



UNIVERSIDAD DE SEVILLA

TESIS DOCTORAL

**EVALUACIÓN NEUROPSICOLÓGICA Y NEUROFISIOLÓGICA
EN PACIENTES ADULTOS CON DIABETES MELLITUS TIPO 1**

Programa de doctorado
Investigación Biomédica



ANA MARÍA CASTELLANO GUERRERO

Directora de tesis: **Dra. M^a Asunción Martínez Brocca**

Tutor de tesis: **Dr. Pablo Mir Rivera**

Sevilla, 2019

*Mientras nuestro cerebro sea un misterio,
el universo, que es el reflejo de la estructura del cerebro,
también será un misterio.*

Santiago Ramón y Cajal

Agradecimientos

A mi tutor Pablo Mir Rivera y a mi directora de tesis, jefa y amiga, María Asunción Martínez Brocca, que me ha aportado conocimientos, ganas de seguir aprendiendo y lo que significa trabajar con pasión. No podría haber elegido mejor guía en este camino. A Juan Francisco Martín Rodríguez, por la dedicación y esfuerzo empleado.

A Marta Bovet, Ana Isabel Benítez, y Lea Flasdieck por formar parte de mi vida y motivarme sólo al pensar el ejemplo que sois para mí.

A mis padres, que me han enseñado la importancia de la constancia y el no conformarse, ofreciéndome todo lo que han conseguido trabajando día a día. A mi hermano y Sandra, por brindarme siempre su apoyo y no permitirme rendirme. A Victoria, Olga y Marta porque, sin ellas saberlo, me motivan a ser mejor profesional y persona a diario. A mi nueva familia, Pepi, Miguel Ángel, Gloria y Hugo por darme ánimos, por vuestro continuo interés por mí y por sentirnos orgullosos por cada pasito que doy.

A mi marido, por su incalculable apoyo y paciencia. Me ha acompañado en primera persona desde que comencé este proceso y siempre ha intentado allanarme el camino, especialmente cuando éste se me hacía cuesta arriba.

A la Sociedad Española de diabetes (SED) por concedernos la *Ayuda a proyectos dirigidos por jóvenes investigadores* y a la Sociedad Andaluza de Endocrinología y Nutrición (SAEDYN).

Y, como no, a todos las personas que participaron como sujetos en este estudio, por su entrega y altruismo. Estoy convencida que sin ninguno de vosotros este trabajo no sería lo que es.

Gracias

**EVALUACIÓN NEUROPSICOLÓGICA
Y
NEUROFISIOLÓGICA EN PACIENTES
ADULTOS CON DIABETES
MELLITUS
TIPO 1**

ÍNDICE

ABREVIATURAS Y SIGLAS	- 11 -
CAPÍTULO I. INTRODUCCIÓN	- 14 -
1.1. <i>Diabetes tipo 1: aspectos epidemiológicos, fisiopatológicos y clínicos</i>	- 15 -
1.1.1 <i>Definición y criterios diagnósticos</i>	- 15 -
1.1.2 <i>Epidemiología DM1</i>	- 17 -
1.1.3. <i>Etiopatogenia de la DM tipo 1</i>	- 19 -
1.1.4. <i>Complicaciones secundarias a la DM1</i>	- 19 -
1.2 <i>Evaluación neuropsicológica y dominios cognitivos</i>	- 21 -
1.2.1 <i>Lenguaje</i>	- 22 -
1.2.2 <i>Praxias</i>	- 23 -
1.2.3. <i>Atención</i>	- 23 -
1.2.4. <i>Memoria</i>	- 24 -
1.2.5. <i>Memoria de trabajo</i>	- 26 -
1.2.6. <i>Funciones ejecutivas</i>	- 26 -
1.3. <i>Evaluación neurofisiológica y estimulación magnética transcraneal.</i>	- 28 -
1.5. <i>Alteraciones neurológicas y neurocognitivas y neurofisiológicas en pacientes con DM1.</i>	- 31 -
1.6. <i>Justificación del estudio</i>	- 35 -
CAPÍTULO II. HIPÓTESIS Y OBJETIVOS	- 37 -
2.1 <i>Hipótesis de trabajo</i>	- 38 -
2.2. <i>Objetivos</i>	- 38 -
2.2.1 <i>Objetivo general</i>	- 38 -
2.2.2 <i>Objetivo general</i>	- 39 -
CAPÍTULO III. MÉTODO	- 41 -
3.1. <i>Diseño del estudio</i>	- 42 -
3.2 <i>Muestra del estudio</i>	- 42 -
3.3. <i>Material para la evaluación</i>	- 44 -
3.3.1 <i>Material para la evaluación neuropsicológica</i>	- 44 -
3.3.2. <i>Evaluación clínica: Monitorización continua de glucosa (MCG) e historia clínica</i>	- 52 -
3.3.3. <i>Evaluación neurofisiológica</i>	- 55 -
3.4. <i>Procedimiento</i>	- 60 -
3.4.1. <i>Evaluación neuropsicológica</i>	- 61 -
3.4.2. <i>Evaluación neurofisiológica</i>	- 61 -

<i>3.5 Análisis estadístico</i>	- 62 -
<i>3.6. Aspectos éticos</i>	- 63 -
CAPÍTULO IV. RESULTADOS	- 65 -
<i>4.1. Características sociodemográficas y clínicas de la población de estudio</i>	- 66 -
<i>4.2 Resultados de la evaluación neuropsicológica</i>	- 67 -
<i>4.3. Resultados de la evaluación neurofisiológica</i>	- 71 -
<i>4.4. Asociación entre eficiencia cognitiva y resultados neurofisiológicos.</i>	- 78 -
<i>4.5. Factores clínicos predictores de los hallazgos neurofisiológicos</i>	- 79 -
CAPÍTULO VI. DISCUSIÓN	- 80 -
CAPÍTULO V. CONCLUSIONES	- 93 -
CAPÍTULO VI. BIBLIOGRAFÍA	- 96 -

ABREVIATURAS Y SIGLAS

DM: Diabetes Mellitus

DM1: Diabetes Mellitus tipo 1

DM2: Diabetes Mellitus tipo 2

Mmol/l: Milimoles por litro

Mg/dl: Miligramos por decilitros

OMS: Organización mundial de la salud

ADA: American Diabetes Association

GAD: Anti glutamato decarboxilasa

IA-2: Anti tirosin fosfatasa 2

SNC: Sistema Nervioso Central

MCG: Monitorización continua de glucosa

ANOVA: Análisis de la varianza

HUVR: Hospital Universitario Virgen del Rocío

MS: milisegundo

BNS: Batería Neuropsicológica de Sevilla

MMSE: Mini- Mental State Examination

TMT: Trail making test

WCST: Wisconsin Card Sorting Test

PEM: Potencial evocado motor

FDI: First dorsal interosseous

APB: Abductor pollicis brevis

UMR: Umbral motor en reposo

UMA: Umbral motor activo

PSC: Período de silencio cortical

SICI: Short-Interval Intracortical Inhibition

LICI: Long-interval Intracortical inhibition

ICF: Intracortical facilitation

SAI: Short afferent inhibition

IEEs: Intervalo entre estímulos

CAPÍTULO I. INTRODUCCIÓN

INTRODUCCIÓN

1.1. Diabetes tipo 1: aspectos epidemiológicos, fisiopatológicos y clínicos

1.1.1 Definición y criterios diagnósticos

La diabetes mellitus (DM) se define como un grupo de enfermedades que se caracterizan por presentar un alto nivel de glucosa en sangre o hiperglucemia como resultado de un déficit en la producción de insulina, en la acción de la insulina o en ambas. Los principales síntomas de la hiperglucemia son la poliuria, polidipsia, pérdida de peso y, algunas veces, polifagia y visión borrosa.

La Asociación Americana de Diabetes (1) (ADA) establece los siguientes criterios diagnósticos para la DM, de los cuales es necesario que se cumplan uno o más para su diagnóstico:

- Glucemia basal (GB) en ayunas ≥ 126 mg/Dl (7,0 mmol/l). Ayuno se define como ausencia de aporte calórico en las últimas 8 horas.
- Glucemia al azar a las 2 horas ≥ 200 mg/Dl (11,1 mmol/l) durante una prueba de sobrecarga oral de glucosa (SOG) con una cantidad de glucosa de 75 g.
- Síntomas de hiperglucemia y glucemia plasmática al azar ≥ 200 mg/dl (11,1 mmol/l).
- Hemoglobina glicosilada (HbA_{1c}) $\geq 6,5\%$. No es necesario un estado de ayuno para determinar este valor.

A su vez, la ADA (1) propone la siguiente clasificación de la diabetes:

- Diabetes mellitus tipo 1 (DM1). Este tipo de diabetes suele provocar una absoluta deficiencia de insulina debida a una destrucción de las células beta del páncreas, productoras de la insulina. Como consecuencia, los niveles de glucosa en sangre son más elevados de lo normal provocando complicaciones permanentes a lo largo de todo el proceso vital en diversos órganos, así como en el sistema nervioso. En la mayoría de los casos, esta destrucción es de origen autoinmune, detectándose autoanticuerpos contra antígenos de la célula beta pancreática, que tienen valor diagnóstico. Esta destrucción de células que producen insulina varía de un individuo a otro, siendo más rápida en niños y adolescentes que en adultos. Se desconoce aún la causa de esta activación inmunológica, aunque se cree que es resultado de una combinación de susceptibilidad genética y la influencia de factores ambientales como infecciones víricas o toxinas (2). Uno de los primeros síntomas que pueden presentar los pacientes con DM1 es la cetoacidosis. Nuestro estudio está centrado en pacientes con esta patología.

- Diabetes mellitus tipo 2 (DM2). Corresponde aproximadamente el 90-95% de todos los casos de diabetes. Se debe a una resistencia a la insulina que, a su vez, produce una disminución de la misma en el organismo. En la mayoría de los casos, las personas afectadas no precisan tratamiento con insulina, aunque si la deficiencia de insulina es progresiva a lo largo de la evolución de la enfermedad, pueden precisarla para el control de la diabetes. Los factores de riesgo para desarrollar DM2 son la edad, la obesidad, la ausencia de realización de ejercicio físico, la hipertensión y la dislipemia.

- Diabetes gestacional (DG). Definida como cualquier grado de intolerancia a la glucosa detectada en la gestación por primera vez. No obstante, esta definición es algo imprecisa, ya que, existe un alto número de mujeres gestantes que presentan DM2 asociada, probablemente, a la creciente prevalencia de obesidad y DM2.

- Otros tipos específicos: Como formas de diabetes monogénica o asociadas a otras síndromes genéticos, enfermedades del páncreas exocrino o secundarias a fármacos, post-trasplante o a otras enfermedades endocrinológicas.

1.1.2 Epidemiología DM1

En la actualidad, la DM está considerada una enfermedad epidémica debido a su creciente prevalencia en los últimos años. Además, es una de las enfermedades crónicas más importantes. La Federación Internacional de Diabetes (IDF por su siglas en inglés) estimó en 2015 que 415 millones de personas en todo el mundo presentan diabetes, siendo del 7-12% las personas en todo el mundo con diabetes mellitus tipo 1 (3).

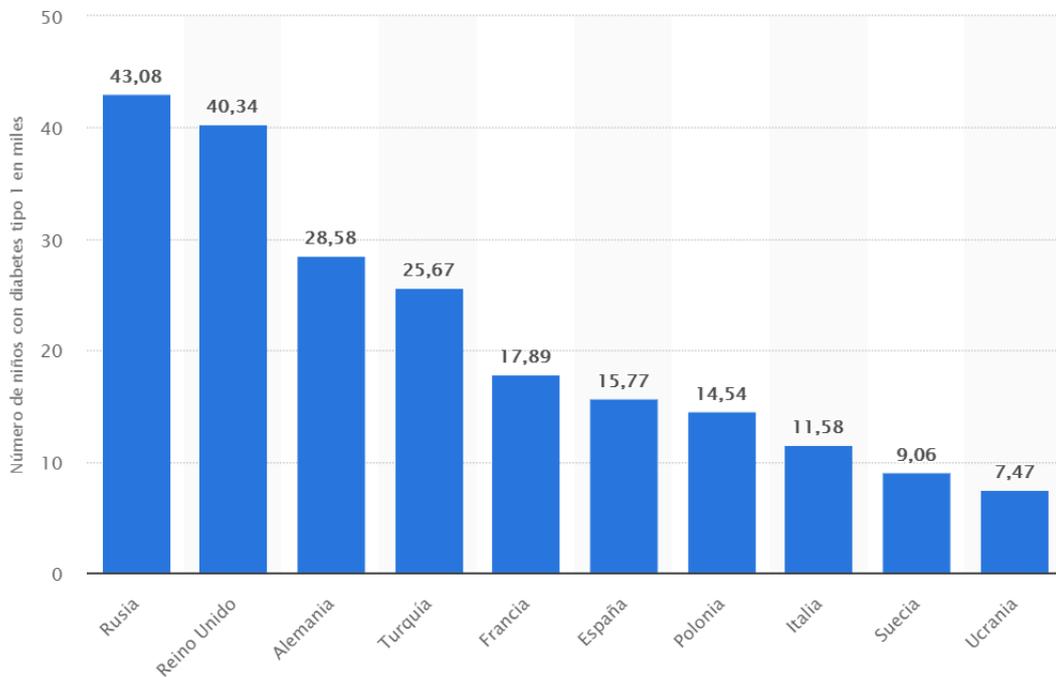
La DM1 puede desarrollarse a cualquier edad aunque se presenta con más frecuencia en personas menores de 35 años, existiendo un pico de presentación máxima alrededor de la pubertad y otro, entre los 5 y 7 años. Respecto al sexo, no se observan diferencias en el grupo de menores de 14 años. No obstante, a partir de esa edad se observa una mayor prevalencia en varones (4).

La incidencia de DM1 presenta una gran variabilidad geográfica con marcadas diferencias entre países. En 1990, la Organización mundial de la Salud (OMS) inició el proyecto *World diabetes Project* con el objetivo de estudiar la incidencia

de DM1 en todo el mundo (5) Se observó que los países con mayor prevalencia de DM1 fueron Finlandia, Suecia, Reino unido, Kuwait, Canadá y Noruega. España, por su parte, se encontró entre los países con una alta tasa de incidencia de DM1 a nivel mundial.

Los países europeos con mayor número de niños con diabetes tipo 1 se muestran en la gráfica 1, donde España ocupa el sexto puesto con mayor prevalencia de DM1 en edad infantil.

Figura 1. Países europeos con mayor número de niños (de 0 a 19 años) con DM1 (IDF, 2017)



En el año 2014 se registró en España una cifra de 2.504 niños menores de 14 años con DM1, una incidencia de 1,85 por 1000. En ese mismo año se diagnosticaron 313 casos más, por lo que la incidencia en población infantil en 2014 en Andalucía fue del 20,76/100.000 niños de hasta 14 años (6). En este aspecto, destacan el estudio realizado por López Sigüero y cols., (7) donde

incluían datos de incidencia de diabetes para el período 1982-2000, encontrando una incidencia de 16,3 casos /100000 habitantes.

1.1.3. Etiopatogenia de la DM tipo 1

La genética, más específicamente, los anticuerpos-contras las células de los islotes, los anticuerpos contra la insulina y los anti-GAD, IA-2, IA-2 β y ZnT8 han sido señalados como las causas más relevantes de la DM1. La presencia de uno o más de estos factores se ha asociado con la DM1. Además, la DM1 se ha relacionado con los alelos HLA-DR/DQ de los genes DQA y DQB, los cuales, pueden constituir factores que predispongan o protejan de la DM1 (8).

1.1.4. Complicaciones secundarias a la DM1

Un persona que padece DM1, está expuesto a diversos factores y variables que pueden afectar al buen funcionamiento de los diferentes órganos, incluidos el cerebro. Entre estos factores, se encuentran las complicaciones secundarias de la DM1 y enfermedades comórbidas. Las complicaciones más conocidas y estudiadas de la DM1 se refieren a las descompensaciones agudas (cetoacidosis, cetosis, episodios de hipoglucemia con glucemia <70 mg/dl y episodios de hiperglucemia con glucemia >140 mg/dl) y secundarias por afectación microvascular (insuficiencia renal, retinopatía, alteración autonómica, neuropatía periférica) y/o macrovascular (enfermedad vascular periférica, infarto de miocardio, y enfermedad cerebrovascular). Muchas de estas complicaciones están asociadas a la cronicidad de la enfermedad y los años de evolución de la misma. No obstante, otras complicaciones surgen de un mal control de la DM1,

provocando esto, complicaciones que afectarán a la calidad de vida de los pacientes. Una de las complicaciones más reportadas e invalidantes es la retinopatía diabética que, de no ser tratada debidamente, puede causar ceguera al afectar los pequeños vasos sanguíneos de los ojos y cuya prevalencia es de una de tres personas con DM1 (9) La nefropatía es, también, considerada una de las complicaciones microvasculares más prevalentes. En 2008 se estimó que en torno al 15% de los pacientes con DM1 en España padecían esta complicación (10). Por su parte, la neuropatía diabética, afecta al correcto funcionamiento de los nervios periféricos, afectando a su vez a la conducción del impulso nervioso. Estas tres complicaciones microvasculares, retinopatía, nefropatía y neuropatía, se consideran complicaciones no hospitalarias, pero incapacitantes para la vida del paciente. Por otra parte, las consecuencias o complicaciones de la DM1, no sólo afectan a los pacientes que la padecen. Así, la diabetes es causa de complicaciones maternas y fetales (malformaciones congénitas, complicaciones obstétricas, muerte fetal, morbilidad y mortalidad materna) que puede minimizarse con la programación de la gestación y el control metabólico estricto durante la misma.

