



UNIVERSIDADE DA CORUÑA

FACULTAD DE CIENCIAS DE LA SALUD

MÁSTER INTERUNIVERSITARIO EN GERONTOLOGÍA

ESPECIALIDAD: GERONTOLOGÍA CLÍNICA

Curso académico 2012-2014

TRABAJO DE FIN DE MÁSTER

**La Diabetes Mellitus tipo 2 como factor de
riesgo de demencia en las personas mayores**

Vanesa Rico Lago

07/01/2014

Quiero mostrar mi agradecimiento a **Alba Cristina Sánchez Fernández**,
tutora de este trabajo, por la orientación, el seguimiento y la supervisión
continua del mismo.

ÍNDICE

| | |
|----------------------------------------------------------|----|
| RESUMEN..... | 4 |
| ABSTRACT | 5 |
| 1. INTRODUCCIÓN | 6 |
| 2. HIPÓTESIS..... | 8 |
| 3. OBJETIVOS..... | 8 |
| 4. MATERIAL Y MÉTODOS..... | 8 |
| 5. DIABETES MELLITUS EN LAS PERSONAS MAYORES | 9 |
| 5.1. CLASIFICACIÓN, PREVALENCIA Y FACTORES DE RIESGO ... | 9 |
| 5.2. COMPLICACIONES | 12 |
| 5.3. TRATAMIENTO..... | 14 |
| 6. DEMENCIA EN LAS PERSONAS MAYORES | 19 |
| 6.1. DEFINICIÓN Y PREVALENCIA DE DEMENCIA | 19 |
| 6.2. SUBTIPOS DE DEMENCIA..... | 21 |
| 6.3. FACTORES DE RIESGO | 22 |
| 6.4. TRATAMIENTO..... | 23 |
| 7. RELACIÓN ENTRE DM Y DEMENCIA | 25 |
| 8. CONCLUSIONES | 30 |
| 9. BIBLIOGRAFÍA | 32 |

RESUMEN

Introducción: La Diabetes Mellitus tipo 2 y la demencia son dos de las patologías más frecuentes en el colectivo de las personas mayores. En la presente revisión se investigó la relación existente entre estas dos enfermedades.

Material y métodos: Se realizó una búsqueda de artículos en español e inglés en las bases de datos PubMed y Scopus, estableciendo como límites los últimos 10 años y que aborasen a la población de 60 o más años.

Resultados: La diabetes mellitus tipo 2 constituye un factor de riesgo para padecer cualquier tipo de demencia aunque con una asociación más fuerte con la demencia vascular. Sin embargo, los mecanismos que vinculan ambas patologías no están del todo claros.

Conclusiones: La diabetes mellitus tipo 2 se puede considerar un factor de riesgo de demencia, quedando la duda de si la fisiopatología principal que conduce al deterioro cognitivo es puramente degenerativa, exclusivamente vascular o una combinación de estas dos. Este proceso requerirá de estudios longitudinales que incluyan una evaluación detallada de la cognición.

Palabras clave: demencia, diabetes mellitus tipo 2, envejecimiento.

Diabetes mellitus type 2 as a risk factor of dementia in the elderly

ABSTRACT

Background: The diabetes mellitus type 2 and dementia are two of the most common in the group of older people pathologies. In this review the relationship between these two diseases was investigated.

Methods: A search was conducted for articles in Spanish and English in the databases PubMed and Scopus. Limits were established as articles published in the last 10 years and aged 60 years or more.

Results: Diabetes mellitus type 2 is a risk factor for developing any type of dementia but with a stronger association with vascular dementia. However the mechanisms linking both conditions are not clear.

Conclusion: Diabetes mellitus type 2 may be considered a risk factor for dementia. The question of whether the primary pathophysiology that leads to cognitive impairment is purely degenerative, vascular exclusively or a combination of these two. This process will require longitudinal studies that include a detailed assessment of cognition.

Key Words: dementia, diabetes mellitus type 2, aged.

1. INTRODUCCIÓN

El aumento de la esperanza de vida en los países industrializados está produciendo un incremento de la población de personas mayores en los mismos, y se prevé que continúe el mismo curso en los sucesivos años. Se proyecta que el porcentaje de personas de 65 o más años aumentará del 17% al 30%, y el porcentaje de mayores de 80 años crecerá del 5% al 12%¹.

La prevalencia de la diabetes mellitus (DM) tipo 2, sobre todo a partir de los 60 años, va a verse incrementada no solo por el acelerado envejecimiento de la población. Las causas genéticas y una mayor exposición a factores de riesgo relacionados con cambios en el estilo de vida, tales como sedentarismo, obesidad, cambios nutricionales y estrés, van a contribuir al incremento de dicha prevalencia². Esta enfermedad afecta desproporcionadamente a las personas mayores, así, casi el 25% de la población mundial de 60 o más años la padecían en 2007 y si consideramos la pre-diabetes, la prevalencia es superior al 50% en personas de este grupo de edad³.

El envejecimiento progresivo de la población es probable que sea de especial interés para España, donde la esperanza de vida alcanza los 85 años de edad media, y la proporción de población de 65 y más años se ha duplicado en los últimos 30 años, ocupando el séptimo lugar entre los países europeos¹. Por lo tanto, es esperable también que además de enfermedades como la DM tipo 2 crezca de forma exponencial la carga de los trastornos neurodegenerativos crónicos asociados a la edad, como es el caso de las demencias⁴.

La prevalencia mundial de la demencia se calcula en 35,6 millones de personas, con proyecciones futuras que superan los 100 millones en el año 2050. El 10% de las personas mayores de 65 años desarrollan demencia, elevándose a más del 50% en las personas 85 y más años⁵.

La enfermedad de Alzheimer (EA) de inicio tardío es la forma más común de demencia, representando el 70% o 90% de todos los casos, y su prevalencia se espera que se cuadruplica para el año 2047³. Estos cálculos pueden ser alterados sustancialmente por un mejor control de los factores de riesgo vasculares o por la aparición de los tratamientos que pueden mejorar el curso de la enfermedad, retardar su progreso, o aumentar las tasas de supervivencia. Por otra parte, los propios métodos de estudio pueden potencialmente introducir importantes fuentes de variabilidad en las tasas de prevalencia¹.

El impacto de la demencia es de gran alcance. No afecta sólo a la salud y al bienestar del paciente, sino que también está asociada a una pesada carga para el cuidador, a un aumento del uso de los servicios sanitarios y necesidades de cuidado a largo plazo, además de a una sangría de los recursos sociales y personales⁶.

La patología de la demencia se desarrolla durante años antes de hacerse notar los síntomas y deficiencias. Identificar los factores de riesgo modificables que actúan en las primeras etapas de la vida pondrá de manifiesto, probablemente, el gran potencial a la hora de reducir de forma eficaz la carga de demencia en las décadas posteriores mediante esfuerzos de prevención primarios y secundarios⁷. Mantener la salud cognitiva en la vejez es una prioridad de salud pública, ya que la población de personas mayores crece a un ritmo sin precedentes⁶.

