUITO – ECUADOR"

Patrocinador del estudio:
Nombre: Ricardo Cortez Andrade.
Domicilio: Nicaragua N15-55 y Riofrío.
Nombre: Humberto Morales Rojas.
Domicilio: Hernández del Girón N15-55 y Pedregal.

Investigador del estudio:
Nombre: Ricardo Cortez Andrade.
Domicilio: Nicaragua N15-55 y Riofrío.
Teléfono: 2 551-850, 9 838-2869

Nombre: Humberto Morales Rojas.
Domicilio: Hernández del Girón N15-55 y Pedregal.

INTRODUCCIÓN

Se le está invitando para participar de manera voluntaria en este estudio de investigación por pertenecer al grupo de pacientes diabéticos tipo 2. Antes de aceptar u otorgar su consentimiento para participar en este estudio, por favor lea cuidadosamente la información en este formulario de consentimiento. Si no comprende algo al leer este formulario de consentimiento o encuentra alguna palabra que no entienda, por favor, pida ayuda a su médico en el estudio o a uno de los miembros de su equipo. Puede llevarse una copia de este formulario de consentimiento sin firmar para considerarlo o discutirlo con sus familiares o amigos, antes de tomar su decisión.

El objetivo de este formulario de consentimiento es proporcionarle información sobre este estudio de investigación y, en caso de que firme, dará autorización para participar en el estudio. El formulario describe el propósito, los procedimientos, los beneficios, los riesgos, las molestias y precauciones del estudio de investigación. Por favor, lea esta información y haga las preguntas que considere necesarias. No debe firmar este formulario si tiene algunas preguntas que no han sido respondidas satisfactoriamente.

Su médico del estudio no recibirá un pago por realizar este estudio de investigación.

OBJETIVO DEL ESTUDIO DE INVESTIGACIÓN

Se le está pidiendo participar en un estudio de investigación para determinar el grado de demencia, nivel de hemoglobina glicosilada pe exámenes de colesterol en pacientes diabéticos tipo 2.

DURACIÓN/POBLACIÓN DEL ESTUDIO

Usted participará en un estudio que durara aproximadamente seis meses en cuyo periodo de tiempo se realizará visitas programadas, en las cuales se le realizará una toma de muestra de sangre.

Al firmar este formulario de consentimiento informado y satisfacer los procedimientos de Selección, se le asignara un número de selección que servirá para identificarlo durante el periodo de estudio.

Si usted decide participar en el estudio, deberá seguir las instrucciones de su médico o del personal del estudio en lo que respecta a las encuestas, y visitas. El médico del estudio podrá permitirle que abandone el estudio si considera que usted no coopera o sigue las instrucciones, o que no convenga a sus intereses seguir con el estudio.

Se invitará a participar en el estudio un número aproximado de 150 pacientes, con diagnóstico de diabetes Mellitus tipo 2.

Se le invita a que lea este formulario de consentimiento, haga todas las preguntas que considere necesarias y decida si desea participar en el estudio. Entre las preguntas seleccionadas para las encuestas se indaga sobre sus antecedentes médicos, estado civil, edad, instrucción, enfermedades, etc. Es importante que le diga a su médico del estudio si tiene o ha tenido alguna enfermedad grave o reciente. Esto ayudará a su médico del estudio a determinar si es conveniente que sea parte del estudio. También debe decirle a su médico del estudio si ha participado en algún otro estudio de investigación en los últimos 30 días.

SELECCIÓN/VISITA 1

En la visita de SELECCIÓN el médico del estudio o la persona asignada le explicarán en qué consiste el estudio, responderá a todas sus preguntas y obtendrá su consentimiento informado por escrito antes de realizar cualquier encuesta. Se le preguntará detalladamente sobre sus antecedentes médicos, los medicamentos que consume al momento del estudio.

VISITA SIGUIENTES

Si decide participar, se le realizará una encuesta por su médico del estudio, se realizara un test escrito y mediciones de glucosa, colesterol, triglicéridos, en sangre por una ocasión.

POSIBLES RIESGOS

El estudio en el cual va a participar si usted lo desea, no ofrece ningún riesgo hacia su salud.

BENEFICIOS POTENCIALES

No existe ninguna garantía de que recibirá beneficio médico alguno por participar en el estudio. Sin embargo, el realizar esta encuesta y las determinaciones de glucosa y hemoglobina glicosilada, esta será totalmente gratuita durante la investigación. Su participación ayudará a obtener más información sobre el efecto en los trastornos de demencia y niveles de hemoglobina glicosilada y lipidos (grasas), en pacientes diabéticos.

COSTOS

No se le pagará por su participación.

Se le realizará la encuesta y las determinaciones de lípidos y hemoglobina glicosilada sin ningún costo adicional para usted.

COMPENSACIÓN DE DAÑOS

Ya que el presente estudio no acarrea algún tipo de daño, no se ofrece ninguna compensación a los participantes del estudio.

DERECHOS LEGALES

La sección anterior no restringe su derecho de buscar asistencia legal; y al firmar el presente formulario de consentimiento no perderá sus derechos legales como paciente de investigación.