Además de la presencia de complicaciones derivadas de la DM1, diversos pacientes con esta patología ven mermada su calidad de vida por la presencia de enfermedades comórbidas, siendo una de las más prevalentes las enfermedades psicológicas. La depresión y la ansiedad son alteraciones psicopatológicas de elevada prevalencia en personas con DM tipo 1 (11) (12) (13); además, existen alteraciones específicas en pacientes con diabetes en tratamiento insulínico, como es el miedo a las hipoglucemias (14). Estos resultados se reproducen en

nuestro medio y se demuestran especialmente en mujeres de mediana edad, asociadas a la presencia de complicaciones secundarias y a un mal control glucémico (15) (16).

1.2 Evaluación neuropsicológica y dominios cognitivos

La evaluación neuropsicológica es un método que se utiliza para explorar las diferentes funciones o dominios cognitivos [sinónimo de neuropsicológicos o cerebrales]. Un dominio cognitivo puede definirse como una función cerebral innata y que nos permite recibir, procesar y elaborar la información, posibilitándonos la comunicación y adaptación a nuestro entorno. Podemos diferenciar diversos dominios cognitivos: atención (en el que incluimos el sistema inhibitorio), memoria, lenguaje, praxias, percepción, cognición espacial, cognición social y funciones ejecutivas.

Existen aspectos importantes a tener en cuenta en la evaluación o exploración neuropsicológica. Uno de ellos es que la exploración clínica es diferente a la realizada en investigación. La exploración neuropsicológica en clínica no se basa en las puntuaciones de las pruebas administradas, sino que se centra en la exploración de semiología y signos de los diferentes dominios cognitivos. Otro aspecto importante a tener en cuenta es que es imposible separar y aislar un dominio cognitivo de otro, por lo que, aunque existan tareas de exploración orientadas a un determinado dominio, habrá otros implicados en la misma. Esto es, si queremos que el paciente recuerde una lista de palabras, si su sistema atencional se encuentra deficitario, no conseguirá memorizar dicha lista, por muy bien preservada que esté su memoria.

En este aspecto, se han descritos cuáles son los dominios cognitivos basales, presentes en la mayoría de actividades de nuestra vida, los denominados dominios nucleares: atención-sistema inhibitorio, memoria, memoria de trabajo y percepción.

Se describen otros dominios cognitivos: cognición social (capacidad para percibir, reconocer y evaluar los eventos sociales para construir una representación del ambiente de interacción de los individuos), cognición espacial (capacidad para la búsqueda visual, localización de objetos, o habilidades de orientación topográficas por ejemplo) y percepción (capacidad para captar y reconocer estímulos), cuya afectación en personas con diabetes no se ha descrito

1.2.1 Lengua

En el lenguaje hablado, existen cuatro claros aspectos a valorar desde el punto de vista neuropsicológico: expresión, comprensión, articulación y pragmática (entendida como la capacidad para contextualizar una frase). Diversas son las áreas cerebrales involucradas en el lenguaje hablado, debido a que hay muchos procesos en él implicados (memoria semántica, control inhibitorio, memoria de trabajo y atención). Existen dos rutas cerebrales principales encargadas de la producción del lenguaje: la ruta dorsal y la ruta ventral (17) (18). La ruta dorsal está situada en las zonas posteriores del lóbulo temporal y frontal, además de en el giro angular. Es encargada de la construcción de la palabra y su articulación posterior y suele estar lateralizada en el hemisferio dominante. Por su parte, la ruta ventral, es la encargada del significado y comprensión de las palabras y se

extiende por las zonas del lóbulo temporal superior y media, estando más distribuida entre ambos hemisferios.

1.2.2 Praxias

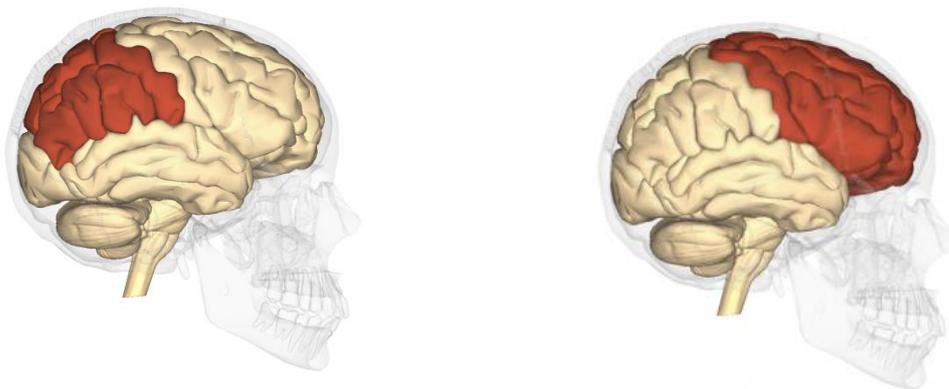
Por su parte, las praxias, son la capacidad de realizar movimientos voluntarios, organizados para la consecución de un determinado objetivo (19). Éstas pueden clasificarse como ideomotoras (movimiento voluntario bajo una orden verbal o imitación, por ejemplo, “diga adiós con la mano”) o ideatoria (secuencia de movimientos que conllevan a la manipulación de un objeto, implicando el conocimiento de la función de dicho objeto “usar el peine para cepillar el pelo y no los dientes”) El área cerebral encargada de llevar a cabo los procesos prácticos son los lóbulos parietales. Dentro de las praxias, encontramos las habilidades visoconstructivas, por ejemplo, el dibujo, explorado en nuestro estudio.

1.2.3. Atención

La atención, uno de los dominios basales presentes en todas las actividades que llevamos a cabo, puede dividirse en 4 tipos: focalizada (capacidad para centrar nuestro foco atencional en un determinado estímulo) , sostenida (capacidad de mantener durante un tiempo ese foco atencional), dividida (capacidad para centrar el foco atencional en varios estímulos a la vez) y alternante (muy relacionado con las funciones ejecutivas y la flexibilidad cognitiva, ya que, nos permite cambiar ese foco atencional de una tarea a otra y responder a los que nos requieren ambas) (20). En nuestra exploración, hemos evaluado todos los tipos de atención. Las áreas cerebrales que se han relacionado con la atención

son el lóbulo parietal, encargado de dirigir y cambiar la atención y reorientarla y el lóbulo frontal en el que tienen lugar los procesos de inhibición de la información, que nos permite ignorar estímulos no relevantes tanto internos como externos a nosotros mismos (corteza dorsolateral) procesos de supervisión y monitorización de la atención (corteza cingulada) y el área motora suplementaria (21) (Figura 2).

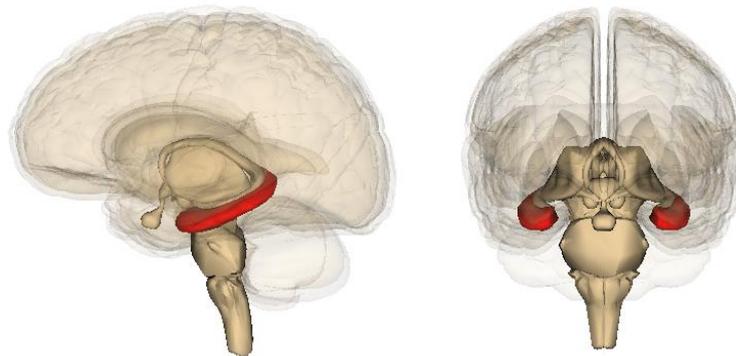
Figura 2. Áreas cerebrales implicadas en el dominio cognitivo atencional (corteza parietal en la imagen izquierda y lóbulo frontal en la imagen derecha).



1.2.4. Memoria

La memoria ha sido uno de los dominios cognitivos más estudiado, especialmente, desde la descripción del caso de HM al que se le practicó una lobectomía temporal medial bilateral, provocando esto una amnesia total anterógrada y parcialmente retrógrada (afectando a los años previos de la operación) (22). Fue este caso clínico, el que orientó a los investigadores a estudiar las bases neurológicas de la memoria y centrarse en el papel de las regiones del lóbulo temporal medial, específicamente en el hipocampo (Figura 3).

Figura 3. Área cerebral implicada en la memoria, el hipocampo.



En la exploración neuropsicológica encontramos varios procesos mnésicos para valorar: la codificación de la información, el posterior almacenamiento mediante un registro permanente y la recuperación de esa información para usarla en un proceso o actividad. (23).

Por otra parte, existen distinciones de la memoria:

Memoria declarativa vs procedimental: La primera, también denominada explícita, es la encargada de evocar de manera consciente hechos o eventos. Mientras que la segunda hace referencia a la recuperación de habilidades motoras o destrezas necesarias, emitidas de manera automáticas (por ejemplo, los diferentes pasos que se deben realizar para conducir).

Memoria declarativa episódica vs memoria declarativa semántica: La primera de ellas, hace referencia a las experiencias vividas por cada persona, pudiéndose limitar en el tiempo y el espacio (por ejemplo, recordar el día de tu boda.). Por su parte, la memoria declarativa semántica hace referencia al almacenamiento de información relacionada con el conocimiento en general, no siendo posible

delimitarla en un tiempo o espacio determinado (por ejemplo, si te preguntan la capital de Francia).

La gran mayoría de exploraciones neuropsicológicas realizadas en el ámbito de la investigación, se centran en la valoración de la memoria declarativa semántica, ya que las pruebas validadas para ello están enfocadas a la codificación, almacenamiento y recuperación de información novedosa y no relacionada con la vida personal del evaluado.

1.2.5. Memoria de trabajo

Continuando con la definición de los dominios cognitivos basales o nucleares, la memoria de trabajo (o working memory) se define como memoria a corto plazo atendiendo sólo a su dimensión temporal, pero es un proceso cognitivo más complejo, encargado de mantener y manipular información, además, de estar presente en todas las actividades de nuestra vida diaria como por ejemplo, recordar nuestro número de teléfono. Como hemos dicho, es un tipo de memoria pero su base cerebral principal es el córtex prefrontal (24) (25) (26). Se ha descrito, además, que las neuronas de la corteza frontal son capaces de mantenerse activas durante largos períodos de tiempo y a lo largo de diferentes sucesos, es por ello por lo que se relaciona con la memoria de trabajo (27).

1.2.6. Funciones ejecutivas

Por su parte, las funciones ejecutivas, se han descrito como un conjunto de procesos cerebrales necesarias para controlar y regular otras conductas o habilidades. Nos permiten iniciar y finalizar una acción, dirigir las diferentes

acciones hacia un fin concreto, monitorizar la conducta siendo capaz de cambiarla si es necesario. También nos permiten planificar y organizar información, anticipar consecuencias de actos, así como pensar de forma abstracta (28). En otras palabras, podemos numerar las funciones ejecutivas como: resolución de problemas, programación de la conducta, planificación y organización, secuenciación, monitorización, previsión, razonamiento, flexibilidad cognitiva y generación de alternativas.

Tanto para la memoria de trabajo como para las funciones ejecutivas, el papel de la corteza frontal es crucial. Un aspecto importante a tener en cuenta para facilitar la comprensión de la importancia de este lóbulo durante el neurodesarrollo y en la edad adulta es el detallado por Duque (2017) (29), y es que la corteza frontal es la última en “madurar” (entendida, según su concepto biológico, como la capacidad para formarse por completo). El proceso de mielinización aumenta de manera ascendente de los 4 a los 13 años, no viéndose completado este proceso hasta la edad adulta. Por otro lado, la poda sináptica (proceso por el cual se eliminan las conexiones no efectivas) en la corteza frontal, más específicamente, en la corteza dorsolateral, es mucho más tardía que en el resto de lóbulos cerebrales. A modo de resumen, y en palabras de García-Molina (30):

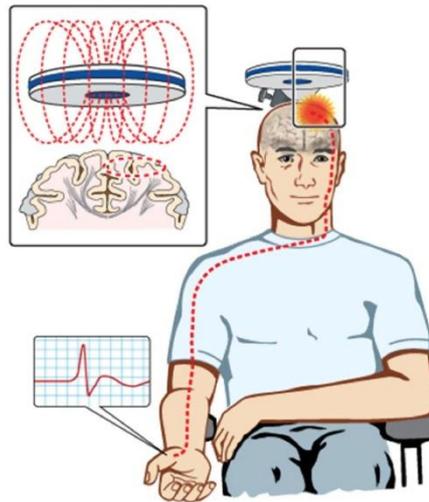
“El desarrollo de las funciones ejecutivas durante la infancia y la adolescencia implica el desarrollo de una serie de capacidades cognitivas que han de permitir al niño: a) mantener información, manipularla y actuar en función de ésta; b) autorregular su conducta, logrando actuar de forma reflexiva y no impulsiva; y c)

adaptar su comportamiento a los cambios que pueden producirse en el entorno. Durante los primeros años de vida, nuestra conducta esta a merced de estímulos ambientales accidentales. En lugar de actuar, reaccionamos. Sin embargo, en edades tempranas ya es posible observar en el niño conductas que sugieren que algunas de las capacidades cognitivas que integran las funciones ejecutivas han iniciado su desarrollo, si bien a esta prematura edad el control ejecutivo es aún muy frágil y precario. Se alcanza una capacidad ejecutiva similar a la observada en el adulto entre la adolescencia y principios de la segunda década de vida".

1.3. Evaluación neurofisiológica y estimulación magnética transcraneal.

La estimulación magnética transcraneal (EMT) es una herramienta no invasiva e indolora empleada para realizar estimulación eléctrica de tejido neural incluyendo corteza cerebral, cerebelo, raíces espinales, nervios craneales y periféricos. Esta técnica, descrita por primera vez por Barker y cols., en 1985 (31) ha contribuido en gran medida al conocimiento sobre el funcionamiento cerebral y el sistema nervioso central (SNC). La EMT se basa en el principio de la inducción electromagnética. Este principio describe cómo se traspasa una alta cantidad de corriente eléctrica en un corto periodo de tiempo a través de una bobina colocada sobre el cuero cabelludo del sujeto. Este paso de corriente eléctrica produce un campo magnético que, a su vez provoca de nuevo una corriente eléctrica en el tejido nervioso subyacente con la capacidad de excitar neuronas corticales más superficiales (Figura 4).

Figura 4. Estimulación magnética transcraneal. El paso rápido de corriente eléctrica, provoca un campo magnético y, éste a su vez, una corriente eléctrica capaz de excitar las neuronas corticales más superficiales.



La despolarización de las neuronas cerebrales de la vía descendente corticoespinal de la corteza motora, se manifiestan como una respuesta observable, mediante la contracción del músculo contralateral. Es esta respuesta observable, trasformada en potencial evocado motor (PEM), la que se registra para el posterior análisis. Existen diversos protocolos para llevar a cabo la estimulación mediante EMT y se dividen en protocolos de pulso único, protocolos de pares de pulsos o protocolo de estimulación repetitiva. Los protocolos de pares únicos fueron utilizados para determinar diferentes variables neurofisiológicas de cada participante como la intensidad mínima que se necesita para provocar el PEM estando el músculo relajado o activo por ejemplo. Estas variables serán descritas en el apartado de metodología. Para el estudio de la inhibición y facilitación cortical mediada por diferentes neurotransmisores, hemos utilizado en nuestro estudio los protocolos de pares de pulso separados por diferentes intervalos de tiempo. En estos protocolos contamos con dos pulsos, un pulso test (o supraumbral) y un estímulo condicionante (o subumbral). El protocolo denominado SICI de inhibición intracortical a intervalo corto (Short-Interval Intracortical Inhibition en inglés) ha

sido ampliamente estudiado, describiéndose que en estos protocolos el intervalo entre estímulos (IEE) es corto (en torno a 1 y 5 ms), lo que provoca que el neurotransmisor GabaA inhiba la estimulación sobre la corteza motora, disminuyendo así el área o amplitud del PEM (32) (33). Para poder provocar el efecto inverso, es decir, facilitación glutamatérgica y por tanto, mayor amplitud del PEM, se aplica el protocolo ICF, en el que los IEE tienen una duración aproximada de 6-15 ms (intracortical facilitation, en inglés).

Para activar el papel inhibitorio del neurotransmisor GabaB son necesario unos IEE mayores, en torno a 100-200 ms, provocando de nuevo una disminución de la amplitud del PEM. Este protocolo es denominado LICI, (long-Interval Intracortical Inhibition, en inglés) y, como su nombre indica, consiste en provocar inhibición intracortical a largo plazo (34) (35).

Otros protocolos comúnmente utilizados en EMT, son el denominado SAI (36) mediante el cual, se consigue una inhibición aferente de latencia corta (short afferent inhibition) en el que se combina estimulación sensitiva periférica y EMT sobre el área motora. Esta inhibición intracortical está mediada por el neurotransmisor colinérgico, por tanto permite evaluar de forma indirecta la inervación de tipo colinérgico en pacientes con DM1. Los IEE utilizados en este protocolo son de una duración de 20 ms (37).

Otro protocolo en el que se combina la estimulación sensitiva periférica y la EMT es el llamado PAS (paired associative stimulation), aunque el proceso neurofisiológico a explorar es distinto. En este caso se explora la duración de cambios producidos sobre el PEM, específicamente si el incremento en la

excitabilidad corticoespinal, se mantiene a los 15 y 30 minutos tras la estimulación (38).

La aplicación de EMT en pacientes con DM1 puede ayudarnos a comprender la fisiopatología implicada a nivel de neurotransmisión y funcionamiento cerebral.

1.5. Alteraciones neurológicas y neurocognitivas y neurofisiológicas en pacientes con DM1.

A principios de la década de los años 20, Miles and Root observaron en sus consultas que el cerebro es susceptible a los efectos de la DM. Observaron que los pacientes con DM describían pérdidas de memoria y una pobre capacidad para concentrarse. No obstante, no contaban con datos y estudios objetivos que pudiesen apoyar o contradecir estas quejas subjetivas expuestas por los pacientes (39).