La DM tipo 2 y la demencia son dos de las afecciones más comunes en los ancianos³. La DM tipo 2 se ha asociado con cambios cognitivos moderados, afectando principalmente al aprendizaje, a la memoria y a la flexibilidad y velocidad mental⁸. Se ha demostrado que la tasa de deterioro cognitivo se acelera en las personas mayores con DM tipo 2⁹. La asociación entre la DM tipo 2 y estos modestos cambios en la cognición está ahora bien establecida, sin embargo, la relación entre la DM tipo 2 y la demencia es un área de controversia⁸⁻¹⁰.

2. HIPÓTESIS

La hipótesis de trabajo es que la diabetes mellitus tipo 2 es un factor de riesgo para el desarrollo de demencia en las personas mayores. Por lo tanto se considera oportuno revisar los estudios sobre la incidencia de demencia en personas con DM tipo 2, y establecer así la fuerza de la asociación entre ambas patologías.

3. OBJETIVOS

1. Conocer la prevalencia de la DM tipo 2 en las personas mayores, así como los factores de riesgo, complicaciones y tratamiento.
2. Conocer la prevalencia de la demencia en las personas mayores, los diferentes tipos que existen, los factores de riesgo y los distintos tratamientos.
3. Investigar la relación que existe entre la DM tipo 2 y la demencia.

4. MATERIAL Y MÉTODOS

Se realizó una búsqueda bibliográfica de los estudios que ofrecían información específica y útil sobre aspectos relacionados con la DM tipo 2 y la demencia en las personas mayores. La estrategia de búsqueda en la literatura científica incluyó varios procedimientos complementarios. Por un lado, se realizó una búsqueda en las bases de datos PubMed y Scopus de artículos publicados en español y en inglés, empleando las siguientes palabras claves: dementia, diabetes mellitus type 2, aged.

Por otro lado, se examinaron las referencias citadas en la bibliografía de los artículos encontrados y las revisiones previas publicadas que se relacionaban con el tema tratado. Se incluyeron artículos publicados en los diez últimos años pero con especial interés en los estudios más recientes, y aquellos que abordaban a la población de 60 o más años con diagnóstico de DM tipo 2 y/o demencia. Los artículos publicados en revistas sin factor de impacto fueron excluidos para esta revisión.

5. DIABETES MELLITUS EN LAS PERSONAS MAYORES

5.1. CLASIFICACIÓN, PREVALENCIA Y FACTORES DE RIESGO

La DM es un conjunto de enfermedades metabólicas que se caracterizan por una hiperglucemia que resulta de defectos de la secreción de insulina, de la acción de la insulina, o de ambas. La hiperglucemia crónica de la DM se asocia con daño a largo plazo, disfunción e insuficiencia de diferentes órganos, especialmente los ojos, riñones, nervios, corazón y vasos sanguíneos¹¹.

Principalmente existen dos tipos de DM: la DM tipo 1 y la DM tipo 2. La DM tipo 1 es una forma de diabetes que representa solo el 5-10% de las personas con DM y se denomina también diabetes insulino dependiente o diabetes juvenil. Aparece como resultado de una destrucción autoinmune celular mediada por las células del páncreas¹².

La DM tipo 2 representa el 90-95% de las personas con DM y se le conoce también como diabetes no insulino dependiente o diabetes del adulto, y es la que más comúnmente se da en las personas mayores. Afecta a las personas que tienen resistencia a la insulina y por lo tanto también relativa deficiencia, al menos inicialmente. Con frecuencia a lo largo de su vida estas personas no necesitan tratamiento con insulina para sobrevivir. Probablemente hay muchas causas diferentes de esta forma de DM, y aunque no se conocen las específicas, se sabe que en ella no se produce destrucción autoinmune de las células¹¹.

Las elevaciones posprandiales en los niveles de glucosa estimulan la síntesis y la liberación de insulina de las células β pancreáticas. La insulina segregada a la circulación sistémica se une a los receptores de los órganos diana: músculo, tejido adiposo e hígado. Esta unión inicia una cascada de transducción de señales intracelulares que inhibe la producción de glucosa en el hígado, suprime la lipólisis en el tejido adiposo y estimula la captación de glucosa en las células diana (músculo

y grasa) por mecanismos como la translocación a la membrana plasmática de las vesículas que contienen transportadores de glucosa. Cuando se producen defectos tanto en la secreción de la insulina por el páncreas como resistencia a su acción en varios tejidos (músculo, hígado y tejido adiposo) se origina una hiperglucemia mantenida que da lugar a la DM tipo 2¹³.

Los tres posibles criterios para el diagnóstico de la diabetes se muestran en la siguiente tabla:

Tabla 1. Criterios diagnósticos de la DM (adaptada de American Diabetes Association¹¹)

1. Síntomas de DM unidos a una concentración de glucosa en plasma ocasional ≥ 200 mg/dl. Ocasional se define como cualquier hora del día sin tener en cuenta el tiempo transcurrido desde la última comida. Los síntomas clásicos de diabetes incluyen poliuria, polidipsia y pérdida de peso inexplicable.

2. Glucemia plasmática en ayunas ≥ 126 mg/dl. El ayuno se define como la no ingesta calórica durante al menos 8 horas.

3. Glucemia plasmática ≥ 200 mg/dl a las 2 horas de realizar del test de tolerancia oral a la glucosa. La prueba consiste en la toma inicial de una muestra de sangre en ayunas. Seguidamente se ingiere una solución con 75 gramos de glucosa disuelta en agua y se aguarda en reposo dos horas, momento en que se realiza una nueva extracción de sangre.

DM: diabetes mellitus

La DM tipo 2 es una de las enfermedades crónicas más comunes en casi todos los países, y sigue aumentando en número e importancia. Su prevalencia a nivel mundial se estimó en 285 millones de personas en 2010 y se prevé que aumente a 439 millones para el año 2030.

Debido al crecimiento demográfico, al envejecimiento de la población, a la urbanización y al cambio en el estilo de vida, se puede producir un aumento del 54% en la prevalencia total de personas con DM en 2030¹⁴.

En España, la prevalencia de DM tipo 2 por encima de los 75 años es del 30,7% en varones y del 33,4% en mujeres. Según estos datos, más de la mitad de la población con DM tipo 2 en nuestro país tendría más de 65 años de edad. Además, otro 23,1% de los mayores de 75 años presenta intolerancia a la glucosa o glucemia basal alterada¹².

En la historia natural de la DM tipo 2 se describe una fase previa de intolerancia a la glucosa y de glucemia basal alterada. Estos estados confirman que el riesgo a desarrollar DM tipo 2 aumenta cuanto mayor es el nivel de glucemia¹⁵.