PREGUNTAS

Este estudio se realizará bajo la supervisión de Ricardo Cortez A. Si tiene alguna pregunta acerca de su participación en esta investigación, por favor comuníquese con:

1. Ricardo Cortez A, Celular: 9 8253907
2. Humberto Morales Rojas, Celular: 8 350-4119

Si tiene cualquier duda sobre sus derechos como paciente del estudio, puede comunicarse con:
Comité de Bioética e investigación: Al momento no se establece el comité de bioética, pendiente participación comité del Hospital Enrique Garcés o Facultad de Medicina PUCE.

PARTICIPACIÓN Y/O ABANDONO DEL ESTUDIO

Su decisión de participar en este estudio debe ser totalmente voluntaria. No perderá beneficio alguno al que tuviera derecho si decide abandonar el estudio en cualquier momento. Usted puede retirar su consentimiento y abandonar el estudio en cualquier momento.
Si decide retirarse del estudio, deberá notificarlo a su médico del estudio de inmediato.

No se espera, pero su médico del estudio podría decidir suspenderlo antes de terminar el estudio por razones médicas o por los problemas que pudiera tener durante el estudio.

CONFIDENCIALIDAD Y AUTORIZACIÓN PARA USAR Y DIVULGAR INFORMACIÓN MÉDICA PERSONAL.

Al firmar este formulario de consentimiento, usted otorga al médico del estudio haga uso de su información médica personal para llevar a cabo este estudio.

Al firmar este formulario de consentimiento, también autoriza al médico del estudio a compartir su información médica personal con un especialista en la rama del estudio. Dicha información no incluirá nombre ni domicilio. En lugar de esto el médico del estudio utiliza sus iniciales y asigna un número codificado a los registros. No obstante el médico especialista en la rama del estudio podrá consultar las encuestas con el propósito de asegurar que el estudio se esté realizando de manera adecuada y que la información se recabe correctamente, o para los fines permitidos por ley.

Por ningún motivo se lo identificará por su nombre en los informes que se publiquen sobre el estudio, ni en otras publicaciones o presentaciones científicas.

Usted podrá cancelar esta Autorización en cualquier momento enviando una notificación por escrito al médico del estudio al siguiente domicilio: Av. Chilibulo y Enrique Garcés, Quito – Ecuador.

Si cancela esta Autorización, el médico del estudio no podrá utilizar ni divulgar su información médica personal de conformidad con la autorización para este estudio a menos que el médico necesite utilizar o divulgar parte de su información médica personal para preservar la integridad científica del estudio.

Si no firma este documento y otorga esta autorización no podrá participar en el estudio. Si cancela esta autorización en el futuro, ya no podrá participar en el estudio.

Esta autorización no tiene fecha de vencimiento. Se le proporcionará una copia firmada de esta forma de consentimiento que incluya esta Autorización para sus registros.

CONSENTIMIENTO PARA PARTICIPAR

He leído la información anterior y he tenido la oportunidad de hacer preguntas para ayudarme a comprender en que consiste mi participación en el estudio. Otorgo de manera voluntaria mi consentimiento para participar en el estudio y entiendo que puedo cambiar de parecer en cualquier momento. Me comprometo a comunicar a mi médico de rutina sobre mi participación en el estudio.

La información recabada durante este estudio se empleará para saber más acerca de la relación entre trastornos de demencia y hemoglobina glicosilada en pacientes diabéticos. El investigador del estudio no pretende otorgarle la propiedad o los beneficios que se deriven del estudio.

Las muestras recogidas durante el estudio se utilizarán para saber más acerca de la relación de demencia y hemoglobina glicosilada en pacientes diabéticos tipo 2.

Al asentar mi firma en el presente documento reconozco que se me ha explicado de manera clara en que consisten el estudio y la encuesta del mismo. Entiendo que recibiré una copia debidamente firmada de esta forma de consentimiento, si acepto participar en el estudio.

Al firmar este formulario no renunció a ninguno de mis derechos legales que tengo como participante de un estudio de investigación.

Paciente:

(El paciente debe firmar, fechar y escribir su nombre de puño y letra)

_____

Nombre impreso Firma Fecha y Firma

Representante legalmente aceptable (si fuera necesario):

El representante del paciente debe firmar, fechar y escribir su nombre de puño y letra)

_____

Nombre impreso Firma Fecha y Firma

_____

Relación con el paciente

Persona que obtiene el consentimiento (Ricardo Cortez, Humberto Morales)

(La persona debe firmar, fechar y escribir su nombre de puño y letra)

Este estudio se explicó cuidadosamente y completamente al paciente y al representante legal del paciente quien firmó el formulario de consentimiento actual y a quien se le dio la oportunidad de hacer preguntas en cuanto a la naturaleza, los riesgos y los beneficios de participar en el estudio de investigación.

_____

Nombre impreso Firma Fecha y Firma

Testigo:

(La persona debe firmar, fechar y escribir su nombre de puño y letra)

El abajo firmante certifica que presenció el acto de discusión y obtención del consentimiento y que a su leal saber y entender el paciente participante en este estudio y su representante legal recibieron una explicación completa y detallada y comprenden claramente su naturaleza, riesgos y beneficios de participar en este estudio de investigación,

_____

Nombre impreso Firma Fecha y Firma

_____

Relación con el paciente