Centrándonos en los efectos o complicaciones cerebrales de la diabetes, es conocido el desarrollo de complicaciones neurológicas, como la enfermedad cerebrovascular aguda. La mayoría de los estudios hasta ahora realizados se han centrado en el estudio de la relación entre DM2 y la demencia, especialmente la enfermedad de Alzheimer (40-42). Sin embargo, se han realizado pocos estudios dirigidos a conocer la posible relación de la DM1 y el deterioro cognitivo o la demencia. Es por ello que durante la última década se han intensificado los estudios en esta línea. No obstante, los mecanismos de neurodegeneración cerebral debida a la diabetes son desconocidos. La mayoría de estos trabajos se

han servido de técnicas de neuroimagen, neurofisiológicas y principalmente neuropsicológicas.

A partir de algunos estudios con neuroimagen se ha podido determinar la presencia de alteraciones cerebrales en los pacientes con DM1. Muchas de las áreas afectadas observadas están en la base de capacidades cognitivas como la memoria o el lenguaje (43). Además, el grado de atrofia cerebral parece estar relacionado directamente con el tiempo de evolución de la enfermedad (44), así como con la presencia de otras complicaciones específicas de la diabetes (45).

Los estudios neurofisiológicos de estos pacientes también han ofrecido algunos resultados interesantes aunque inconsistentes. Fue en 1966 cuando se realizaron los primeros estudios sobre neurofisiología de la DM con electroencefalograma (46). Fernández, Pérez, Arias and Serrano (2011) (47) observaron a partir de una muestra de 42 niños con DM1 y 43 controles diferencias en la amplitud y latencias de potenciales evocados visuales, siendo éstas más acentuadas en los niños con un debut temprano de la enfermedad. También se ha comprobado un enlentecimiento y decremento en la amplitud de la onda β en aquéllos pacientes con mayor frecuencia de episodios hipoglucémicos (48).

Sin embargo, la evaluación neuropsicológica ha sido el método más extendido para estudiar la presencia de posibles disfunciones cerebrales en estos pacientes.

Las variables clínicas asociadas con la DM1 estudiadas en relación con el deterioro cognitivo han sido el control glucémico medido (tasa de hipoglucemias y tasa de hiperglucemias) el control metabólico (HbA_{1c}), la presencia de complicaciones micro y/o macrovasculares, la edad al debut y los años de evolución de la enfermedad.

En primer lugar, respecto al control glucémico, los episodios de hipoglucemias e hiperglucemias agudas inducidas experimentalmente, es decir, en el momento justo en el que el paciente está experimentando uno de estos dos episodios ya se observan alteraciones cognitivas. Durante una hiperglucemia aguda se ha observado que los pacientes presentan mayor número de errores en las tareas, una pérdida de inhibición, disminución de la velocidad de procesamiento y déficits tanto atencionales como mnésicos (49). Por su parte, durante una hipoglucemia aguda, los pacientes experimentan una activación del sistema nervioso simpático, experimentando síntomas como sudor, nerviosismo o temblor. Además, se ha observado que durante un episodio de hipoglucemia se ven alterados la memoria verbal y visual inmediata y la memoria de trabajo (50,51).

Se ha observado en estudios retrospectivos sobre el papel de las hipoglucemias que en adultos con DM1 existe una asociación entre la tasa de hipoglucemias graves (con necesidad de ayuda de terceras personas) recurrentes y un peor rendimiento en tareas neuropsicológicas (52-54).

Respecto a la edad de inicio, el debut temprano de la enfermedad también parece jugar un papel muy relevante en la aparición de déficits neuropsicológicos como se ha observado en algunos estudios (55). Sin embargo, esta variable no ha sido estudiada en adultos con DM1, siendo uno de los factores de riesgo más consistentes en el deterioro cognitivo en población infanto-juvenil con DM1. Se ha observado en población infantil que los niños que debutan en la infancia (antes de los 7 años) ejecutan peor las tareas neuropsicológicas, independientemente a los años de duración de la diabetes (56).

En relación a los años de evolución, Brands, Bissels, de Haan, Kappelle and Kessels (2005) (57) llevaron a cabo un metaanálisis a partir de 33 investigaciones con pacientes con DM1 y determinaron que las funciones cognitivas más alteradas en esta población son la velocidad de procesamiento, la atención sostenida, la percepción visual, la flexibilidad cognitiva y la eficiencia psicomotora. Estos autores concluyeron que un peor rendimiento cognitivo está asociado a un aumento de presencia de complicaciones secundarias a la DM1, especialmente a la presencia de retinopatía diabética. Sin embargo, algunos autores afirman que para que estas complicaciones secundarias se manifiesten son necesario muchos años de evolución de la DM1, por lo que asocian estos déficits con los años de evolución y no con la presencia o no de una determinada complicación (58).

Como vemos, no existe consenso en cuanto a las áreas cognitivas ni las variables asociadas a la DM1 que puedan relacionarse con un deterioro cognitivo en estos pacientes. Esta falta de consenso puede deberse a:

- Escaso número de estudios en población adulta con DM1. No se han realizado estudios neuropsicológicos en pacientes adultos con DM1 en nuestro medio.
- Heterogeneidad metodológica (diseño, tamaño de la muestra, pruebas neuropsicológicas, características clínicas de la muestra).
- Imprecisión en el concepto de “buen” o “mal” control metabólico en DM1.
- Frecuente ausencia de control en la exposición a posibles alteraciones glucémicas agudas durante la evaluación neuropsicológica

Además, los estudios que han analizado la repercusión del control glucémico de las personas adultas con DM1 sobre el rendimiento cognitivo han empleado bien las tasas de hipoglucemias e hiperglucemias o bien el grado de control metabólico crónico, estimado por el nivel de HbA_{1c}. Una valoración del impacto del control metabólico entendido de forma integral (grado de control metabólico crónico y su variabilidad, tasa de hipoglucemias graves, exposición a excursiones a hiper o hipoglucemias agudas y variabilidad glucémica) no ha sido realizada hasta la fecha.

1.6. Justificación del estudio

El número de estudios orientados hacia la evaluación del rendimiento neurocognitivo en población adulta con DM1 ha sido hasta la fecha muy escaso y con resultados heterogéneos e inconsistentes. La importancia del estudio de estos déficits neuropsicológicos es fundamental en pacientes con DM1, ya que, además de impactar en su vida social y emocional, podrían afectar al autocuidado, aspecto crucial en el manejo de la DM1. Además, la identificación de factores clínicos predictores de esos déficits puede tener relevancia clínica al derivarse de ellos posibles propuestas terapéuticas para los equipos de diabetes. Hasta la fecha, existen escasos estudios neurofisiológicos en población adulta con DM1 que profundicen en el mecanismo subyacente a la menor eficiencia neurocognitiva, no existiendo estudios realizados con EMT. Es por ello, que en este estudio pretendemos ayudar a esclarecer la sintomatología neurocognitiva y

neurofisiológica en pacientes adultos con DM con el estudio de la excitabilidad cortical, la inhibición y la plasticidad neural.

CAPÍTULO II.HIPÓTESIS Y OBJETIVOS

HIPÓTESIS Y OBJETIVOS

2.1 Hipótesis de trabajo

Los pacientes adultos con DM1 muestran una eficiencia cognitiva alterada, específicamente en los procesos cognitivos de función ejecutiva, procesos mnésicos, procesos atencionales e inhibitorios, de lenguaje, habilidades visoconstructivas y en procesos de memoria de trabajo.

Esta menor eficiencia neurocognitiva puede estar condicionada por aspectos clínicos relacionados con el tiempo de exposición a la enfermedad, la presencia de complicaciones y el grado de control glucémico entendido de forma amplia (hiperglucemia crónica, hiperglucemia e hipoglucemia agudas y variabilidad glucémica).

La inhibición intracortical y la plasticidad cerebral se podrían constituir la base neurofisiológica de este defecto.

2.2. Objetivos

2.2.1 Objetivo general

Analizar la eficiencia cognitiva de los pacientes adultos con DM1 a través de la evaluación de los principales dominios cognitivos (función ejecutiva, procesos mnésicos, procesos atencionales e inhibitorios, de lenguaje, habilidades visoconstructivas y memoria de trabajo) e identificar los factores clínicos asociados a los déficits neurocognitivos y los procesos de inhibición intracortical subyacentes.

2.2.2 *Objetivo general*

- Analizar el grado de eficiencia neurocognitiva de pacientes adultos con DM1 mediante el estudio neuropsicológico de los dominios cognitivos de funciones ejecutivas, memoria de trabajo, atención y sistema inhibitorio, lenguaje, habilidades visoconstructivas, y memoria.
- Identificar las variables clínicas (edad, tiempo de evolución de la diabetes, presencia de complicaciones secundarias, grado de control metabólico mediante HbA_{1c} y su variabilidad, tasa de hipoglucemias graves) que se asocian a una mayor frecuencia o intensidad de déficits neurocognitivos en pacientes adultos con DM1.
- Analizar si una mayor exposición a la hiperglucemia/hipoglucemia o una variabilidad glucémica más elevada medida mediante monitorización continua de glucosa o MCG se asocian a una mayor frecuencia o intensidad de déficits neurocognitivos en pacientes adultos con DM1.
- Estudiar mediante EMT la inhibición, la facilitación y la plasticidad cerebral a intervalo corto entre estímulos en el hemisferio cerebral dominante en pacientes adultos con DM1.
- Evaluar mediante EMT combinada con la estimulación sensitiva periférica la inhibición aferente tanto de latencia corta como de latencia larga en pacientes adultos con DM1 en población adulta.
- Estudiar mediante EMT los cambios producidos en la excitabilidad cortical del área sensoriomotora empleando el protocolo de estimulación asociativa pareada (del inglés “paired associative stimulation” abreviada

internacionalmente como PAS) en el cual se combina EMT con la estimulación periférica sensitiva en pacientes adultos con DM1.

- Determinar otros parámetros de EMT tales como: umbral motor y periodo de silencio en el hemisferio cerebral estudiado en pacientes adultos con DM1.
- Identificar las variables clínicas (edad, tiempo de evolución de la diabetes, grado de control metabólico, presencia de complicaciones secundarias, grado de control metabólico mediante HbA_{1c} y exposición a hiperglucemia/hipoglucemia aguda medida mediante MCG) que se asocian a alteraciones neurofisiológicas medidas por EMT en pacientes adultos con DM tipo 1.
- Estudiar la relación entre los parámetros neurofisiológicos y funcionamiento neurocognitivo en pacientes adultos con DM1.

CAPÍTULO III. MÉTODO

MÉTODO

3.1. Diseño del estudio

Se trata de un estudio descriptivo transversal.

3.2 Muestra del estudio

La muestra final de este estudio estuvo compuesta por pacientes con DM1 y por un grupo control pareado por edad, sexo y nivel educativo, formado en su mayor parte por familiares y cónyuges de los pacientes. Los pacientes con DM1 se encontraban en seguimiento en las consultas externas de la Unidad de Endocrinología y Nutrición del Hospital Universitario Virgen del Rocío (HUVR), en Sevilla. El HUVR tiene en la actualidad una cohorte de 1.665 pacientes adolescentes y adultos con DM1 e información clínica y sociodemográfica de las variables clínicas relacionados con su evolución.

Los criterios de inclusión y exclusión en esta evaluación fueron los siguientes:

- Criterios de inclusión:
 - Pacientes diagnosticados de DM1 según los criterios establecidos por la Asociación Americana de Diabetes, e insulinizados desde el debut de la enfermedad.
 - Edad 18-65 años (ambos inclusive).
 - Seguimiento reglado en la UGC de Endocrinología y Nutrición definido como al menos 1 visita médica en el último año.
 - Ausencia de alguna psicopatología (depresión, ansiedad) mediante una evaluación psicológica estructurada.

- Criterios de exclusión:
 - Déficit cognitivo grave que impida la comprensión del objetivo del estudio y/o de los cuestionarios utilizados.
 - Embarazo y su programación.
 - Enfermedades sistémicas agudas o crónicas, severas (enfermedades congénitas, hemato-oncológicas, neurológicas, hepatopatías crónicas, enfermedad inflamatoria intestinal, enfermedades respiratorias) o cualquier otra patología no relacionada con la diabetes que pueda interferir en las variables analizadas.
 - Trastorno mental diagnosticado previamente al debut de la diabetes y recogido en el Eje 1 del Manual DSM-IV.
 - Presencia de enfermedades neuromusculares o enfermedad neurodegenerativa.
 - Presencia de neuropatía diabética sensitivomotora y dolorosa en base a los criterios clínicos de detección de neuropatía sensoriomotora de miembros inferiores (esto es, sensibilidad a la presión y sensibilidad vibratoria alteradas).
 - Pacientes que hayan sufrido algún tipo de daño cerebral previo al estudio (traumatismo craneoencefálico, accidente cerebrovascular, tumor cerebral).
 - Incapacidad o disconformidad para participar en el programa o realizar alguna de las pruebas.

Los pacientes fueron reclutados de forma consecutiva a través del registro de la cohorte de DM1 siempre que no presentaran puntuaciones patológicas en la evaluación psicológica realizada previamente.

De la muestra inicial seleccionada (n= 70) para la evaluación neuropsicológica y neurofisiológica 19 pacientes con DM1 no fueron incluidos en el estudio, 10 (53%) no cumplían los criterios de inclusión, 2 (10.52%) no estaban interesados y 7 (36.48%) no pudieron participar por incompatibilidad de horarios laborales o imposibilidad de desplazamiento al hospital.

Todos los pacientes fueron informados de los objetivos del estudio y firmaron el consentimiento informado elaborado al efecto.

El estudio obtuvo la aprobación del Comité ético de los Hospitales Virgen del Rocío y Virgen Macarena.

3.3. Material para la evaluación

3.3.1 Material para la evaluación neuropsicológica

La exploración neuropsicológica incluyó la evaluación de los siguientes dominios cognitivos: atención y sistema inhibitorio, memoria, funciones ejecutivas, memoria de trabajo, lenguaje y habilidades visoconstructivas.

Las pruebas neuropsicológicas utilizadas fueron las siguientes:

- *Mini- Mental State Examination (MMSE)*: El MMSE es un instrumento de cribado breve diseñado en 1975 por Folstein et al. (59) con el fin de aportar información sobre el estado cognitivo general de la persona

evaluada. Su administración es rápida, de 5 a 10 minutos y está traducido a más de 70 idiomas, siendo una de las herramientas de evaluación cognitiva más usadas. Este instrumento está compuesto por 11 ítems, que exploran, según sus autores, diferentes dominios como la atención, cálculo, memoria verbal, lenguaje escrito y hablado y praxias constructivas mediante el dibujo. La puntuación máxima es de 30 puntos, donde una puntuación de entre 0 a 23 puntos indica la presencia de deterioro o déficits cognitivos en estas pruebas, lo cual, requerirá de una exploración neuropsicológica más específica para poder determinar en qué áreas cognitivas encontramos estos déficits.

- *Batería Neuropsicológica de Sevilla (BNS) (60)*: La BNS, es una batería de pruebas digital clásicamente utilizadas en neuropsicología y validadas en población adulta con el fin de ofrecer una *“evaluación lo más integral posible; de manera que no nos encontremos con una colección de datos aislados sobre el sujeto que está siendo estudiado”* (61).
- A continuación, detallaremos las pruebas que constituyen la BNS:
 - *Cancelación simple y condicionada*. Explora la capacidad de atención así como inhibitoria. En una pantalla de ordenador aparece letras de forma secuencial sobre un fondo negro, requiriendo al participante pulsar una tecla al aparecer una letra concreta. Al finalizar, se obtiene el porcentaje de aciertos de cada subtarea, así como el tiempo de

reacción y los errores cometidos tanto por sustitución como por omisión. Está constituido por varias tareas, centrándonos en nuestro estudio en dos de ellas. Para ambas tareas, se sitúa al participante frente al ordenador y es instruido a pulsar la tecla espacio en las siguientes condiciones:

- Cancelación simple: El participante debe pulsar la tecla espacio lo más rápido posible cuando aparezca la letra “O” y no pulsar cuando aparezca cualquier otra letra.
 - Cancelación condicionada: El participante debe pulsar la tecla espacio lo más rápido posible cuando aparezca la letra “O” siempre y cuando venga precedida de la letra “X”, añadiendo así una condición al experimento original.
- *Test de Stroop* (62): Una de las tareas de exploración más utilizadas tanto en el ámbito escolar como en la clínica neuropsicológica. Esta tarea explora la capacidad de inhibición o tendencia a la interferencia. Es aplicable en personas desde los 7 hasta los 80 años, independientemente de su nivel académico o cultural y su duración no supera los 5 minutos. Está constituida por tres subtest: *Lectura de palabras* que consiste en leer palabras referente a colores pero escritas en tinta

negra (ejemplo, **VERDE**), *Denominación de colores* donde aparecen 4 dígitos escritos en un determinado color y el sujeto debe señalar qué color es (por ejemplo **XXXX**) y la última tarea de *Interferencia*. En esta última, se presenta una lista de palabras consecutivas de colores (“rojo”, “azul”, “verde”) escritos en un color discordante, lo que genera la interferencia. Se le instruye al participante a mencionar en el menor tiempo posible el color en el que estaba escrita la palabra, evitando así su lectura (ejemplo **VERDE**). Se anota el porcentaje de aciertos, errores cometidos por omisión y sustitución y el tiempo de reacción.