Existen una serie de factores de riesgo sociodemográficos y de salud física que van a contribuir al padecimiento de dicha enfermedad. Entre los factores sociodemográficos, la edad avanzada, el sexo femenino, poseer un nivel de educación bajo y llevar un estilo de vida sedentario aumentará la prevalencia de DM tipo 2^{11,14-16}. Además, poseer un nivel socioeconómico bajo se asocia con un peor estado de salud, tasas más altas de mortalidad y enfermedades cardiovasculares, y un aumento en la prevalencia de DM tipo 2¹².

Entre los factores relacionados con la salud física que incrementan el riesgo a sufrir esta patología destaca la obesidad pues provoca un cierto grado de resistencia a la insulina, uno de los desencadenantes del padecimiento de la DM tipo 2¹¹. Además, la tensión arterial alta, el colesterol HDL bajo, los triglicéridos altos, la DM gestacional previa en las mujeres y una historia familiar de diabetes van a favorecer el incremento de la prevalencia e incidencia de dicha enfermedad¹⁴⁻¹⁶.

5.2. COMPLICACIONES

La DM tipo 2 en la persona mayor suele seguir un curso asintomático y a menudo la expresión clínica es insidiosa y atípica. A medida que la enfermedad progresa, aparecen múltiples complicaciones, con afectación de órganos, siendo la manifestación más habitual el deterioro funcional. La DM en la persona mayor duplica el riesgo de padecer deterioro funcional. Sobre todo, si hablamos de población más frágil, va a contribuir a la aparición de síndromes geriátricos tales como caídas, depresión, incontinencia urinaria, demencia y dolor. Al mismo tiempo va a aumentar la vulnerabilidad para el padecimiento de otras comorbilidades, que a su vez empeoran el estado funcional, la calidad de vida, aumentan los episodios de hospitalización e institucionalización, e incluso de muerte¹⁵.

Las complicaciones de la diabetes se clasifican en microvasculares y macrovasculares. Las complicaciones microvasculares incluyen la retinopatía, la nefropatía y las diferentes variantes de la neuropatía diabética^{11,16}.

La retinopatía diabética es una causa frecuente de la disminución de la agudeza visual. Los principales factores de riesgo para esta complicación son la duración de la enfermedad y la presencia de hipertensión arterial. La DM es la causa más frecuente de ceguera en la población entre 20 y 74 años. Los pacientes diabéticos tienen también una mayor incidencia de glaucoma y de cataratas que pueden contribuir a una mayor disminución de la visión¹⁶.

La nefropatía diabética, en la población general, es la principal causa de insuficiencia renal terminal que necesita diálisis y las personas mayores y diabéticas son el grupo que más rápidamente crece en la necesidad de esta terapia. En la nefropatía diabética en estado avanzado, las complicaciones macrovasculares están frecuentemente presentes, y para acudir a la hemodiálisis se necesita emplear una considerable cantidad de recursos. Frecuentemente constituye una situación compleja tanto para el

paciente como para quienes lo rodean. Además, el inicio de la hemodiálisis se ha asociado con un mayor riesgo de amputación de los miembros inferiores¹⁷.

La neuropatía diabética comprende un amplio espectro de afecciones neurológicas periféricas, siendo la forma más frecuente la polineuropatía distal. Se manifiesta por la pérdida de los reflejos del estiramiento muscular distales y de la sensación a nivel de las extremidades inferiores. Cuando aparece la sintomatología clínica, el paciente puede quejarse de síntomas de hipo o hiperestesia dolorosa, y a menudo presenta alguna afección motriz o deformidad localizada, lo que aumenta el riesgo de caídas¹⁶.

En cuanto a las complicaciones macrovasculares, principalmente afectan a los miembros inferiores, a las coronarias y al cerebro. La DM tipo 2 es la causa principal de la amputación de los miembros inferiores en las personas mayores y los factores de riesgo para que esto ocurra son: la edad, la duración de la DM, la presencia de neuropatía diabética y la insuficiencia arterial de miembros inferiores. El síntoma más común es la claudicación intermitente, pero la percepción de este indicio puede estar disminuida en los mayores diabéticos^{11,16}.

La enfermedad coronaria es otro problema presente en las personas mayores con DM y los síntomas de insuficiencia cardíaca pueden ser atípicos en esta población. Las consecuencias funcionales pueden ser mínimas o muy graves según la magnitud del daño. El abordaje del paciente incluye una combinación de medicamentos y técnicas de revascularización trascatánea o quirúrgica. En esta perspectiva, el tratamiento adecuado de los factores de riesgo tales como la hipertensión, la hipercolesterolemia y la DM puede retrasar la aparición de complicaciones cardíacas¹⁶.

5.3. TRATAMIENTO

El ensayo clínico más importante sobre DM tipo 2, el United Kingdom Prospective Study (UKPDS), ha demostrado que el tratamiento intensivo de la hiperglucemia conlleva una disminución significativa de las complicaciones microvasculares y macrovasculares¹⁸. Asimismo, mediante la promoción de la actividad física y de una dieta saludable entre otras medidas, se puede evitar una proporción elevada de casos de DM tipo 2¹³.

En la DM tipo 2, el tratamiento farmacológico debe plantearse cuando tras un período de tres a seis meses de tratamiento higiénico-dietético, en ausencia de síntomas graves o complicaciones microvasculares, no se consiguen los objetivos de control. Dichos objetivos de control se centran en conseguir una hemoglobina glicosilada (HbA1c) por debajo del 7% en personas mayores con buena expectativa de vida y 8% en pacientes de edad avanzada con una esperanza de vida limitada¹⁹.

La HbA1c es una proteína que se encuentra dentro de los glóbulos rojos y se encarga de transportar oxígeno desde los pulmones hasta las células del organismo. Al igual que otras proteínas, la hemoglobina puede unirse a los azúcares como la glucosa. Cuando esto sucede, se convierte en glucohemoglobina. Cuanta más glucosa hay en la sangre, más hemoglobina se une a ella. Una vez unidas, la hemoglobina y la glucosa permanecen así durante toda la vida del glóbulo rojo, es decir, durante aproximadamente 120 días. La HbA1c es actualmente el método más exacto para medir el control glucémico y refleja el promedio de la glucemia de los últimos 2-3 meses¹¹.

Como norma general, es recomendable iniciar el tratamiento con fármacos antidiabéticos a dosis bajas, controlando progresivamente las mismas y no siendo necesario habitualmente alcanzar las dosis máximas, puesto que aumentan la aparición de efectos secundarios sin incrementos significativos de eficacia. Una vez iniciado el tratamiento con fármacos, es

importante mantenerlo durante un mínimo de dos o tres meses antes de cambiar de escalón terapéutico¹⁹.

En los pacientes diabéticos mayores, para la decisión de intensificar el control glucémico debe tenerse en cuenta la presencia e intensidad de complicaciones así como el nivel de control en los años anteriores. El paciente que ya tiene muchos años de un mal control glucémico, probablemente no debería ser sometido al tratamiento intensivo para el control de glucemias¹⁶.