- *Torre de Hanói/Sevilla*: En la BNS, se ha digitalizado la famosa prueba matemática de la Torre de Hanói diseñada por Édouard Lucas en 1898. Siendo una de las pruebas neuropsicológicas más utilizadas en la exploración de las disfunciones y déficits ejecutivos, ha sido inspiración para otras pruebas (63). Con esta tarea se exploran las capacidades ejecutivas, más específicamente la planificación, supervisión, anticipación, solución de problemas. El participante debe crear, lo más rápido posible y en el menor número de movimientos, una torre formada por 3 discos a partir de otra desplazando los discos entre las

3 columnas mostradas. Este objetivo debe cumplirse bajo dos normas: 1) Los discos pueden moverse de uno en uno y 2) No es posible colocar un disco de mayor tamaño encima de uno de menor tamaño. Se recoge el número de movimientos (correctos e incorrectos) y el tiempo de ejecución de la tarea.

- *Figura compleja de Rey- Osterrieth* (64): Este test ofrece información sobre habilidades de construcción visoespacial, organización y planificación para la resolución de problemas y memoria episódica visual en su versión de recuerdo demorado (65). A los participantes se les presenta una imagen de una figura compleja y son instruidos a reproducirla en un folio en blanco (66). Consta de dos etapas:
 - Copia: Los sujetos tendrán que copiarla observando el original. Una vez copiado, el dibujo será apartado del campo visual del sujeto.
 - Recuerdo demorado: Los sujetos tendrán que reproducirla tras 20-30 minutos de la primera etapa, esta vez sin observar el original.
- *Trial Making Test (forma A y B)* (67): Esta tarea permite evaluar procesos ejecutivos como la atención alternante, secuenciación y flexibilidad cognitiva. Se facilita al participante un bolígrafo y un folio en la mesa con una secuencia de números o letras y números desordenados y espacialmente separados. Se pide al participante que, en el menor tiempo posible, una los números o letras sin levantar el bolígrafo del

papel. La tarea se compone de dos partes, constando ambas de un bloque de ejemplo previo a la prueba para asegurar la correcta comprensión de la tarea. Como puntuación se obtiene el tiempo (en segundos) dedicado a completar cada tarea y el número de errores cometidos:

- TMT-A: Aparecen desordenados números del 1 al 25. El participante debe unirlos siguiendo una secuencia ordenada. Este subtest explora la atención sostenida y la secuenciación (65).
 - TMT-B: Aparecen desordenados números del 1 al 13, y letras de la A a la L. El participante debe unirlos de forma alternada, siguiendo ambas secuencias independientemente de forma ordenada alternando siempre números con letras. Este subtest explora la atención alternante y flexibilidad cognitiva.
-
- *Subtest Dígitos de la Batería Weschler Memory Scale WMS-III (orden directo e inverso)*: Esta tarea explora tanto procesos mnésicos como ejecutivos, específicamente la memoria de trabajo. El participante debe repetir los dígitos en el orden directo y, posteriormente inverso al originalmente emitido por el evaluador. Se recoge el número de dígitos (span) que el participante recuerda tanto en orden directo como inverso (68).

- *Test de Fluencia verbal (FAS)*: Esta tarea permite explorar procesos de fluidez verbal, memoria fonética y semántica y la planificación verbal. Esta prueba constituye una medición de funciones ejecutivas ya que se relaciona con la eficiencia en el acceso a la memoria semántica a través de la generación de estrategias mentales para la recuperación (65). El participante recibe instrucciones para generar las máximas palabras posibles en un minuto de tiempo de acuerdo a una norma. La puntuación corresponde al número de palabras generadas en los primeros 60 segundos en cada categoría. Se le da instrucciones de generar palabras que comiencen por una letra concreta excluyendo nombres propios o palabras derivadas de una previamente dicha. Así, en el primer minuto debe generar palabras que comiencen por la letra F, en el segundo minuto con la letra A, y en el tercero con la letra S. La puntuación se obtiene del promedio de palabras generadas en las 3 letras. Posteriormente, se le pide al participante que evoque palabras pertenecientes a una categoría (animales y frutas). La puntuación corresponde al número de palabras generados en los primeros 60 segundos en cada categoría.
- *Subtest Lista de palabras de la Batería Weschler Memory Scale WMS-III (68)*: Esta prueba explora la memoria episódica verbal, leyendo a cada participante una lista de 12 palabras. Esta tarea se divide en tres etapas :
 - Lista de palabras I: Lectura de las 12 palabras con 1 segundo de separación entre ellas. A continuación, el sujeto debe repetir el máximo

número de palabras que recuerde. Este proceso se repite 3 veces más. Se obtiene como puntuación global el número total de palabras reproducidas en los 4 intentos.

- Lista de palabras II: Transcurridos entre 25 y 35 minutos de la etapa anterior, se pide a cada participante que recuerde de manera libre todas las palabras posibles. Así, se obtiene el índice de retención (palabras recordadas en esta fase entre las palabras reproducidas en el último intento de la lista de palabras I, multiplicado por 100).
- Reconocimiento: Esta tercera etapa consisten en leer a cada sujeto una lista de 24 palabras entre las que se encuentran las 12 previas. Se le pide al participante que indique las que se encuentran en la lista previa y las que no. Se asigna un punto por cada decisión correcta pudiendo conseguir un máximo de 24 puntos.
- *Wisconsin Card sorting test (WCST) (69)*: Prueba ampliamente utilizada para el diagnóstico de disfunciones y déficits ejecutivos. Esta prueba explora la solución de problemas y la flexibilidad cognitiva. Se le presenta al paciente cuatro cartas como estímulos fijos. En ellas aparece un

triángulo rojo, dos estrellas verdes, tres triángulos amarillos y cuatro círculos azules. Por otra parte, se le va ofreciendo una a una cartas con diferentes estímulos, los cuales, debe asociar a uno de los estímulos fijos siguiendo un criterio. El evaluador por su parte, da un feedback por cada carta asociada, aunque este feedback sólo pueden ser las palabras “Correcto” o “Incorrecto”. Se tienen en cuenta el número de intentos utilizados, las perseveraciones y el número de asociaciones correctas.

Como mencionamos anteriormente, los resultados obtenidos de la exploración neuropsicológica serán las puntuaciones de los test. En este punto y siguiendo Portellano y cols. (70) no basamos el estudio en la recogida de la mera puntuación, sino que obtuvimos el índice de eficiencia cognitiva de cada prueba con la siguiente fórmula:

(Aciertos en la tarea-errores en la tarea)/Tiempo de ejecución de la tarea*100

De esta forma, no concluiremos de forma precipitada si un paciente es más lento o no que un sujeto control sólo teniendo en cuenta el tiempo que ha tardado en ejecutar la tarea, porque puede que haya sido más eficiente al tener menor errores.

3.3.2. Evaluación clínica: Monitorización continua de glucosa (MCG) e historia clínica

Para la MCG hemos utilizado un sistema profesional o ciego para el paciente (sistema iPro, Medtronic) La MCG proporciona información acerca de

los niveles de glucosa intersticial mediante un sensor de glucosa subcutánea cada 5 minutos, con una estimación precisa y válida de la glucemia real.

La MCG es un sistema ligero, portátil y mínimamente invasivo y está compuesto por cuatro componentes: el sensor de glucosa, un electrodo impregnado con la glucosa oxidasa el cual es colocado vía subcutánea a través de un catéter flexible fácilmente tolerable durante 6 días (71, 72). La MCG se planificó durante un periodo máximo de 6 días inmediatamente anteriores a la evaluación neuropsicológica, tanto en pacientes como en los controles, con los mismos requisitos de calibración para ambos grupos. Para una mayor precisión de los datos de glucosa intersticial se excluyeron del análisis los registros del primer y último día de monitorización (1º y 6º día de MCG).

Las variables obtenidas por la MCG son las siguientes:

- Glucemia media
- Variabilidad de la glucemia media
- Número de episodios de hipoglucemia (< 70 mg/dl en sangre)
- Número de episodios de hiperglucemia (>140 mg/dl/ en sangre)
- Área bajo la curva (AUC): Proporciona información sobre el tiempo en el que el paciente está expuesto a un nivel de glucosa en sangre bajo (AUC por debajo del límite) o alto (AUC por encima del límite), así como las excursiones con una gravedad fuera de rango. Si este valor está cercano a cero, significa que el paciente ha estado poco tiempo fuera de rango objetivo o que ha tenido pocas excursiones graves.

Las variables clínicas recogidas fueron:

- Años de evolución de la enfermedad: Definida como el período de años transcurridos desde que el paciente recibe el diagnóstico de DM1 y la realización de este estudio.
- Edad al debut de la enfermedad: Definida como la edad del participante en la que recibió el diagnóstico de DM1
- HbA_{1c}: Se recogieron de forma retrospectiva todos los valores de HbA_{1c} obtenidos en el período entre 2013-2017, con una media de 14,81 valores de HbA_{1c} por paciente. Se calculó la HbA_{1c} media y la variabilidad de la HbA_{1c}, estimada como la desviación estándar de la HbA_{1c}.
- Hipoglucemias graves en el último año: Entendidas como hipoglucemias experimentadas por el paciente que requirieran de ayuda de terceras personas, inyección de glucagón y/o asistencia sanitaria o pérdida de conocimiento durante el año previo a la evaluación.
- Hipoglucemias graves a lo largo de toda la enfermedad: Hipoglucemias experimentadas por el paciente que requirieran de ayuda de terceras personas, inyección de glucagón y/o asistencia sanitaria o pérdida de conocimiento desde el debut de la enfermedad hasta el momento de la evaluación. No obstante, esta variable no se incluyó en los análisis debido a la posibilidad de sesgo de memoria de los pacientes.
- Complicaciones microvasculares: Presencia de retinopatía, definida como la presencia de cualquier grado de retinopatía diabética o maculopatía en el examen oftalmológico de pupila dilatada. La nefropatía diabética

incluía micro o macro albuminuria, reducción de la filtración glomerular según la ecuación de MDRD (90 ml/min) y diálisis/trasplante.

Con lo que respecta a la neuropatía, no se registró ningún caso de presencia de esta complicación, ya que, fue un criterio de exclusión.

- Complicaciones macrovasculares: Presencia de enfermedad coronaria, infarto de miocardio, accidente cerebrovascular, procedimientos de revascularización y complicaciones vasculares periféricas. Las complicaciones vasculares periféricas fueron definidas como la presencia de claudicación intermitente, úlceras, gangrena y amputaciones no traumáticas.

Otras variables recogidas mediante la historia clínica de los pacientes que pudiesen interferir en los resultados de las evaluaciones neuropsicológicas y neurofisiológicas fueron: consumo de sustancias tóxicas (alcohol, cannabis o cualquier otro tóxico), presencia de hipertensión arterial e historial psicológico previo.

3.3.3. Evaluación neurofisiológica

Tanto controles como pacientes fueron sometidos a una sesión de EMT de 3 horas de duración en la que se encontraban sentados, con las manos en supinación y la cabeza erguida mirando al frente. El estudio se realizaba en una sala habilitada del hospital para neurofisiológicos perteneciente al grupo de Trastornos del Movimiento del Instituto de Biomedicina de Sevilla. En esta sala, aun no estando aislada completamente de estímulos exteriores a ella, el participante sólo estaba expuesto al estímulo visual de su propio potencial en

una pantalla de ordenador colocada frente a él. Se empleó una bobina en figura de ocho (70mm de diámetro) conectada a un estimulador magnético Magstim Bistim2 (The Magstim Company Ltd, Carmarthenshire, Wales, UK). En todos los estudios, la bobina fue situada sobre la corteza motora primaria en el lado contralateral al músculo a estudiar (mano dominante) con el mango colocado hacia atrás y lateralmente formando un ángulo de 45 grados con respecto al plano sagital, generando así una corriente postero-anterior en el cerebro. Esta posición permite que la corriente generada incida de forma adecuada para la activación trans- sináptica de las neuronas corticales (51).

Con el fin de obtener información sobre el registro de las respuestas motoras producidas por la EMT, se realizó un registro electromiográfico (EMG) sobre el primer músculo interóseo dorsal (FDI, por sus siglas en inglés “first dorsal interosseous”) y sobre el músculo abductor corto del pulgar (APB, del inglés “abductor pollicis brevis”) de la mano dominante, contralateral al hemisferio cerebral que fue estimulado. Para el registro, se colocaban cinco electrodos de superficie de tipo Ag-AgCl: el electrodo activo sobre el vientre muscular de FDI y APB, el de referencia sobre la articulación interfalángica proximal del músculo FDI y APB y el correspondiente a la tierra sobre la palma de la mano.

Las señales registradas por los electrodos se amplificaban mil veces y se filtraban (filtro paso alto de 30Hz y filtro paso bajo de 1kHz) con un amplificador Digitimer D360 (Digitimer, Hertfordshire, Reino Unido). Las señales EMG se digitalizaron mediante una tarjeta convertora analógico/digital modelo CED 1401 (Cambridge Electronic Devices, Cambridge, Reino Unido). Finalmente, se registraban en un ordenador con el software SIGNAL V. 4.00 (Cambridge Electronic Devices,

Cambridge, Reino Unido). Durante los experimentos, tanto el participante como el evaluador, podían obtener feedback visual de los potenciales creados tras la estimulación, asegurando así, una relajación completa en reposo y para poder comprobar el nivel de actividad electromiográfica durante la contracción tónica.

La posición óptima para provocar la activación del músculo primer interóseo o “hot spot” se determinaba moviendo la bobina unos 0,5 cm de forma sucesiva hasta encontrar la zona donde se producía el potencial evocado motor (PEM) más amplio de forma consistente en el músculo. Para evitar perder esa zona, se realizaba una marca sobre el cuero cabelludo de cada uno de los participantes con un rotulador fácil de borrar. En todos los estudios realizados tanto las intensidades como las frecuencias de EMT utilizadas se encontraron dentro de los límites establecidos por las guías de seguridad.

La evaluación neurofisiológica estaba centrada en estudiar los procesos de inhibición y facilitación intracortical, así como la plasticidad cerebral de los pacientes con DM1. Para ello, los protocolos de EMT estaban orientados en obtener las siguientes mediciones:

1) *Umbral motor (UMR y UMA)*: El umbral motor de reposo (UMR) fue definido como la potencia mínima del estimulador con capacidad para inducir un PEM fiable (unos 50 mV de amplitud) en al menos 5 de 10 estímulos consecutivos con el FDI en reposo (73). El umbral motor activo (UMA) fue definido como la intensidad mínima capaz de producir un PEM de al menos 200 μ V en una contracción tónica de aproximadamente el 20% de la contracción máxima voluntaria del músculo FDI en al menos 5 de 10 estímulos consecutivos.

2) *Periodo de silencio cortical (PSC)*: El PSC definido como una pausa de la actividad voluntaria del registro electromiográfico tras la estimulación con EMT. Durante la contracción muscular tónica (20% de la contracción máxima), se medía la duración del PSC tras el PEM del FDI. Se empleaba, durante 15 pulsos simples, una intensidad capaz de producir un PEM de 1 mV de amplitud con el músculo en reposo. La longitud media de los PSC fue analizada como el intervalo entre el inicio del PEM y la recuperación de actividad EMG continúa tras el periodo de supresión electromiográfica (74).

3) *Curva de reclutamiento del PEM*: Para valorar el crecimiento progresivo de la amplitud del PEM mediante estímulos magnéticos y observar así la excitabilidad de las neuronas circundantes al área estimulada, se aplicaba inicialmente la intensidad del UMR, la cual iba aumentando de 10% en 10% su valor, hasta alcanzar el 50% del mismo y, provocando por consiguiente, un aumento progresivo de la amplitud o área del PEM.

4) *Excitabilidad cortical de la corteza motora (SICI y LICI)*: Se evaluó tanto la inhibición intracortical con intervalo corto entre estímulos (SICI), la inhibición intracortical con intervalo largo entre estímulos (LICI) como la facilitación intracortical (ICF). Para el protocolo SICI se aplicaban dos estímulos magnéticos a través de la misma bobina sobre la corteza motora del hemisferio contralateral a la mano dominante, lo que nos permitía registrar el efecto del primer estímulo (condicionante, con una intensidad del 80% del umbral motor activo) sobre el segundo (test, potencial con una amplitud de 1 mV).

Los intervalos entre estímulos (IEEs) estudiados fueron 2ms y 4ms para poder observar la inhibición intracortical medida por GabaA (SICI), y 10ms y 12 ms para

la facilitación intracortical (ICF) (75). Con respecto al protocolo LICI, el procedimiento fue similar al del SICI. Se evaluaba la inhibición que se produce al aplicar estímulos apareados cuando se aplican sobre el área motor M1 contralateral un estímulo condicionante supraumbral (120% del UMR) y un estímulo test (al igual que en el SICI, con una intensidad capaz de provocar un PEM de 1mV de amplitud. Los IEEs en esta ocasión fueron de 100, 150 y 200 ms.

4) *Inhibición aferente de latencia corta (SAI)*: Se ha documentado la capacidad de inhibición de la estimulación sensitiva periférica sobre la corteza motora en función del intervalo de tiempo que exista entre ambas. La estimulación sensitiva periférica se administró a través de pequeñas descargas eléctricas con un estimulador Digitimer DS7 A (Digitimer Ltd., Welwyn Garden City, Hertfordshire, Reino Unido). Se empleaba un electrodo bipolar situado sobre el nervio mediano de la muñeca, con el cátodo situado en la zona más proximal y el ánodo en la distal. Al igual que en los protocolos anteriores de EMT, el primer paso era localizar el hot spot (el lugar correcto de estimulación y que provocaba la respuesta involuntaria). Una vez localizado, se estimulaba al participante hasta encontrar el umbral sensitivo estable del nervio mediano, Para calcular la intensidad del estímulo periférico, es decir, el estímulo condicionante se multiplicaba por tres la intensidad del umbral sensitivo. Esta intensidad era inocua y era capaz de provocar un PEM de 1 mV. Para la EMT, se utilizaba la intensidad que previamente había sido capaz de generar un PEM de aproximadamente 1 mV de amplitud, registrando sobre el músculo APB.