Los antidiabéticos orales son medicamentos de utilidad sólo para tratar la DM tipo 2 y actualmente existen seis clases con sus diferentes mecanismos de acción: las sulfonilureas, las metiglinidas y los inhibidores de la DPP-IV (Di-peptidil-peptidasa) que estimulan la secreción de insulina; las biguanidas y glitazonas que disminuyen la resistencia a la insulina y los inhibidores de las α -glucosidasas que reducen o enlentecen la absorción de la glucosa (Tabla 2). La metformina constituye, salvo contraindicación o intolerancia, el tratamiento de elección en todos los grupos de edad y los inhibidores de la DPP-4 por su buen perfil de eficacia, tolerancia y seguridad, pueden recomendarse como agentes de segunda línea, con preferencia sobre las sulfonilureas y meglitinidas, cuyo uso está limitado en personas mayores por el riesgo de hipoglucemias¹³.

La terapia combinada se basa en el aprovechamiento del efecto sinérgico de los diferentes mecanismos de acción de los fármacos. Permite la utilización de dosis menores, reduciéndose así la frecuencia o gravedad de los efectos adversos con una efectividad superior. Existen multitud de posibles combinaciones y entre las más recomendadas destacan:

1. Metformina-sulfonilurea: esta combinación es el tratamiento de primera elección cuando fracasa la monoterapia, siempre y cuando no existan contraindicaciones.

2. Metformina-glinida: podría ser una alternativa a la asociación de metformina con sulfonilurea (actualmente de elección y con mayor experiencia de uso) en pacientes con riesgo de hipoglucemias como son los ancianos, con horarios de comida irregulares o en pacientes en los que predominan las hiperglucemias posprandiales.
3. Metformina-pioglitazona: aunque ambas tienen acción sobre la resistencia a la insulina, la metformina actúa preferentemente en el hígado y la pioglitazona en tejidos periféricos, por lo que su acción se ve potenciada. Además, esta combinación produce tan solo un leve aumento de peso (menor que la pioglitazona en monoterapia) por lo que resulta de utilidad en pacientes con sobrepeso u obesidad.
4. Metformina-inhibidores de la DPP-4: indicado en pacientes con problemas de aumento de peso o hipoglucemias con otras combinaciones.
5. Terapia combinada con tres fármacos orales, siendo las combinaciones más recomendadas las compuestas por metformina, sulfonilurea y pioglitazona o inhibidores de la DPP-4. Estas podrían ser una alternativa a utilizar, temporalmente, en pacientes que no aceptan de ninguna manera la insulinización^{13,20}.

Finalmente, se afirma que la metformina o glibenclamida, los dos medicamentos más comúnmente prescritos, combinados con miel mejora el control glucémico. El consumo de miel está asociado con la hiperglucemia a corto plazo, sin embargo, debido a que produce un incremento mínimo sobre la glucosa en sangre en comparación con otros edulcorantes o azúcares comunes, su adicción a otras dietas bajas en carbohidratos es muy aconsejable en pacientes diabéticos. A pesar de estos datos, la investigación sobre el papel potencial de la miel en el tratamiento de la DM se encuentra en una etapa relativamente temprana, siendo necesaria la realización de más estudios en pacientes diabéticos tipo 2²¹.

Tabla 2. Fármacos orales para DM tipo 2 (adaptada de Cheng et al¹³)

| TIPO DE DROGA | MECANISMO DE ACCIÓN | DISMINUCIÓN DE HbA1c | EFFECTOS SECUNDARIOS | CONTRAINDICACIONES |
|---------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------|-----------------------------|------------------------------------------------------------------------|
| Inhibidores de α -glucosidasas | Retraso en la absorción de carbohidratos | 0,5-1,0% | Gastrointestinales | Síndrome del intestino irritable, insuficiencia renal o hepática grave |
| Biguanidas (metformina) | ↑ Sensibilidad a la insulina en el hígado y músculo; ↓ la producción de glucosa | 1,0-1,5% | Gastrointestinales | Disfunción cardíaca y hepática moderada, disfunción renal leve |
| Sulfonilureas | ↑ Secreción de insulina | 1,0-1,5% | Hipoglucemia, ↑ peso | Disfunción hepática grave |

| | | | | |
|--------------------------|-----------------------------------------------------|---------------------------------------------|--------------------------------------------------------|--------------------------------------|
| Metiglinidas | ↑ Secreción de insulina | Repaglinida: 1,0-1,5%/Nateglidina: 0,5-1,0% | Hipoglucemia, ↑ peso | Disfunción hepática o renal |
| Glitazonas | ↑ Sensibilidad a la insulina en el hígado y músculo | 1,0-1,5% | ↑ peso, anemia, edema, edema pulmonar | Disfunción hepática severa |
| Inhibidores de la DPP-IV | ↓ absorción intestinal de las grasas | 0,3-0,9% | Gastrointestinales; ↓ absorción vitaminas liposolubles | Síndrome de malabsorción; colestasis |

DPP-IV: Di-peptidil-peptidasa IV; HbA1c: hemoglobina glicosilada

6. DEMENCIA EN LAS PERSONAS MAYORES

6.1. DEFINICIÓN Y PREVALENCIA DE DEMENCIA

La demencia se refiere a un síndrome que se caracteriza por un deterioro progresivo de las funciones cognitivas, que lleva a una incapacidad funcional y afecta al funcionamiento social y profesional. Los síntomas neuropsiquiátricos, tales como apatía, agitación y depresión, son también comunes. A la vez, junto con estas alteraciones aparecen con frecuencia los trastornos de la personalidad^{6,22}. El síndrome de demencia puede ser causado por diversas enfermedades subyacentes, cada una de ellas caracterizada por un conjunto específico de signos y síntomas que se combinan con una probable neuropatología de base²³.

A la hora de valorar un posible cuadro de demencia, los criterios diagnósticos más utilizados son los del DSM-IV (Manual Diagnóstico y Estadístico de los Trastornos Mentales) y los de la CIE-10 (Clasificación Internacional de Enfermedades). Los primeros están más orientados al diagnóstico clínico y los segundos al estudio epidemiológico. Así, los criterios diagnósticos del DSM-IV establecen²⁴:

- A. Desarrollo de déficits cognoscitivos múltiples que se manifiestan por:
 - 1. Alteración de la memoria (alteración de la capacidad de aprender nueva información o recordar información previamente aprendida).
 - 2. Una o más de las siguientes alteraciones cognoscitivas: afasia, apraxia, agnosia.
 - 3. Alteración de la función ejecutiva (capacidad para el pensamiento abstracto y para planificar, iniciar, secuenciar, monitorizar y detener un comportamiento complejo).
- B. Los defectos cognoscitivos de los criterios A1 y A2 han de ser lo suficientemente graves como para provocar un deterioro significativo de la actividad social o laboral.