.Los IEE utilizados en este protocolo fueron cortos a 18, 20, 22 y 30 ms, aplicando 10 pulsos en cada condición.

5) *Plasticidad sensoriomotora (PAS)*: Combina estimulación sensitiva periférica sobre el nervio mediano y estimulación de la corteza motora mediante EMT. Esta combinación produce una potenciación o facilitación, en la corteza motora estimulada, durante un tiempo (al menos, 60 minutos). Los estímulos periféricos sobre el nervio mediano seguidos de estímulos magnéticos sobre el área motora cerebral del lado opuesto, con un IEE de aproximadamente 25 ms, son capaces de aumentar la excitabilidad de la corteza motora en la que se ha aplicado la estimulación. El primer paso era buscar el umbral sensitivo estable del nervio mediano. La intensidad del estímulo periférico para provocar un potencial de aproximadamente 1 mV fue tres veces la intensidad del umbral sensitivo, mientras que la intensidad del estímulo de la EMT sobre la corteza motora fue la mínima necesaria para provocar un PEM de 1 mV de amplitud. Estos umbrales se registraban tanto de APB como FDI contralateral. Este protocolo estaba constituido por un bloque de 240 estímulos seguidos siendo el IEE entre ambos estímulos de 20 ms. Para conocer si el efecto facilitador perduraba en el tiempo, se aplicaba un bloque de 20 estímulos simples sobre el área motora de APB, a los 0, 15 y 30 minutos tras la estimulación.

3.4. Procedimiento

El estudio se llevó a cabo en tres sesiones. En la primera de ellas se planificó la implantación de la MCG, la recogida de datos referente a la DM1, en la segunda sesión (aproximadamente 6 días después), se desarrolló la exploración neuropsicológica y, finalmente, en la tercera sesión se realizó la evaluación neurofisiológica.

3.4.1. Evaluación neuropsicológica

La evaluación neuropsicológica se desarrolló en una sesión de aproximadamente 90 minutos de duración. Todos los participantes realizaron las pruebas cognitivas en una sala aislada acústicamente y sin riesgo de interrupción. Sentados en una silla ajustable, con respaldo y acolchada frente a un escritorio para las pruebas de papel y lápiz y frente a un ordenador de mesa para las pruebas informatizadas. El escritorio se mantuvo limpio y únicamente con el teclado de ordenador para la realización de las pruebas computarizadas, un folio en blanco y un vaso de agua, evitando la presencia de estímulos distractores en el campo visual del participante. La temperatura de la sala se acondicionó en cada estudio. Tanto al inicio como al final de cada evaluación neuropsicológica, se realizó un control glucémico en el grupo de pacientes para asegurar que el nivel de glucosa en sangre del participante era adecuado, evitando la posibilidad de que éste influyera en el rendimiento en las pruebas. Hubo 4 ocasiones en la que los pacientes se encontraban en un episodio de hipoglucemia leve (entre 50 mg/dl y 70 mg/dl). Se administraron carbohidratos y se continuó con el estudio una vez estabilizado el nivel de glucosa en sangre. El orden de administración de las pruebas fue el mismo para todos los participantes del estudio: Mini Mental, BNS, Figura compleja de Rey-Osterrieth, TMT, Dígitos, FAS, Lista de palabras y WCST.

3.4.2. Evaluación neurofisiológica

La evaluación neurofisiológica con EMT se realizó en una sesión de aproximadamente 3 horas. Al igual que en la segunda visita, se realizó un total de 3 controles de glucosa en sangre durante cada evaluación neurofisiológica (1 cada hora) para evitar el efecto de las hipoglucemias o hiperglucemias en el registro neurofisiológico. En este caso, dos pacientes se encontraron en situación de hiperglucemia (>200 mg/dl), por lo que se pospuso el estudio para el día siguiente.

3.5 Análisis estadístico

Para el análisis de las medidas tanto clínicas, neuropsicológicas como neurofisiológicas se utilizó el Test de Shapiro-Wilk para comprobar la normalidad de la distribución y el Test de Levene para comprobar la igualdad de varianzas. Los resultados neuropsicológicos se corrigieron por edad y nivel educativo. Para comparar el rendimiento entre los dos grupos (pacientes con DM1 y grupo control) se utilizó una prueba no paramétrica para dos muestras independientes, la prueba U de Mann-Whitney para cada medida cognitiva.

Para el análisis de la relación entre variables clínicas, de control glucémico y la eficiencia en los distintos tests neuropsicológicos, se utilizaron el índice de correlación de Pearson en el caso de variables con distribución normal, y el índice de correlación de Spearman en el caso de requerir pruebas no paramétricas.

Para el análisis de las variables predictoras para cada uno de los dominios cognitivos, se realizó un modelo de regresión lineal múltiple con la puntuación del test neurocognitivo como variable dependiente.

Para el análisis de las variables predictoras para cada uno el promedio de inhibición en SICI, se realizó el modelo de regresión lineal múltiple con el promedio de inhibición intracortical mediado por GabaA como variable dependiente.

Para el análisis de la relación entre el promedio de inhibición SICI y el rendimiento cognitivo en las distintas tareas neuropsicológicas, se utilizaron el índice de correlación de Pearson para variables con distribución normal, y el índice de correlación de Spearman para distribuciones no normales. Al no existir ninguna correlación univariante entre estas variables, no realizamos el análisis multivariante.

Todos los análisis estadísticos fueron realizados con el programa SPSS v.21.0. Las diferencias fueron consideradas significativas para $p < 0.05$.

3.6. Aspectos éticos

Toda la información referente a la identidad de los pacientes y sujetos control estará considerada confidencial a todos los efectos. La identidad no será revelada ni divulgada excepto cuando sea necesaria para su tratamiento, seguimiento o por razones de seguridad. Los detalles que identifican a los sujetos del estudio estarán siempre mantenidos con absoluta confidencialidad. Los datos

generados no estarán disponibles para otras personas que no sean los investigadores implicados en el trabajo. Se siguieron así mismo los principios fundamentales de los organismos internacionales con competencia en estos temas:

- Declaración de Helsinki (Asamblea Médica Mundial).
- Convenio del Consejo de Europa de Derechos Humanos y Biomedicina.
- Declaración Universal de la UNESCO sobre el Genoma Humano y los Derechos Humanos.

Además, se cumplirán los requisitos establecidos en la legislación española en el ámbito de la Investigación Biomédica (Ley 14/2007, de 3 de Julio), la protección de datos de carácter personal (Ley Orgánica de 15/1999 de 13 de Diciembre) y la bioética.

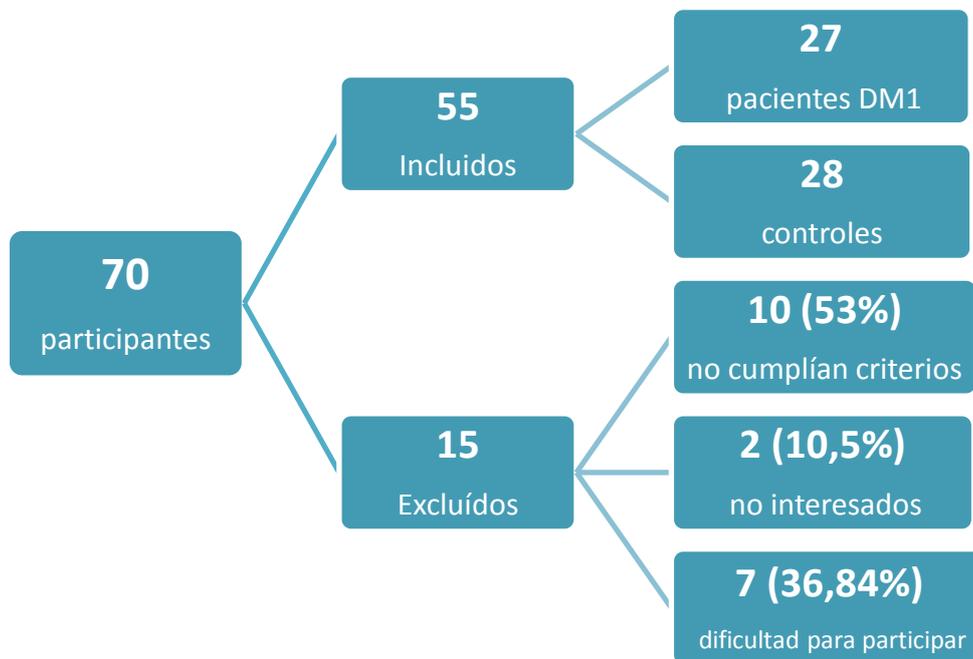
CAPÍTULO IV. RESULTADOS

RESULTADOS

4.1. Características sociodemográficas y clínicas de la población de estudio

La muestra de participantes en la evaluación neuropsicológica y neurofisiológica estuvo compuesta por 55 sujetos, 27 pacientes con DM1 (53,8% mujeres; $45,4 \pm 12,5$ años de edad; $15 \pm 3,6$ años de educación formal) y 28 sujetos control (50% mujeres; $46,8 \pm 12,94$ años de edad; $14,7 \pm 5,6$ años de educación formal) (Figura 5). Los dos grupos fueron homogéneos en cuanto a edad y nivel educativo ($p > 0,05$ en ambas variables).

Figura 5. Participantes incluidos y excluidos en la evaluación neuropsicológica y neurofisiológica.



Las variables clínicas de los pacientes con DM1 se presentan en la tabla 1.

En la tabla 2 están representadas las variables de control glucémico obtenidos mediante monitorización continua de glucosa tanto en pacientes como en controles.

Tabla 1. Características clínicas de los pacientes adultos con DM1.

Variables clínicas DM1	Pacientes DM1 (n= 26)
Edad al debut (años)	22,9 ± 12
Años de evolución	22,8 ± 12,6
HbA _{1c} (%)	7,27 ± 0,82
Variabilidad HbA _{1c}	0,55 ± 0,4
Número hipoglucemias graves último año	0,7 ± 1,5
Complicaciones microvasculares	12 (44,4 %)
Retinopatía	7 (25,9 %)
Nefropatía	5 (18,5 %)
Complicaciones macrovasculares	1 (3,7 %)

* Los valores están expresados en media y desviación estándar y por número y porcentaje según corresponda.

Tabla 2. Variables de control glucémico obtenidos mediante MCG para pacientes y controles.

Variable MCG	Pacientes (n=26)	Controles (n=28)
Glucemia media	145,5 ± 31,4	96,8 ± 6,7
Desviación estándar	55,1 ± 17,1	11,2 ± 4,1
Excursiones <70 mg/dl	4,66 ± 4,2	0,3 ± 0,15
Excursiones >140mg/dl	7,22 ± 4,29	0,57 ± 1,8
AUC (% <70mg/dl)	10,8 ± 10,9	1,65 ± 3,2
AUC (% >140 mg/dl)	45,5 ± 19,5	0,6 ± 0,11

* Los valores están expresados en media y desviación estándar.

4.2 Resultados de la evaluación neuropsicológica

En relación a las puntuaciones obtenidas en la ejecución en las pruebas neuropsicológicas, la puntuación obtenida en el MMSE fue superior en el grupo control ($34,1 \pm 1,5$) que en el grupo de pacientes con DM1 ($30,7 \pm 3,4$) con una significación de $p < 0,01$. No obstante, en ninguno de los casos se obtuvo una puntuación inferior a 24 puntos, considerado como el punto de corte para establecer sospecha de deterioro cognitivo.

Las puntuaciones obtenidas en ambos grupos en la ejecución de las diferentes pruebas neuropsicológicas se presentan en la tabla 3.

En cuanto a la asociación entre estas variables neuropsicológicas y las variables clínicas de la DM1, observamos que pacientes con un número mayor de años de evolución de la enfermedad y menor edad al debut, presentaban una menor eficiencia neurocognitiva en tareas de sistema inhibitorio (tarea Stroop: $\beta = -0,482$; $p = 0,02$ y $\beta = 0,481$; $p = 0,02$ respectivamente) y en tareas de funciones ejecutivas (tarea Hanói $\beta = -0,434$; $p = 0,03$ y $\beta = 0,420$; $p = 0,04$ respectivamente). Esta peor eficiencia cognitiva en tareas de funciones ejecutivas se observó también en paciente con una mayor variabilidad glucémica, estimada por la desviación estándar de la glucemia (Tarea Hanoi $\beta = -0,459$; $p = 0,037$).

Por otra parte, pacientes con un peor control metabólico crónico (mayor valor de HbA_{1c}) presentaron peor rendimiento en tareas de memoria de trabajo (tarea Dígitos inversos $\beta = -0,414$ $p = 0,05$).

Tabla 3. Resultados puntuaciones obtenidas en ambos grupos de estudio en la ejecución de las diferentes pruebas neuropsicológicas.

Dominio cognitivo	Variable	Pacientes	Controles	Valor p
S.Inhibitorio	Índice atención simple	1,07 ± 0,04	1,29 ± 0,02	0,000
	Índice atención condicionada	1,5 ± 0,04	1,27 ± 0,05	0,007
	Índice Stroop	0,20 ± 0,18	0,74 ± 0,08	0,006
Memoria de trabajo	Dígitos directo (% aciertos)	8,33 ± 0,35	10,5 ± 0,45	0,004
	Dígitos inverso (% aciertos)	5,33 ± 0,34	7,4 ± 0,31	0,000
Lenguaje	FAS	43,7 ± 2,13	47,4 ± 2,3	0,200
HH visoconstructivas	Rey	0,23 ± 0,01	0,29 ± 0,02	0,200
Memoria	Lista de palabras	8 ± 0,46	9,3 ± 0,39	0,044
	Figura de Rey	19,1 ± 1,2	24,1 ± 1,24	0,045
Funciones ejecutivas	TMTB	0,29 ± 0,02	0,37 ± 0,02	0,053
	Hanoi	0,07 ± 0,01	0,11 ± 0,01	0,008
	WCST (perseveraciones)	15,5 ± 1,4	11,8 ± 1,13	0,064

Los valores se expresan como media y desviación estándar

*Las p value fueron corregidas mediante el método FDR al 10%.

En las tablas 4, 5, 6 y 7 se exponen los resultados del modelo multivariante para cada uno de los dominios cognitivos. El mayor tiempo de evolución de la diabetes se identifica como factor predictor de menor rendimiento en las áreas relacionadas con el sistema inhibitorio, la memoria y la memoria de trabajo; la exposición a la hiperglucemia y la mayor variabilidad de la glucemia, estimada por la variabilidad de la HbA_{1c}, se asocian de forma independiente a menor rendimiento en el dominio cognitivo del sistema inhibitorio y las funciones ejecutivas, respectivamente.

Tabla 4. Resultados del modelo de regresión lineal múltiple para el dominio cognitivo sistema inhibitorio en pacientes con DM1.

R² 65%	B	Error estándar	Beta	Sig.
Número de Hiperglucemias (MCG)	-0,049	0,021	0,946	0,05
Años evolución DM1	-0,014	0,005	-0,797	0,023
Constante	0,325	0,858		0,381

Tabla 5. Resultados del modelo de regresión lineal múltiple para el dominio cognitivo memoria de trabajo en pacientes con DM1.

R² 66.5%	B	Error estándar	Beta	Sig.
Años evolución DM1	-0,102	0,039	-0,773	0,033
Constante	18,891	7,312		0,036

Tabla 6. Resultados del modelo de regresión lineal múltiple para el dominio cognitivo funciones ejecutivas en pacientes con DM1.

R² 53.6%	B	Error estándar	Beta	Sig.
Variabilidad HbA _{1c}	-0,094	0,042	-0,616	0,05
Constante	0,288	0,184		0,162

Tabla 7. Resultados del modelo de regresión lineal múltiple para el dominio cognitivo memoria en pacientes con DM1.

R² 83.3%	B	Error estándar	Beta	Sig.
Años evolución DM1	-0,081	0,03	-0,547	0,033
Constante	-1,178	5,750		0,843

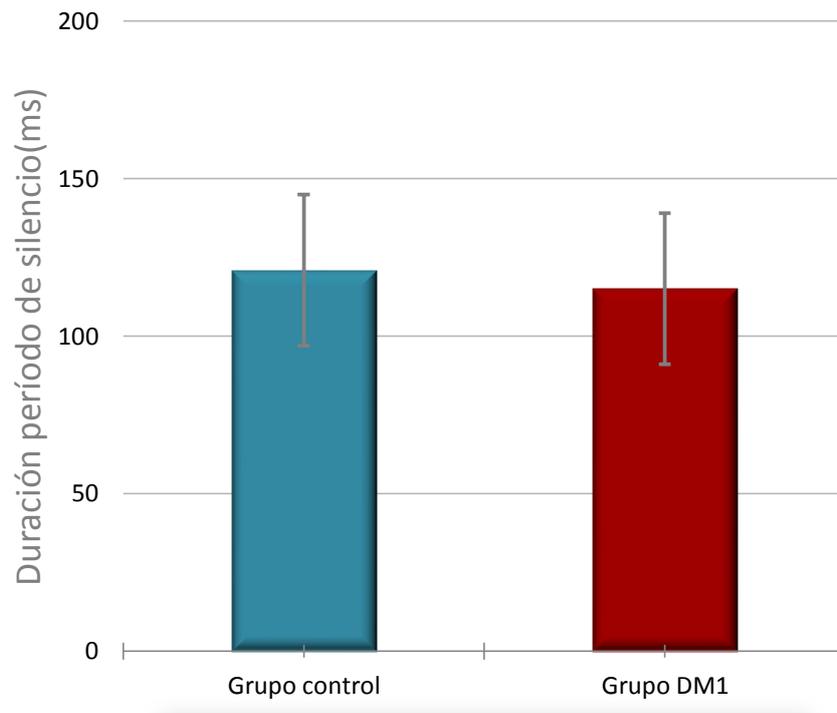
4.3. Resultados de la evaluación neurofisiológica

A continuación, se exponen los resultados obtenidos mediante la estimulación magnética transcraneal.