Los criterios de la CIE-10 establecen²⁴:

1. Deterioro de la memoria:
 - a. Alteración de la capacidad de registrar, almacenar y recuperar información nueva.
 - b. Pérdida de contenidos mnésicos relativos a la familia o al pasado.
2. Deterioro del pensamiento y del razonamiento:
 - a. Reducción en el flujo de ideas.
 - b. Deterioro en el proceso de almacenar información:
 - i. Dificultad para prestar atención a más de un estímulo a la vez.
 - ii. Dificultad para cambiar el foco de atención.
3. Interferencia en la actividad cotidiana.
4. Conciencia clara. Posibilidad de superposición delirio/demencia.
5. Síntomas presentes al menos durante seis meses.

Se han realizado varios estudios^{25,26} de prevalencia de la demencia a gran escala y las estimaciones varían ampliamente dentro de los países en desarrollo. Esta variación podría deberse a las diferencias en la estructura de la población de personas mayores, la genética y el estilo de vida, pero también podría ser debido a la dificultad en la estandarización de la evaluación de la demencia y la reducción de la supervivencia después del diagnóstico²⁷. Se estima que 24,3 millones de personas en el mundo tienen demencia hoy por hoy y cada año aparecen 4,6 millones de nuevos casos, un caso nuevo cada siete segundos. El número de personas afectadas se duplicará cada 20 años llegando a 81,1 millones en 2040. La mayoría de las personas con demencia viven en países en desarrollo, un 60% padecía esta enfermedad en 2001 y este porcentaje llegará al 71% en 2040²⁸.

En España un estudio⁴ indicó que alrededor de 600.000 personas mayores de 70 años presentan un cuadro de una demencia y el estudio epidemiológico DEMINVALL¹, realizado en la provincia de Valladolid en

pacientes de 65 a 104 años de edad, muestra una prevalencia global de demencia del 8,5%.

6.2. SUBTIPOS DE DEMENCIA

La EA es el subtipo más común de demencia relacionada con la edad, suponiendo el 70% de todos los casos de demencia^{3,6,28}. Es un trastorno neurodegenerativo que generalmente es causado por placas neuríticas y ovillos neurofibrilares que se acumulan en el cerebro. Se manifiesta por deterioro cognitivo particularmente de memoria semántica, alteración progresiva en las actividades de la vida diaria y una variedad de síntomas neuropsiquiátricos²³.

La demencia vascular (DV) es reconocida como el segundo tipo más frecuente de demencia^{23,28}, suponiendo el 26% de todos los casos de demencia. Resulta de la interrupción repetida del riego vascular cerebral causada por una serie de patologías de los vasos sanguíneos, por algún tipo de daño cerebral vascular o por la distribución regional de los infartos o hemorragias²³.

Otras causas frecuentes de demencia son la Fronto-temporal que incluye degeneración lobar y la demencia por cuerpos de Lewy. La demencia por cuerpos de Lewy se caracteriza por alteraciones de la marcha y el equilibrio, alucinaciones visuales prominentes, ideas delirantes tempranas en el curso de la enfermedad y fluctuaciones en el estado de alerta⁴.

La demencia Fronto-temporal ocurre por degeneración progresiva de los lóbulos frontales y/o lóbulos temporales anteriores. Se caracteriza por deterioro cognitivo, que se acompaña de prominentes alteraciones conductuales, sociales, de las funciones ejecutivas y del lenguaje, desproporcionados en relación al defecto de memoria⁴.

La prevalencia de demencia a nivel europeo es del 6,4% para todas las causas de demencia, del 4,4% para la EA, del 1,6% para la DV, del 7% para la demencia por cuerpos de Lewy y del 12% para la demencia

Fronto-temporal. La prevalencia de la EA muestra el mayor incremento con la edad, desde el 0,6% en el grupo de edad de 65 a 69 años, hasta el 22,2% en el grupo de edad de 90 y más. La DV representa el 16% de los casos, y la prevalencia aumenta con la edad a partir del 0,3% de 65 a 69 años al 5,2% de 90 a más años²³.

6.3. FACTORES DE RIESGO

Los estudios sobre los factores de riesgo para la demencia se han centrado principalmente en la EA, ya que como se ha comentado, es la causa más frecuente de demencia. La edad es el factor de riesgo más conocido para la demencia^{4,25}. Las estimaciones de la prevalencia y la incidencia son el doble con cada incremento de cinco años de edad. El sexo femenino también se ha demostrado que se asocia con un mayor riesgo de EA, especialmente en la vejez²⁵.

Por otra parte, el riesgo de sufrir demencia se asocia tanto a factores genéticos como ambientales. Aunque potencialmente hay un fuerte riesgo genético, los factores genéticos no son modificables en estos momentos⁶. El papel del colesterol en la patología de la demencia parece intuitivamente relacionado con el gen del alelo APOE E4, que se asocia a un mal transporte y eliminación del colesterol sérico. Además, un nivel elevado de colesterol total puede llevar a la aterosclerosis. Esto perjudica el flujo sanguíneo hacia el cerebro y acelera la neurodegeneración de la EA, afectando al metabolismo de la proteína β -amiloide ($A\beta$), que aparece en exceso en el cerebro de pacientes con EA, y es el componente principal de las placas seniles^{6,23}.

Los factores ambientales pueden modificar el riesgo de sufrir demencia por su influencia sobre el momento de la expresión clínica de los síntomas, aunque no influyan sobre la presencia o ausencia global de la patología. Entre los factores modificables, no genéticos, las enfermedades vasculares, la dieta, el ejercicio, la actividad mental, la profesión, el traumatismo craneal, la exposición a la anestesia, la depresión, la

personalidad, el consumo de alcohol y de tabaco, el tratamiento hormonal y los antiinflamatorios no esteroideos están vinculados sistemáticamente al riesgo de sufrir demencia⁶.

La relación entre las enfermedades vasculares y la EA viene determinada por la hipertensión, la DM, el tabaquismo, la dislipidemia, la hiperinsulinemia, la obesidad y las enfermedades del corazón^{6,23,28}.

La asociación de demencia con estos diversos factores de riesgo cardiovasculares sugiere que puede haber algunos mecanismos comunes que explicarían estas relaciones. La inflamación es un mecanismo de este tipo que ha sido investigado. Se ha demostrado que los niveles de la proteína C-reactiva (PCR), un marcador de la respuesta inflamatoria, se asocian con un mayor riesgo de DM tipo 2, derrame cerebral y tensión arterial. El aumento de los niveles de PCR también aumenta el riesgo de EA y DV⁷.

6.4. TRATAMIENTO

En el transcurso de las demencias aparecen una serie de síntomas cognitivos y no cognitivos. Los síntomas no cognitivos son comunes en las demencias y pueden dominar la presentación de la enfermedad. Estos incluyen una serie de síntomas neuropsiquiátricos, tales como agitación, agresividad, delirios, alucinaciones, vocalizaciones repetitivas y errantes, entre otros. Los síntomas neuropsiquiátricos se han observado en el 60% y el 98% de los pacientes con demencia, especialmente en etapas avanzadas, y se asocian directamente con el estrés y la depresión del cuidador. El tratamiento de los síntomas neuropsiquiátricos en la demencia siempre debe comenzar con una evaluación del paciente y de su salud (por ejemplo, dolor y delirio) y las causas ambientales de la conducta. Si el problema persiste después de que éstos han sido tratados, se debe intentar las intervenciones no farmacológicas antes de pasar a la terapia con medicamentos²⁹.

Para la gestión de los síntomas cognitivos en las demencias, actualmente, se utilizan cinco medicamentos: la memantina y los inhibidores de la colinesterasa que incluyen el donepezilo, la galantamina, la rivastigmina y la tacrina. Los inhibidores de la colinesterasa degradan la acetilcolinesterasa, lo que permite aumentar los niveles de acetilcolina, un neurotransmisor fundamental para las neuronas implicadas en la cognición. La memantina bloquea parcialmente el N receptor de ácido-metil-D-aspartico y evita el exceso de estimulación del sistema del glutamato, que influye en la memoria y el aprendizaje³⁰.

Para los síntomas neuropsiquiátricos, aunque se utilizan varios tipos de medicamentos, incluyendo antipsicóticos, anticonvulsivos, antidepresivos, ansiolíticos, inhibidores de la colinesterasa, y moduladores de los receptores de N-metil-D-aspartato, no existe una norma clara de la atención y el tratamiento se basa a menudo en farmacoterapias locales. Entre los muchos fármacos en uso para el tratamiento de estos síntomas, se encuentran sólo pruebas convincentes de que los antipsicóticos atípicos, la risperidona y la olanzapina son eficaces para los síntomas neuropsiquiátricos. Además, los ensayos de los inhibidores de la colinesterasa han tenido efectos positivos, aunque pequeños, en los síntomas neuropsiquiátricos²⁹.

Los tratamientos farmacológicos no son particularmente eficaces en el control de los síntomas conductuales y psicológicos asociados con la demencia. Como resultado de ello, en las últimas décadas se han experimentado el desarrollo de diferentes técnicas no farmacológicas cuyo principal objetivo ha sido contribuir en la mejora del bienestar y, en consecuencia, en la calidad de vida de las personas con demencia. Una de estas nuevas técnicas, Snoezelen®, se basa en la estimulación multisensorial (EMS). Suele llevarse a cabo en un espacio específicamente diseñado, denominado sala Snoezelen® o sala de EMS. Las salas de EMS normalmente están poco iluminadas e incluyen diversos objetos que estimulan los 5 sentidos: cables de fibra óptica,

aromaterapia, diferentes músicas/sonidos, columnas de agua de diferentes colores, paneles táctiles y proyectores de imágenes entre otros³¹.

El Snoezelen® se emplea comúnmente como una modalidad terapéutica en la atención de la demencia de las personas mayores y puede ser una intervención eficaz en la reducción de algunos síntomas neuropsiquiátricos de las demencias, como la apatía o la agitación. Sin embargo, no existen datos concluyentes sobre su eficacia a largo plazo. La evidencia de los efectos de la estimulación multisensorial sobre el estado cognitivo, la comunicación, la interacción social y el estado funcional es todavía limitada. Se necesitan estudios de más calidad metodológica para aclarar la efectividad a largo plazo de dicha terapia en pacientes en diferentes etapas de la demencia. En cualquier caso, la sala Snoezelen® abre un nuevo campo de intervención no farmacológica para las personas con demencia, lo que sin duda, puede dar resultados en un futuro inmediato una vez que los procedimientos para la intervención han sido establecidos de forma más científica^{31,32}.

7. RELACIÓN ENTRE DM Y DEMENCIA

Se ha asociado la DM tipo 2 con el deterioro cognitivo^{33,34}. Un estudio³⁴ examinó si el deterioro cognitivo leve (DCL) y "el deterioro cognitivo sin demencia" (DCSD), dos conceptos que se utilizan para describir el deterioro cognitivo en el estado de transición entre la normalidad del envejecimiento y la demencia precoz, pueden ser aplicados a los problemas cognitivos encontrados en la población de pacientes con DM tipo 2. Los resultados mostraron que los pacientes en general tenían más impedimentos cognitivos que los participantes del grupo control y que la DM tipo 2 se asocia con el deterioro cognitivo moderado en la memoria verbal, afectando principalmente a la flexibilidad mental y a la velocidad de procesamiento de la información, mientras que otras funciones cognitivas permanecen relativamente poco afectadas³⁴.

En cuanto a la relación entre la DM tipo 2 y la demencia, se analizaron una serie de estudios longitudinales^{2,9,33,35-38} (Tabla 3). Todos ellos mostraron que había relación entre la DM tipo 2 y la demencia, siendo más fuerte esta asociación con la DV que con la EA. Los resultados variables de los diferentes estudios pueden ser debido a diferencias en la edad, el origen étnico, el sexo, el perfil de los factores de riesgo de las diferentes poblaciones de estudio, las variaciones en los diseños de los estudios y los criterios utilizados para definir la DM, la demencia, la DV y la EA³⁴.

Los mecanismos que vinculan la DM tipo 2 y la demencia no están claros³⁵⁻³⁸. La DM tipo 2 está precedida o acompañada de una elevada adiposidad que causa resistencia a la insulina. Esta resistencia provoca hiperinsulinemia con el fin de mantener niveles normales de glucosa. Cuando el páncreas no puede mantener la hiperinsulinemia para superar la resistencia a la insulina, se desarrolla la pre-diabetes o DM tipo 2. Esta historia natural es parte del síndrome metabólico, que incluye la hipertensión, la dislipidemia, y la inflamación sistémica elevada y son factores de riesgo de accidentes cerebrovasculares. La resistencia a la insulina aumenta también el riesgo de enfermedades cardiovasculares y derrame cerebral, los cuales pueden dañar el corazón y los vasos sanguíneos. El daño de los vasos sanguíneos en el cerebro puede contribuir al desarrollo de la EA^{3,6,38,39}.

Los estudios de neuroimagen han demostrado recientemente que en las personas con DM tipo 2 se ha elevado moderadamente el riesgo de infartos lacunares, atrofia del hipocampo y lesiones profundas de la sustancia blanca³⁵. Todos estos procesos pueden contribuir a la isquemia cerebral, al metabolismo alterado de las proteínas A β y tau, que llevan a la formación de placas neuríticas, ovillos neurofibrilares y aumento de los factores inflamatorios. Además, un alto nivel de azúcar en la sangre produce inflamación, la cual, puede dañar las células del cerebro y contribuir al desarrollo del EA. Por lo tanto, el aumento del riesgo de

deterioro cognitivo y demencia en las personas con DM es probablemente debido a la patología de procesos que implican tanto el daño cerebrovascular como cambios neurodegenerativos^{3,6,35,38,39}.