No encontramos diferencias significativas en el umbral motor de reposo (UMR) entre el grupo control y grupo de pacientes con DM1 ($p = 0,706$). La media del UMR para el grupo control fue de $44,5 \pm 7,5$ y para el grupo de pacientes con DM1 de $43,2 \pm 1,3$

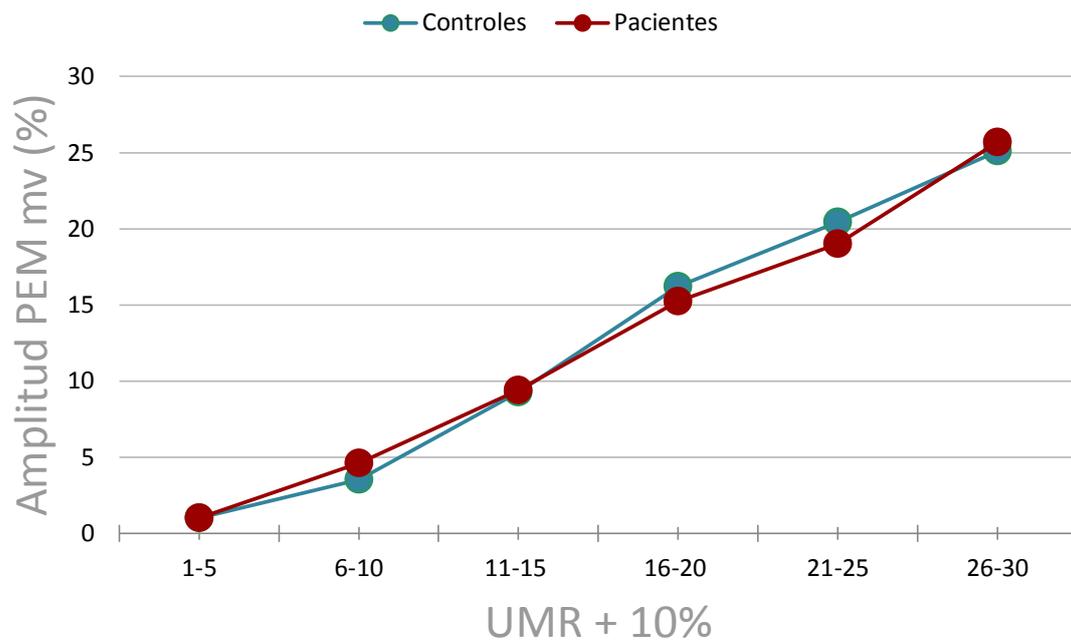
Para el periodo de silencio (PSC), no se observaron diferencias significativas ($p = 0,432$) entre el grupo control y el grupo de pacientes con DM1. La media de duración de periodo de silencio para el grupo control fue de $120,9$ milisegundos $\pm 24,1$, mientras que para el grupo de pacientes con DM1 fue de $115,1$ milisegundos $\pm 25,5$ (Figura 6).

Figura 6. Representación de la duración del período de silencio cortical (CSP) en el grupo control y grupo DM1.



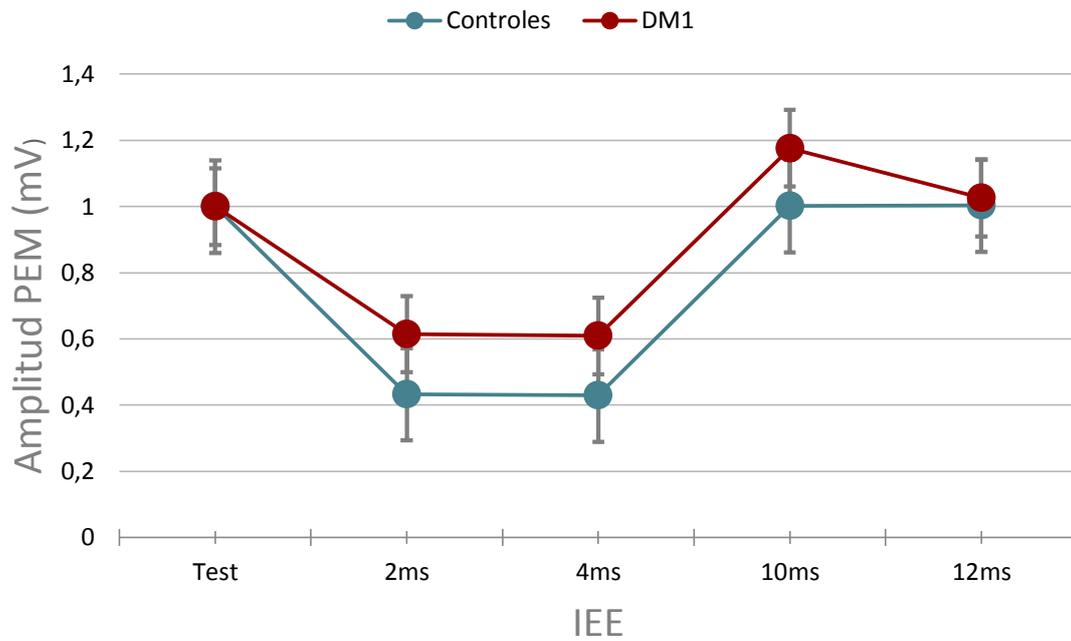
En la figura 7 se exponen los resultados obtenidos para el protocolo de curvas de reclutamiento del PEM, no existiendo diferencias significativas en ninguno de sus tramos entre pacientes con DM1 y sujetos control ($p > 0.05$).

Figura 7. Resultados para el protocolo de curvas de reclutamiento del PEM para sujetos control y pacientes con DM1.



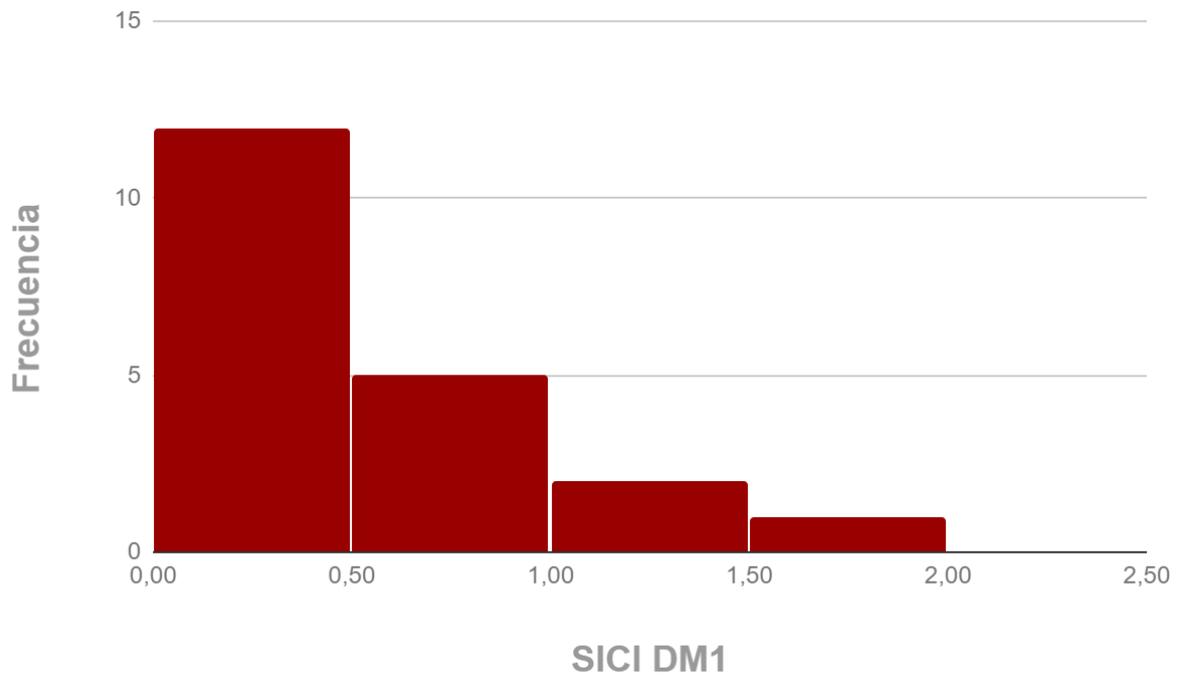
En el protocolo SICI-ICF, se observó un menor promedio de inhibición a los 2 milisegundos y 4 milisegundos en el grupo de DM1 (Figura 8), mostrando estas diferencias una tendencia hacia la significación (p 0.08).

Figura 8. Resultados para el protocolo SICI-ICF de estimulación magnética transcranial. Se representa la amplitud del PEM en milivoltios para cada IEE. Se muestra la media y el error estándar de la media.



Al analizar más detalladamente la dispersión de los valores de SICI en pacientes con DM1, observamos que se forman dos subgrupos diferenciados (Figura 9).

Figura 9. Histograma en el que se representan los promedios de inhibición mediada por Gaba A (SICI) en pacientes con DM1.



Basándonos en el promedio de inhibición del grupo control en el protocolo SICI, establecimos como punto de corte 0,5 para diferenciar los grupos de pacientes. Así, observamos que los pacientes con un SICI superior a este valor, presentaron un mayor número de hiperglucemias y mayor tiempo de exposición a hipoglucemias registradas por la MCG (con una media y error estándar de la media de $9,4 \pm 0,99$ y $15,9 \pm 4,1$ respectivamente) frente a los pacientes con un SICI inferior o igual a 0,5 ($5,37 \pm 1,44$ y $5,4 \pm 1,8$ respectivamente) con una significación de $p = 0,005$ y $p = 0,031$.

A su vez, los pacientes con un SICI superior a 0,5 fueron los pacientes con un número mayor de años de evolución de la enfermedad con una media de $30 \pm 4,2$ años frente a los $18,3 \pm 3,33$ de los pacientes con un SICI inferior o igual a 0,5, con una tendencia a la

significación ($p = 0.09$). Así mismo, observamos una tendencia significativa ($p = 0,063$) para el valor de HbA_{1c} , siendo mayor en los pacientes con un SICI superior a 0,5 ($7,62 \pm 0,29$) frente al grupo con un SICI inferior a 0,5 ($7,1 \pm 0,15$).

Para el protocolo LICl (Figura 10), no se observaron diferencias estadísticamente significativas ($p = 0.607$), al igual que ocurrió en el protocolo SAI (Figura 11), donde los pacientes inhiben en menor medida a los 18 milisegundos que el grupo control, no llegando a la significación ($p = 0.591$).

Figura 10. Resultados para el protocolo LICl de estimulación magnética transcraneal. Se representa la amplitud del PEM en milivoltios para cada IEE. Se muestra la media y el error estándar de la media.

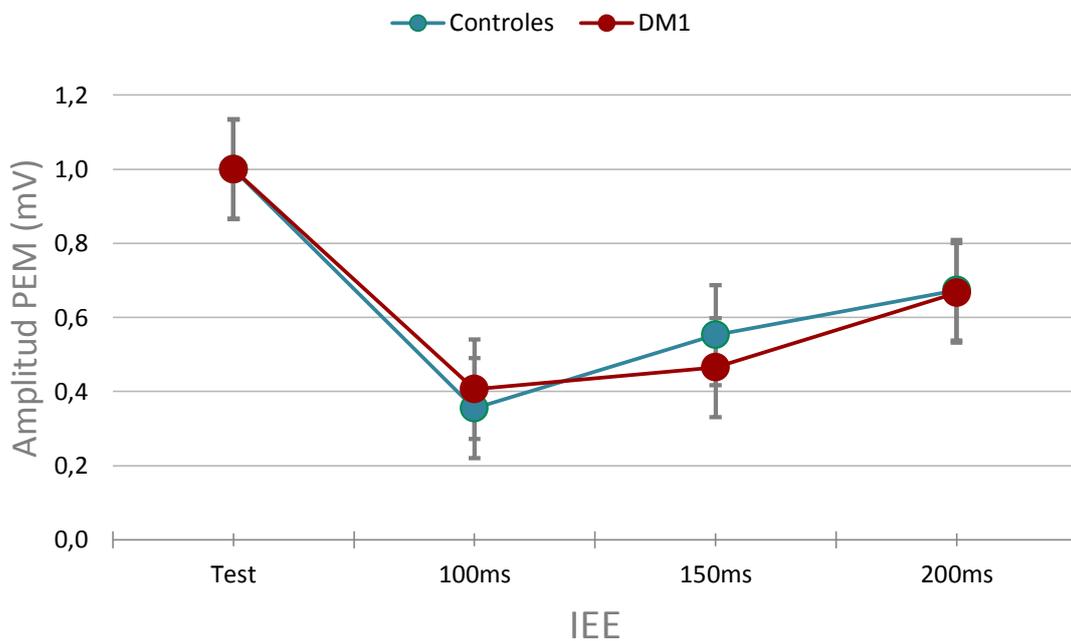
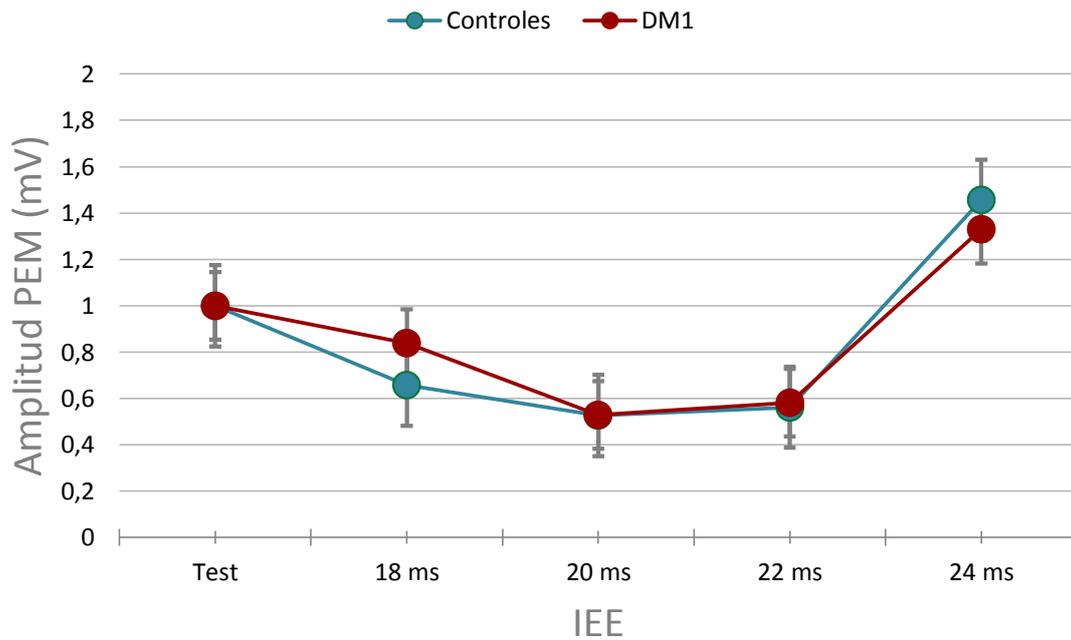


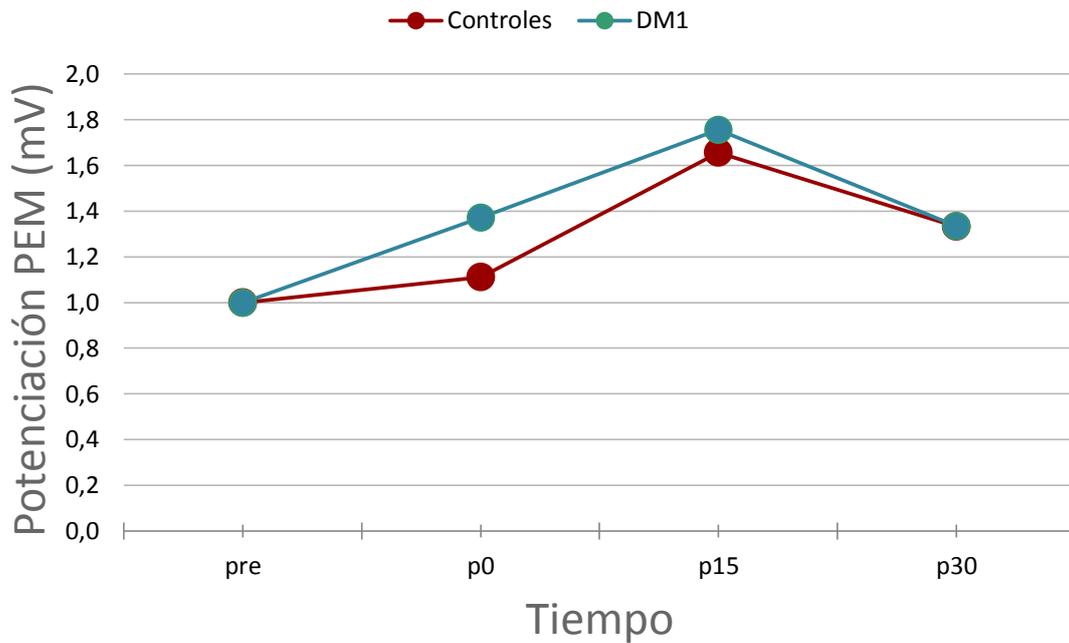
Figura 11. Resultados para el protocolo SAI de estimulación magnética transcraneal. Se representa la amplitud del PEM en milivoltios para cada IEE. Se muestra la media y el error estándar de la media.