La importancia de estos hallazgos reside en que los factores relacionados con la DM tipo 2 son modificables, lo que podría permitir intervenciones dirigidas a aplazar o prevenir la demencia. Sin embargo, a pesar del hecho de que se recomienda un buen control de la glucosa para la prevención de la mayoría de las complicaciones relacionadas con la DM, no se conoce su efecto en la prevención o en el retraso de la aparición de demencia. Por otra parte, además del control de la glucosa, hay numerosos factores relacionados con la DM que pueden interactuar con la expresión clínica de la demencia, como la tasa de declive cognitivo y funcional, la edad de aparición y duración de la DM, el tipo y mecanismo de acción de los medicamentos antidiabéticos y la presencia de otras complicaciones y comorbilidades relacionadas con la DM³⁹.

Los resultados anteriores enfatizan en la necesidad de considerar la DM como un factor de riesgo potencial para el desarrollo de deterioro cognitivo, de demencia y de EA³⁴.

Tabla 3. Estudios longitudinales que relacionan la DM tipo 2 con la demencia.

| REFERENCIA | PAÍS | PACIENTES | PACIENTES CON DM TIPO 2 | AÑOS DE SEGUIMIENTO DE MEDIA | EDAD DE BASE | RESULTADOS (RR; 95%IC) |
|---------------------------------|--------|-----------|-------------------------|------------------------------|--------------|----------------------------------------------------------------------|
| Mejía-Arango et al ² | Méjico | 53598 | 749 | 2 | ≥ 60 años | NI: 2,71 (1,73-4,24) |
| Akomolafe et al ⁹ | USA | 2210 | 202 | 12,7 | ≥ 60 años | DV: 1,81 (0,63-5,23) NI: 1,19 (0,79-1,78) EA: 1,07 (0,65-1,75) |
| Arvanitakis et al ³³ | USA | 824 | 91 | 5,5 | ≥ 75 años | EA: 1,7 (1,1–2,5) |
| Xu et al (2009) ³⁵ | Suecia | 1301 | 114 | 4,7 | ≥ 65 años | DV: 2,2 (1,4-5,8) NI: 1,5 (1,1-2,0) EA: 1,2 (0,7-2,0) |

| | | | | | | |
|-------------------------------|--------|------|-----|-----|-----------|-------------------------------------------------------------|
| Muller et al ³⁶ | USA | 2254 | 483 | 4,4 | ≥ 65 años | NI: 1,6 (1,2-2,2) EA:1,4 (1,0-1,9) |
| Xu et al (2004) ³⁷ | Suecia | 1301 | 114 | 4,7 | ≥ 65 años | DV: 2,2 (1,4-5,8) NI: 1,5 (1,1-2,0) EA: 1,2 (0,7-2,0) |
| Cheng et al ³⁸ | USA | 1488 | | 2 | ≥ 65 años | DV: 3,0 (1,3-7,3) NI: 2,0 (1,4-2,9) EA: 1,8 (1,2-2,7) |

RR: riesgo relativo; DV: demencia vascular; NI: no identificada (cualquier tipo de demencia); EA: enfermedad de Alzheimer

8. CONCLUSIONES

La DM tipo 2 y la demencia, son dos de las patologías que más comúnmente afectan al colectivo de las personas mayores.

La DM tipo 2 afecta a 285 millones de personas a nivel mundial y se prevé que la cifra aumente en los próximos años. Entre los factores de riesgo que en mayor medida contribuyen al incremento de esta enfermedad se encuentran la obesidad, la historia familiar de diabetes y el sedentarismo. Las complicaciones son frecuentes afectando a diversos órganos, especialmente ojos, riñones, nervios, corazón y vasos sanguíneos. El tratamiento se basa en la administración de antidiabéticos orales que disminuyen la glucosa en sangre, estimulan la secreción de insulina, disminuyen la resistencia a la misma y reducen o enlentecen la absorción de la glucosa.

En cuanto a la demencia, afecta al 6,4% de la población europea. De los distintos tipos que existen, la EA es la más prevalente, pues supone el 70% de todos los casos de demencia. Uno de los factores de riesgo más importante para el padecimiento de dicha enfermedad es la edad, a la cual complementan factores genéticos y ambientales. El tratamiento se basa en la atención de los síntomas cognitivos y no cognitivos mediante fármacos orales y actualmente se están desarrollando técnicas no farmacológicas como la estimulación multisensorial.

La DM tipo 2 se asocia al deterioro de la función cognitiva y puede ser un factor de riesgo de demencia, relacionándose en mayor medida con la DV debido a los infartos cerebrales que se producen en la DM tipo 2. Sin embargo, los mecanismos que conducen a la asociación entre la DM tipo 2 y la demencia no están del todo claros, quedando la duda de si la fisiopatología principal que conduce al deterioro cognitivo es puramente degenerativa, exclusivamente vascular o una combinación de estas dos.

Este proceso requerirá de estudios longitudinales que incluyan una evaluación detallada de la cognición, preferentemente en combinación con técnicas de neuroimagen, así como una evaluación pormenorizada de los factores relacionados con la DM y las enfermedades concomitantes.

Este tema es de gran relevancia clínica para las personas con DM tipo 2 y para la salud pública en general. Las modestas reducciones en los factores de riesgo para el desarrollo de cualquiera de estas dos enfermedades podrían tener un impacto importante para la salud pública de las generaciones futuras.

9. BIBLIOGRAFÍA

1. Tola-Arribas MA, Yugueros MI, Garea MJ, Ortega-Valín F, Cerón-Fernández A, Fernández-Malvido B. Prevalence of Dementia and Subtypes in Valladolid, Northwestern Spain: The DEMINVALL Study. *Plos on.* 2013;8(10):e77688.
2. Mejía-Arango S, Zúñiga-Gil C. Diabetes mellitus como factor de riesgo de demencia en la población adulta mayor mexicana. *Rev Neurol.* 2011;53(7):397-405.
3. Luchsinger JA. Diabetes, related conditions, and dementia. *J Neurol Sci.* 2010;299(1-2):35-38.
4. Pedro-Cuesta J, Virués-Ortega J, Vega S, Seijo-Martínez M, Saz P, Rodríguez F. Prevalence of dementia and major dementia subtypes in Spanish populations: A reanalysis of dementia prevalence surveys, 1990-2008. *BMC Neurology.* 2009;9:55.
5. Allen KV, Frier BM, Strachan MWJ. The relationship between type 2 diabetes and cognitive dysfunction: longitudinal studies and their methodological limitations. *Eur J Pharmacol* 2004;490:169-175.
6. Hughes T, Ganguli M. Factores de riesgo de demencia en la vejez modificables en las etapas medias de la vida. *Rev Neurol.* 2010;51(5):259-262.
7. Launer LJ. The epidemiologic study of dementia: a life-longquest? *Neurobiol Aging.* 2005;26:335-340.
8. Biessels GJ, Staekenborg S, Brunner E, Brayne C, Scheltens P. Risk of dementia in diabetes mellitus: a systematic review. *Lancet Neurol.* 2006;5:64-74.
9. Akomolafe A, Beiser A, Meigs JB, Au R, Green RC, Farrer LA et al. Diabetes mellitus and risk of developing Alzheimer disease: results from the Framingham Study. *Arch Neurol.* 2006;63:1551-1555.
10. Cheng G, Huang C, Deng H, Wang H. Diabetes as a risk factor for dementia and mild cognitive impairment: a meta-analysis of longitudinal studies. *Intern Med J.* 2012;42(5):484-491.