En el estudio de la velocidad de conducción periférica, los pacientes mostraron una media de duración de $58,6 \pm 3,25$ milisegundos mientras que el grupo control mostró $58,1 \pm 2,87$ milisegundos, no obteniéndose diferencias significativas entre ambos grupos ($p > 0.05$). Sí observamos una tendencia a la significación en la onda F, donde se observó una duración de $31,2 \pm 0,95$ milisegundos para los pacientes y $29,1 \pm 0,77$ para el grupo control ($p < 0.05$).

Por último, para el protocolo PAS (figura 12), se obtuvieron resultados similares en la potenciación del PEM tras el protocolo PAS, no existiendo diferencias significativas en ninguno de ellos ($p > 0.05$). Más específicamente, para el P0, P15 y P30 se observó unas p value de $p = 0,131$, $p = 0,555$ y $p = 0,697$ respectivamente.

Figura 12. Resultados para el protocolo PAS de estimulación magnética transcraneal. Se representa la amplitud del PEM en milivoltios para cada IEE. Se muestra la media y el error estándar de la media.



4.4. Asociación entre eficiencia cognitiva y resultados neurofisiológicos.

En cuanto a la relación entre el promedio de inhibición en el protocolo SICI y las variables neuropsicológicas, no encontramos asociación significativa entre las mismas (Tabla 8).

Tabla 8. Correlaciones parciales entre los diferentes dominios cognitivos alterados en pacientes con DM1 y el promedio de inhibición en SICI.

Dominio cognitivo	Variable	Beta	Valor p
S.Inhibitorio	Índice atención simple	-0,048	0,829
	Índice atención condicionada	-0,134	0,543
	Índice Stroop	-0,186	0,395
Memoria de trabajo	Dígitos directo (% aciertos)	-0,111	0,613
	Dígitos inverso (% aciertos)	-0,207	0,343
Memoria	Lista de palabras	-0,232	0,286

	Figura de Rey	-0,035	0,872
Funciones ejecutivas	Hanoi	-0,189	0,387

*Correlaciones controladas por años de evolución de la enfermedad y edad al debut de los pacientes con DM1.

4.5. Factores clínicos predictores de los hallazgos neurofisiológicos

En la tabla 9, se exponen los resultados del modelo multivariante para la variable de promedio de inhibición en SICl en pacientes con DM1.

Tabla 9. Resultados del modelo de regresión logística para la variable promedio de inhibición SICl en pacientes con DM1.

R²67,8%	B	Error estándar	Sig.	Exp(B)
Número de Hiperglucemias (MCG)	-0.344	0.177	0.05	1,410
% AUC	-0.197	0.100	0.048	0.821
Constante	-0.964	1.424	0.498	0.381

CAPÍTULO VI. DISCUSIÓN

DISCUSIÓN

En este trabajo demostramos que los pacientes adultos con DM1 presentan una menor eficiencia cognitiva en comparación con personas sanas de la misma edad y nivel educativo, especialmente en tareas de exploración mnésica y de funciones asociadas al córtex prefrontal, afectando a tareas de funciones ejecutivas, memoria de trabajo y sistema inhibitorio y atención. Las variables clínicas asociadas a un peor rendimiento cognitivo en la exploración del sistema inhibitorio y funciones ejecutivas fueron el tiempo de evolución de la enfermedad y un debut a edades tempranas. Además, una mayor variabilidad de la glucemia se asoció a un peor rendimiento en tareas de funciones ejecutivas; los pacientes con peor control metabólico medido por la HbA_{1c}, obtuvieron una menor eficiencia cognitiva en tareas de memoria de trabajo. Aun cuando estas asociaciones encontradas pueden tener interés *per se*, resulta especialmente interesante resaltar que tanto el tiempo de evolución de la enfermedad como el grado de control glucémico, representado por la exposición a la hiperglucemia y por la variabilidad en el grado de control (o variabilidad de la HbA_{1c}) emergen como potentes variables predictoras de peor rendimiento en dominios específicos vinculados al córtex prefrontal.

En la exploración neurofisiológica, observamos una menor inhibición intracortical mediada por GabaA en pacientes adultos con DM1, mostrando menor inhibición aquellos pacientes que presentaban un mayor número de hiperglucemias y mayor tiempo de exposición a hipoglucemias. No obstante, no encontramos asociación entre esta menor inhibición cortical y la eficiencia cognitiva mostrada en las tareas de la exploración neuropsicológica por lo que las alteraciones neurofisiológicas encontradas

no parecen ser los mecanismos funcionales subyacentes al déficit cognitivo encontrado en pacientes adultos con DM1.

Los déficits en córtex prefrontal detectados en nuestro estudio, son concordantes con los datos revisados de la literatura (76) (77). Recientemente, se ha realizado un estudio en nuestro país centrado en la exploración de la memoria de trabajo, en pacientes con DM1 en el que se ha concluido que existe una disminución en la velocidad de procesamiento, descrita como mecanismo compensatorio a los déficits en memoria de trabajo con estímulos visuales en estos pacientes (78). En este contexto, Brands y cols (2005) (57) realizaron uno de los meta-análisis más importantes hasta la fecha en el que pretendían analizar el efecto de la DM1 sobre el rendimiento cognitivo a partir de 33 estudios realizados en pacientes con DM1 de entre 22 a 44 años (muestra similar a la nuestra) y diferentes características clínicas. Concluyeron que tanto la velocidad de procesamiento como la flexibilidad cognitiva (función ejecutiva) se veía alterada en estos pacientes. Como hemos descrito anteriormente, las funciones ejecutivas, la memoria de trabajo y el sistema inhibitorio y atención son funciones que se localizan en el área prefrontal de nuestro encéfalo. Estos datos, no sólo nos ofrecen información acerca de la exploración de los posibles déficits cognitivos sino que nos acercan a la definición de un perfil neuropsicológico característicos de los pacientes adultos con DM1 centrado en las áreas de la corteza prefrontal y sus vías. A su vez, esta posible descripción del perfil neuropsicológico nos ofrece la oportunidad de estrechar el objetivo de estudio y poder centrar así las futuras exploraciones y abordajes.

Estas alteraciones prefrontales, han sido también descritas en pacientes con DM1 en edad adolescente- joven y en adultez tardía (mayores a 50 años). En pacientes adolescentes y jóvenes, se han descrito una peor eficiencia cognitiva, más

concretamente en funciones ejecutivas y memoria de trabajo (79), por lo que esto nos sugiere que los déficits prefrontales no sólo son visibles una vez están consolidadas las áreas cerebrales y sus conexiones, sino que existe una afectación a nivel cortical de la DM1 durante el neurodesarrollo. En pacientes en adultez tardía, observaron que los pacientes con DM1 mostraban especialmente déficits ejecutivos, sobre todo aquellos que presentaban complicaciones macrovasculares (80).

Estos déficits cognitivos prefrontales han sido descritos también en pacientes adultos con DM1 que han presentado previamente al menos 1 o más episodios de depresión pero que, en el momento de la exploración, no la padecían (81). La presencia de depresión fue un criterio de exclusión en nuestro estudio, por lo que la similitud entre los resultados de ambos estudios y los realizados en pacientes con DM1 de diferentes edades, nos conduce a pensar que esos déficits prefrontales no son consecuencia de factores comórbidos, sino de las variables características de la propia DM1.

Las alteraciones mnésicas han sido, desde los comienzos de la línea de investigación diabetes-cerebro, las primeras en llamar la atención de los científicos y clínicos, debido a que eran la principal queja subjetiva de los pacientes con DM. Además, como describimos en el apartado de introducción, la memoria es uno de los dominios cognitivo nucleares, es decir, si existe cualquier alteración mnésica, por mínima que sea, otros procesos cognitivos se verán afectados, de ahí la importancia de su estudio y prevención ante posibles alteraciones. Tal y como hemos observado en la muestra de pacientes con DM1 de esta tesis, estos pacientes presentan una peor eficiencia cognitiva en tareas de memoria, tanto si la información se ofrece de manera visual como verbal. Diversos estudios han observado estos mismos déficits en pacientes adultos con DM1 (49)(82) y en población infantil con DM1 (83) (84).

En cuanto a qué variables clínicas características de la DM1 podrían asociarse o, incluso ser predictoras de esta menor eficiencia cognitiva, han sido ampliamente estudiadas, pero sin conseguir establecerse asociaciones sólidas. Durante la década de los 90, la variable clínica más estudiada como predictora de déficits cognitivos en DM1 fue la exposición de los pacientes a las hipoglucemias (52)(53)(85)(86) específicamente, aquellas que provocaban pérdidas de conocimiento. Estos estudios, inducían experimentalmente las hipoglucemias en el momento de la realización de la exploración neuropsicológica y observaron que las áreas cognitivas asociadas a la exposición a hipoglucemias fueron la memoria, funciones ejecutivas y habilidades visoespaciales. Tal y como hemos observado, en nuestra muestra los pacientes con mayor tiempo de exposición a las hipoglucemias (medido como valor de glucemia en sangre inferior a 70 mg/dl), no mostraron menor eficiencia cognitiva en ninguno de los dominios explorados. Durante la primera década del siglo XXI, diversos estudios concluyeron que la exposición a las hipoglucemias no inducía importantes efectos negativos sobre el correcto funcionamiento del encéfalo (57). A excepción de algunos trabajos transversales con una muestra pequeña, no encontraban evidencias acerca del papel de las hipoglucemias en el rendimiento cognitivo dando lugar al estudio de otras variables clínicas y su posible asociación con el peor rendimiento cognitivo. Uno de los estudios que marcó un antes y un después en el estudio de las variables clínicas de la DM1 asociadas con la cognición, fue el de Jacobson y cols. (2007) (87). Realizaron un estudio longitudinal durante 18 años con un total de 1441 pacientes jóvenes y adultos con DM1. Dividieron los pacientes en dos grupos, uno recibiría terapia intensiva de insulina, mientras que la otra mitad continuaría con un tratamiento convencional (una o dos inyecciones de insulina diarias). Durante los 6 primeros años,

el grupo expuesto a la terapia intensiva presentó una HbA_{1c} de 7,1%, 1,9 puntos por debajo de la presentada por el grupo convencional (HbA_{1c} 9%). Durante todo el estudio, se registraron un total de 1355 episodios de hipoglucemias que conllevaron pérdida de conocimiento o incluso coma (896 en 262 pacientes del grupo de terapia intensiva y 459 en 191 pacientes del grupo terapia convencional). Estos autores no encontraron evidencias de menor eficiencia cognitiva en pacientes con DM1 a pesar de la alta tasa de hipoglucemia experimentada por la muestra del estudio. Al igual que otros estudios, que resaltan la idea de que, aunque el papel de la exposición frecuente a las hipoglucemias no sea un factor predictor para una peor eficiencia cognitiva, no podemos obviar lo que supone esa situación a nivel corporal y emocional y nos señalan que pueden estar estrechamente relacionadas o influenciadas por otras variables, como la edad al debut, presentándose un alto número de eventos hipoglucémicos en una etapa temprana de la vida (58). Jaboscon y cols. apoyaron la idea de que la exposición a hipoglucemias no es inofensiva, pero concluyeron que un buen control glucémico y metabólico (HbA_{1c}) pueden conllevar a efectos beneficiosos en la eficiencia cognitiva de estos pacientes. Esta idea ha sido ampliamente apoyada por otros estudios (44) (88), en lo que se recalca el papel principal del mal control metabólico sobre el rendimiento cognitivo, así como sobre cambios estructurales sobre la sustancia gris del encéfalo (45). En nuestro estudio, hemos observado que los pacientes con peor control metabólico (mayor valor de HbA_{1c}) presentan una menor eficiencia cognitiva en tareas prefrontales, específicamente en tareas de memoria de trabajo. Por otro lado, la exposición intermitente a la hiperglucemia crónica y la fluctuación en el grado de control metabólico (expresados como variabilidad de la HbA_{1c}), ha sido una variable poco estudiada hasta el momento que podría tener

impacto en el rendimiento cognitivo de los pacientes con DM1 (49). Así, en nuestro estudio, la variabilidad de la HbA_{1c} ha resultado ser un factor predictor para un peor rendimiento en tareas prefrontales, en especial, en tareas ejecutivas. El valor de esta medida como predictor de este efecto o de otras complicaciones secundarias de la diabetes, deberá ser confirmada en estudios posteriores y abre un campo de investigación interesante en la evaluación integral del control metabólico en personas con DM1.

En esta tesis, una de las variables clínicas con mayor repercusión sobre la eficiencia cognitiva, en concreto, sobre el sistema inhibitorio-atención de los pacientes adultos con DM1 ha sido la exposición a hiperglucemias agudas (con glucemias superiores a 140 mg/dl). Esta asociación ha sido descrita por otros autores. Por ejemplo, Wessels, Scheltens, Barkhof y Heine (2008) (49) en su revisión sobre variables clínicas asociadas al declive cognitivo en pacientes con DM1 concluyeron que el papel de las hiperglucemias es determinante en estos pacientes. Estos autores establecieron que la exposición a las hiperglucemias provoca un descenso de fluido sanguíneo en el cerebro y cambios en el metabolismo cerebral, afectando así al correcto desarrollo tanto estructural como funcional del cerebro.

Aunque hasta la fecha, contamos con diversos estudios que resaltan la importancia del papel de las hipoglucemias e hiperglucemias sobre el correcto desarrollo cerebral, nosotros planteamos estudiar parámetros de control glucémico a través de variables más novedosas y, hasta el momento, poco incluidas en los estudios de eficiencia cognitiva en DM1: la variabilidad glucémica. Para Ceriello, Monnier y Owens (2019) (89), la variabilidad glucémica es *“un componente integral de la homeostasis de la glucosa”*. Esta novedosa variable, representa la presencia de un exceso de excursiones

glucémicas (tanto hipoglucemias como hiperglucemias) y, al ser una variable modificable clínicamente, nos permite prevenir el efecto sobre el desarrollo de diferentes complicaciones o sobre la eficiencia cognitiva de los pacientes. En nuestro estudio, hemos observado que una mayor variabilidad glucémica se asocia con una menor eficiencia cognitiva en tareas ejecutivas.

En cuanto a la presencia de complicaciones microvasculares, Ryan y cols. observaron en varios de sus estudios (88) (90) que los pacientes adultos con DM1 con presencia de 1 o más complicaciones microvasculares (más específicamente, polineuropatía, retinopatía proliferativa o nefropatía) mostraron un peor rendimiento cognitivo que los que no la presentaban. Ferguson y cols (44) corroboraron con su estudio las conclusiones de Ryan y cols, mencionados anteriormente, al observar que dos de las complicaciones microvasculares son las más asociadas a una menor eficiencia cognitiva: la retinopatía diabética y la neuropatía periférica. En nuestro estudio, la presencia de esta segunda fue considerada criterio de exclusión, ya que, podrían verse alterados los resultados obtenidos en la exploración neurofisiológica mediante estimulación eléctrica y magnética de la EMT. En cuanto a la retinopatía diabética, sólo 7 de los pacientes de nuestra muestra (el 25,9% de los pacientes con DM1) presentaban esta complicación microvascular, de las cuales ninguna fue pantofotocoagulada. Nuestra muestra presentaba un buen control metabólico y glucémico por lo que el porcentaje de complicaciones microvasculares fue muy bajo, por lo que nuestro estudio no dispondría de la potencia suficiente para establecer de forma sólida el papel, positivo o no, de las complicaciones microvasculares como factores predictores de una menor eficiencia cognitiva.

La edad al debut se sugiere también como variable asociada a déficit cognitivos (44) (91). Varios estudios afirman que pacientes con un debut temprano (en torno a los 4-7 años) son más propensos a presentar déficits cognitivos durante el neurodesarrollo, especialmente en tareas de inteligencia, atención, funciones ejecutivas y velocidad psicomotora. No obstante, refieren que este efecto se observa de forma independiente a los años de evolución de la enfermedad. En nuestro estudio hemos observado que tanto mayor sea el número de años de evolución de la DM1 como una temprana edad al debut de la misma son determinantes para mostrar peor eficiencia cognitiva. Así lo concluyen también otros estudios realizados en población adulta con DM1 (58)

Aunque, la peor eficiencia cognitiva observada en la mayoría de estudio y en esta tesis es leve, este decremento podría ir afectando poco a poco las actividades cotidianas de los pacientes adultos con DM1, en aspectos tan importantes y claves como el autocuidado. La DM1 es una enfermedad que requiere mucha autogestión de las complicaciones que aparecen y un meticuloso autocuidado. Es por ello, que es crucial que las funciones cognitivas de estos pacientes estén, cuanto menos, preservadas.