11. American Diabetes Association. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care*. 2011;34:62-69.
12. Soriguer F, Goday A, Bosch-Comas A, Bordiu E, Calle-Pascual A, Carmena R, et al. Prevalence of diabetes mellitus and impaired glucose regulation in Spain: the Di@bet.es Study. *Diabetologia*. 2012;55:88-93.
13. Cheng, Alice Y, George Fantus I. Oral antihyperglycemic therapy for type 2 diabetes mellitus. *CMAJ*. 2005;172(2):213-226.
14. Shaw JE, Sicree RA, Zimmet PZ. Global estimates of the prevalence of diabetes for 2010 and 2030. *Diabetes Res Clin Pr*. 2010;87:4-14.
15. Ferrer A, Padros G, Formiga F, Rojas-Farreras S, Pérez JM, Pujol R. Diabetes mellitus: prevalence and effect of morbidities in the oldest old. The Octabaix study. *J Am Geriatr Soc*. 2012;60:462-467.
16. Tessier D, Ávila-Funes JA, Aguilar-Navarro S. Diabetes y cambios en el estado funcional de los ancianos: ¿Una realidad? *Rev Invest Clin*. 2010;62(4):318-322.
17. Edwards MS, Wilson DB, Craven TE, Stafford J, Fried LF, Wong TY, et al. Associations between retinal microvascular abnormalities and declining renal function in the elderly. 2005;46(6):214-224.
18. Van Dieren S, Peelen LM, Nöthlings U, Van der Schouw YT, Rutten GE, Spijkerman AM, et al. External validation of the UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) risk engine in patients with type 2 diabetes. *Diabetologia*. 2011;54:264-270.
19. Huang ES, Liu JY, Moffet HH, John PM, Karter AJ. Glycemic control, complications, and death in older diabetic patients: the diabetes and aging study. *Diabetes Care*. 2011;34:1329-1336.
20. Phung OJ, Scholle JM, Talwar M, Coleman CI. Effect of noninsulin antidiabetic drugs added to metformin therapy on glycemic control, weight gain, and hypoglycemia in type 2 diabetes. *JAMA*. 2010;303:1410-1418.
21. Erejuwa OO, Sulaiman SA, Wahab MS. Honey: a novel antidiabetic agent. *Int J Biol Sci*. 2012;8(6):913-934.

22. Snowden JS, Thompson JC, Stopford CL, Richardson A, Gerhard A, David Neary D, et al. The clinical diagnosis of early-onset dementias: diagnostic accuracy and clinicopathological relationships. *Brain*. 2011;134:2478-2492.
23. Van der Flier WM, Scheltens P. Epidemiology and risk factors of dementia. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2005;76(5):v2-v7.
24. Prince MJ, de Rodriguez JL, Noriega L, Lopez A, Acosta D, Albanese E, et al. The 10/66 Dementia Research Group's fully operationalised DSM-IV dementia computerized diagnostic algorithm, compared with the 10/66 dementia algorithm and a clinician diagnosis: a population validation study. *BMC Public Health*. 2008.24;8:219.
25. Dong MJ, Peng B, Lin XT, Zhao J, Zhou YR, Wang RH. The prevalence of dementia in the People's Republic of China: a systematic analysis of 1980–2004 studies. *Age Ageing*. 2007;36:619-624.
26. Molero AE, Pino-Ramírez G, Maestre GE. High prevalence of dementia in a Caribbean population. *Neuroepidemiology*. 2007;29:107-112.
27. Ferri CP, Prince M, Brayne C, Brodaty H, Fratiglioni L, Ganguli M, et al. Global prevalence of dementia: a Delphi consensus study. *Lancet*. 2005;366(9503):2112-2117.
28. Kalaria RN, Maestre GE, Arizaga R, Friedland RP, Galasko D, Hall K, et al. Alzheimer's disease and vascular dementia in developing countries: prevalence, management, and risk factors. *Lancet Neurol*. 2008;7(9):812-826.
29. Sink KM, Holden KF, Yaffe K. Pharmacological treatment of neuropsychiatric symptoms of dementia: a review of the evidence. *JAMA*. 2005;293(5):596-608.
30. Raina P, Santaguida P, Ismaila A, Patterson C, Cowan D, Levine M. Effectiveness of Cholinesterase Inhibitors and Memantine for Treating Dementia: Evidence Review for a Clinical Practice Guideline. *Ann Intern Med*. 2008;148:379-397.

31. Sánchez A, Millán-Calenti JC, Lorenzo-López L, Maseda A. Multisensory Stimulation for People With Dementia: A Review of the Literature. *Am J Alzheimers Dis Other Demen.* 2013;28(1):7-14.
32. Milev RV, Kellar T, McLean M, Mileva V, Luthra V, Thompson S, et al. Multisensory stimulation for elderly with dementia: a 24-week single-blind randomized controlled pilot study. *Am J Alzheimers Dis Other Demen.* 2008;23(4):372-376.
33. Arvanitakis Z, Wilson RS, Bienias JL, Evans DA, Bennett DA. Diabetes mellitus and risk of Alzheimer disease and decline in cognitive function. *Arch Neurol.* 2004;61(5):661-666.
34. Van den Berg E, Kessels RPC, De Haan EHF, Kappelle LJ, Biessels GJ. Mild impairments in cognition in patients with type 2 diabetes mellitus: the use of the concepts MCI and CIND. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2005;76:1466-1467.
35. Xu W, Qiu C, Gatz M, Pedersen NL, Johansson B, Fratiglioni L. Mid- and late-life diabetes in relation to the risk of dementia: a population-based twin study. *Diabetes.* 2009;58(1):71-77.
36. Muller M, Tang MX, Schupf N, Manly JJ, Mayeux R, Luchsinger JA. Metabolic syndrome and dementia risk in a multiethnic elderly cohort. *Dement Geriatr Cogn.* 2007;24:185-192.
37. Xu WL, Qiu CX, Wahlin A, Winblad B, Fratiglioni L. Diabetes mellitus and risk of dementia in the Kungsholmen project: a 6-year follow-up study. *Neurology.* 2004;63:1181-1186.
38. Cheng D, Noble J, Tang MX, Schupf N, Mayeux R, Luchsinger JA. Type 2 Diabetes and Late-Onset Alzheimer's Disease. *Dement Geriatr Cogn Disord.* 2011;31:424-430.
39. Ravona-Springer R, Schnaider-Beeri M. The association of diabetes and dementia and possible implications for nondiabetic populations. *Expert Rev Neurother.* 2011;11(11):1609-1617.