No obstante, a pesar de nuestros hallazgos, aún sigue abierto el debate de la base funcional de los déficits cognitivos detectados en DM1. Hasta el momento, aún son desconocidos los mecanismos cerebrales o neuronales causantes de la peor eficiencia cognitiva en pacientes adultos con DM1. Como mencionamos con anterioridad, se han realizado estudios con técnicas de neuroimagen y de electroencefalogramas en pacientes tanto en edad pediátrica, adolescencia y adultez con DM1. Sin embargo, actualmente no contamos con estudios realizados con EMT en DM1 centrados en analizar la posible relación de la excitabilidad cortical con las variables clínicas de la

esta enfermedad. En nuestro estudio hemos observado que los pacientes adultos con DM1 presentan una menor inhibición cortical mediada por GabaA en la EMT. Sin embargo, no hemos encontrado asociación entre esta peor inhibición y una menor eficiencia cognitiva en la exploración neuropsicológica. Hasta la fecha, existen pocos estudios centrado en analizar esta asociación. Contamos con un estudio experimental, realizado en primates, en el que exploraban la corteza prefrontal dorsolateral mientras realizaban una tarea de memoria de trabajo. Previamente a la realización de esta tarea, se inyectó un bloqueante de GabaA y observaron que el rendimiento en la tarea cognitiva fue peor que sin este bloqueante. Con estos resultados concluyeron que existe una modulación inhibitoria mediada por GabaA en las células piramidales y una activación de la interneurona durante el proceso de memoria de trabajo (92)

En humanos, se realizó un estudio preliminar en el que se analizaba si GabaA estaba implicado en personas con deterioro cognitivo empleando la técnica de hibridación in situ para examinar la expresión de GabaA en el hipocampo cerebral. Evaluaron neuropsicológicamente a personas con un moderado deterioro cognitivo, personas con sospecha de Alzheimer y personas sin deterioro cognitivo y concluyeron que , aunque no encontraron diferencias significativas en la reducción de GabaA en estos pacientes, había una modesta reducción en los grupos de deterioro moderado y en personas con sospecha de Alzheimer, lo que nos puede hacer pensar que esta reducción de GabaA podría observarse desde las etapas más iniciales del deterioro cognitivo en la enfermedad de Alzheimer (93).

En relación al estudio de variables de control glucémico y cómo éste se asocia a una peor inhibición intracortical, ha sido escasamente estudiado.

En nuestro estudio hemos observado que pacientes con mayor exposición a hiperglucemias y mayor tiempo de exposición a hipoglucemias presentan una menor inhibición mediada por GabaA. Payron y cols. (94) se plantearon si la activación del neurotransmisor GabaA se relacionaba con variaciones glucémicas en el cerebro humano. Para ello, realizaron un estudio preliminar en el que estudiaban in vivo y con tomografía por emisión de positrones esta posible variación de glucosa en el cerebro tras estimular los receptores GabaA en pacientes con epilepsia prequirúrgica y personas sanas. Observaron que la activación experimental de GabaA producía una somnolencia en los pacientes y controles pero aumentaba la demanda energética de glucosa en el cerebro a nivel sináptico o de células gliales. En 2015, realizaron un estudio similar en el que analizaron pacientes con epilepsia del lóbulo temporal y personas sanas. Analizaron qué variables cerebrales podrían estar relacionadas con el metabolismo de la glucosa y concluyeron que una de las variables asociadas fue el potencial de unión a los receptores de GabaA (95).

Estos nos conduce a pensar que en función de la activación o no activación de los receptores de GabaA, el cerebro humano requerirá mayor o menor nivel de glucosa, aspecto claramente alterado en pacientes con DM1, ya que, esta regulación de glucosa no depende sólo de la demanda de estos receptores gabaérgicos. Aunque esta podría ser un indicio de una posible asociación entre las variables, debemos tener en cuenta que son estudios preliminares y no podríamos concluir sin aumentar el número de estudios relacionados con este campo.

La principal limitación de este estudio ha sido el tamaño muestral, el cual ha sido suficiente para poder definir el defecto neurocognitivo de la población estudiada y las

variables clínicas asociadas, aunque puede no disponer de la potencia suficiente para identificar asociaciones/correlaciones entre las variables neurofisiológicas en ambos grupos, así como entre las variables neurofisiológicas y las neuropsicológicas. Por otro lado, la información obtenida mediante pruebas de neuroimagen hubiese enriquecido este estudio en cuanto a datos estructurales del cerebro de los pacientes adultos con DM1.

En contraposición, contamos con diversas fortalezas en nuestro estudio. Se ha descartado la presencia de cualquier causa psicológica u orgánica que pudiese interferir en los resultados neuropsicológicos y neurofisiológicos. Además, se ha realizado una evaluación clínica exhaustiva con la incorporación de variables de control glucémico que incluye variables de control crónico (HbA_{1c}) y variables de control agudo, relativas a la variabilidad/excursiones hiper o hipoglucémicas (mediante nuevas tecnologías como el dispositivo de MCG). Una de las principales críticas a los estudios neuropsicológicos en DM1 es que no se tuvo en cuenta el nivel de glucemia en sangre durante la realización de la misma. En nuestro estudio se realizaron análisis de glucemia en sangre pre y post evaluación neuropsicológica y neurofisiológica, normalizándolos en los casos en los que se presentaron valores hiper o hipoglucémicos. Además, ofrecemos una exhaustiva exploración neurofisiológica nunca realizada en pacientes con DM1 con una técnica no invasiva e indolora y tan novedosa como es la EMT.

En conclusión, este estudio ofrece información sobre el funcionamiento neuropsicológico y neurofisiológico en pacientes adultos con DM1, no sólo por el mero hecho de conocer más información sobre este hecho sino con el fin de identificar variables modificables en la práctica clínica que aunque no podemos establecer como

causales sí están claramente asociadas a menor eficiencia cognitiva y, por tanto, deberían optimizarse.

CAPÍTULO V. CONCLUSIONES

Conclusiones

1. Los pacientes adultos con DM1 muestran una menor eficiencia neurocognitiva en tareas que exploran los dominios cognitivos de memoria de trabajo, funciones ejecutivas, memoria, atención y sistema inhibitorio en comparación con el grupo control. No obstante, los pacientes adultos con DM1 no muestran un peor rendimiento neurocognitivo en tareas que exploran habilidades visoconstructivas o lenguaje.
2. En pacientes adultos con DM1, el tiempo de evolución de la diabetes es una variable predictora de un peor rendimiento cognitivo en tareas que involucran a los sistemas inhibitorio, mnésicos y de memoria de trabajo.
3. En pacientes adultos con DM1, el control glucémico es una variable predictora de eficiencia cognitiva: la exposición a la hiperglucemia predice un menor rendimiento en tareas que involucran al sistema inhibitorio; una mayor variabilidad en el control metabólico crónico se asocia a menor rendimiento en funciones ejecutivas.
4. La tasa de hipoglucemias graves no se asocia a una peor eficiencia neurocognitiva en ninguno de los dominios explorados en pacientes adultos con DM1.
5. Los pacientes adultos con DM1, presentan una menor inhibición cortical mediada por GabaA en el hemisferio cerebral dominante. No obstante, no se observa una menor inhibición cortical mediada por GabaB o acetilcolina, así como tampoco una menor facilitación cortical.

6. Los pacientes adultos con DM1 no presentan alteraciones en el umbral motor, periodo de silencio, curva de reclutamiento o excitabilidad cortical del área sensoriomotora.
7. La exposición a la hiperglucemia y a la hipoglucemia se asocia a una menor inhibición cortical mediada por GabaA. Sin embargo, esta menor inhibición cortical no predice ni se asocia con una peor eficiencia cognitiva en ninguno de los procesos estudiados.

CAPÍTULO VI. BIBLIOGRAFÍA

Bibliografía

1. Care, D. (2019). Standards of Medical Care in Diabetes 2019. *Diabetes Care*, 42, S81.
2. You, W. P., & Henneberg, M. (2016). Type 1 diabetes prevalence increasing globally and regionally: the role of natural selection and life expectancy at birth. *BMJ Open Diabetes Research and Care*, 4(1), e000161.
3. Ogurtsova, K., da Rocha Fernandes, J. D., Huang, Y., Linnenkamp, U., Guariguata, L., Cho, N. H., ... & Makaroff, L. E. (2017). IDF Diabetes Atlas: Global estimates for the prevalence of diabetes for 2015 and 2040. *Diabetes research and clinical practice*, 128, 40-50.
4. Diaz-Valencia, P. A., Bougnères, P., & Valleron, A. J. (2015). Global epidemiology of type 1 diabetes in young adults and adults: a systematic review. *BMC public health*, 15(1), 255.
5. Organización Mundial de la Salud. (2016). Informe mundial sobre la Diabetes. Ginebra, (4).
6. Martínez-Brocca MA, Mayoral-Sánchez E., y cols.(2016).Evaluación del II Plan Integral de diabetes de Andalucía-Actualización 2016.
7. Lopez-Siguero JP, del Pino de la Fuente A, Martínez Aedo MJ,Moreno Molina JA. Increased incidence of type 1 diabetes in theSouth of Spain. *Diabetes Care*. 2002;25:1099.
8. Anchuelo, A. C., Pinto, R. C., & Ríos, M. S. (2004). Diabetes mellitus. Concepto, clasificación y mecanismos etiopatogénicos. *Medicine-Programa de Formación Médica Continuada Acreditado*, 9(16), 963-970.

9. Wong, T. Y., Sun, J., Kawasaki, R., Ruamviboonsuk, P., Gupta, N., Lansingh, V. C., ... & Resnikoff, S. (2018). Guidelines on diabetic eye care: the International Council of Ophthalmology Recommendations for screening, follow-up, referral, and treatment based on resource settings. *Ophthalmology*, 125(10), 1608-1622.
10. Martínez-Castelao, A., Gorriz Teruel, J. L., De Alvaro Moreno, F., & Navarro González, J. F. (2008). Epidemiología de la diabetes mellitus y la nefropatía diabética. Repercusiones sociales de la pandemia. *Nefrología (English Edition)*, 1(1), 0.
11. Carreira M, Anarte MT, Ruiz De Adana MS, et al. Depression in type 1 diabetes mellitus and associated factors. *Med Clin (Barc)* 2010;135:151-55.
12. Anderson RJ, Freedland KE, Clouse RE, Lustman PJ. The prevalence of comorbid depression in adults with diabetes: a meta-analysis. *Diabetes Care* 2001;24:1069-78
13. Grigsby AB, Anderson RJ, Freedland KE, Clouse RE, Lustman PJ. Prevalence of anxiety in adults with diabetes: a systematic review. *J Psych Res* 2002;53:1053-60.
14. Anarte Ortiz MT, Caballero FF, Ruiz de Adana MS, et al. Development of a new fear of hypoglycemia scale: FH-15. *Psychol Assess* 2011;23:398-405.
15. Castellano-Guerrero, A. M., Guerrero, R., Relimpio, F., Losada, F., Mangas, M. A., Pumar, A., & Martínez-Brocca, M. A. (2018). Prevalence and predictors of depression and anxiety in adult patients with type 1 diabetes in tertiary care setting. *Acta diabetologica*, 55(9), 943-953.

16. Castellano-Guerrero, A. M., Guerrero, R., Relimpio, F., Losada, F., Mangas, M. A., Pumar, A., & Martínez-Brocca, M. A. (2019). Predictive factors of quality of life in adults with long-standing type 1 diabetes mellitus. Artículo entregado para la publicación.
17. Hickok, G., & Poeppel, D. (2004). Dorsal and ventral streams: a framework for understanding aspects of the functional anatomy of language. *Cognition*, 92(1-2), 67-99.
18. Friederici, A. D., & Gierhan, S. M. (2013). The language network. *Current opinion in neurobiology*, 23(2), 250-254.
19. Rothi, L. J. G., & Heilman, K. M. (1996). Liepmann (1900 and 1905): A definition of apraxia and a model of praxis. *Classic cases in neuropsychology*, 1, 111-122.
20. Van Zomeren, A. H., & Brouwer, W. H. (1994). *Clinical neuropsychology of attention*. Oxford University Press.
21. Duque, P (2018). Módulo Atención. Acreditación Neuropsicología Funcional. Nivel B[diapositivas de PowerPoint].
22. Corkin, S. (2013). Permanent present tense: The unforgettable life of the amnesic patient, HM (Vol. 1000). Basic Books (AZ).
23. Squire, L. R. (2004). Memory systems of the brain: a brief history and current perspective. *Neurobiology of learning and memory*, 82(3), 171-177.
24. Buckner, R. L., Kelley, W. M., & Petersen, S. E. (1999). Frontal cortex contributes to human memory formation. *Nature neuroscience*, 2(4), 311.

25. Frisk, V., & Milner, B. (1990). The relationship of working memory to the immediate recall of stories following unilateral temporal or frontal lobectomy. *Neuropsychologia*, 28(2), 121-135.
26. Jeneson, A., & Squire, L. R. (2012). Working memory, long-term memory, and medial temporal lobe function. *Learning & memory*, 19(1), 15-25.
27. García-Molina, A., Tirapu-Ustárroz, J., Luna-Lario, P., Ibáñez, J., & Duque, P. (2010). ¿ Son lo mismo inteligencia y funciones ejecutivas. *Rev Neurol*, 50(12), 738-746.
28. Tirapu-Ustárroz, J., García-Molina, A., Luna-Lario, P., Roig-Rovira, T., & Pelegrín-Valero, C. (2008). Modelos de funciones y control ejecutivo (I). *Revista de neurología*, 46(11), 684-692.
29. Duque, P (2017). Módulo Funciones ejecutivas y Cognición social. Acreditación Neuropsicología Funcional. Nivel B[diapositivas de PowerPoint].
30. García-Molina, A., Enseñat-Cantalops, A., Tirapu-Ustárroz, J., & Roig-Rovira, T. (2009). Maduración de la corteza prefrontal y desarrollo de las funciones ejecutivas durante los primeros cinco años de vida. *Revista de neurología*, 48(8), 435-440.
31. Barker, A. T., Jalinous, R., & Freeston, I. L. (1985). Non-invasive magnetic stimulation of human motor cortex. *The Lancet*, 325(8437), 1106-1107.
32. Zoghi M, Pearce SL, Nordstrom MA (2003). Differential modulation of intracortical inhibition in human motor cortex during selective activation of an intrinsic hand muscle. *J Physiol*, 550(3): 933–46.

33. Ziemann U (2013). Pharmaco-transcranial magnetic stimulation studies of motor excitability. *Handbook of clinical neurology*, 116:387–97.
34. Chu J, Gunraj C, Chen R (2008). Possible differences between the time courses of pre-synaptic and postsynaptic GABAB mediated inhibition in the human motorcortex. *Exp Brain Res*, 184(4): 571–577.
35. McDonnell MN, Orekhov Y, Ziemann U (2006). The role of GABA(B) receptors in intracortical inhibition in the human motor cortex. *Exp Brain Res*, 173(1): 86–93.
36. Allison T, McCarthy G, Wood CC, Williamson PD, Spencer DD (1989). Human cortical potentials evoked by stimulation of the median nerve. II. Cytoarchitectonic areas generating long-latency activity. *J Neurophysiol*, 62(3): 711–722.
37. Hari R, Reinikainen K, Kaukoranta E, Hamalainen M, Ilmoniemi R, Penttinen A, Salminen J, Teszner D (1984). Somatosensory evoked cerebral magnetic fields from SI and SII in man. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*, 57(3): 254–263.
38. Stefan K, Kunesch E, Benecke R, Cohen LG, Classen J (2002). Mechanisms of enhancement of human motor cortex excitability induced by interventional paired associative stimulation. *J Physiol*, 543(2): 699–708.
39. Miles WR, Root HF (1922) Psychologic tests applied in diabetic patients. *Arch Intern Med* 30:767–770).

40. Ott, A., Stolk, R. P., Van Harskamp, F., Pols, H. A. P., Hofman, A., & Breteler, M. M. B. (1999). Diabetes mellitus and the risk of dementia: The Rotterdam Study. *Neurology*, 53(9), 1937-1937.
41. Biessels, G. J., Staekenborg, S., Brunner, E., Brayne, C., & Scheltens, P. (2006). Risk of dementia in diabetes mellitus: a systematic review. *The Lancet Neurology*, 5(1), 64-74.
42. Strachan, M. W., Reynolds, R. M., Frier, B. M., Mitchell, R. J., & Price, J. F. (2008). The relationship between type 2 diabetes and dementia. *British medical bulletin*, 88(1).
43. Musen, G., Lyoo, I. K., Sparks, C. R., Weinger, K., Hwang, J., Ryan, C. M., ... & Jacobson, A. M. (2006). Effects of type 1 diabetes on gray matter density as measured by voxel-based morphometry. *Diabetes*, 55(2), 326-333.
44. Ferguson, S. C., Blane, A., Perros, P., McCrimmon, R. J., Best, J. J., Wardlaw, J., ... & Frier, B. M. (2003). Cognitive ability and brain structure in type 1 diabetes: relation to microangiopathy and preceding severe hypoglycemia. *Diabetes*, 52(1), 149-156.
45. Wessels, A. M., Simsek, S., Remijnse, P. L., Veltman, D. J., Biessels, G. J., Barkhof, F., ... & Rombouts, S. A. R. B. (2006). Voxel-based morphometry demonstrates reduced grey matter density on brain MRI in patients with diabetic retinopathy. *Diabetologia*, 49(10), 2474-2480.
46. Eeg-Olofsson, O., & Petersen, I. (1966). Childhood diabetic neuropathy: a clinical and neurophysiological study. *Acta Paediatrica*, 55(2), 163-176.

47. Fernández, M. L., Pérez, J. P., & Arias, R. M. (2010). Evaluación neuropsicológica de la diabetes mellitus tipo 1 en la infancia. *Avances en diabetología*, 26(5), 353-357.
48. Howorka, K., Pumplra, J., Wagner-Nosiska, D., Grillmayr, H., Schlusche, C., & Schabmann, A. (2000). Empowering diabetes out-patients with structured education:: Short-term and long-term effects of functional insulin treatment on perceived control over diabetes. *Journal of psychosomatic research*, 48(1), 37-44.
49. Wessels, A. M., Scheltens, P., Barkhof, F., & Heine, R. J. (2008). Hyperglycaemia as a determinant of cognitive decline in patients with type 1 diabetes. *European journal of pharmacology*, 585(1), 88-96.
50. Bolo, N. R., Musen, G., Jacobson, A. M., Weinger, K., McCartney, R. L., Flores, V., ... & Simonson, D. C. (2011). Brain activation during working memory is altered in patients with type 1 diabetes during hypoglycemia. *Diabetes*, 60(12), 3256-3264.
51. Lin, C. H., & Sheu, W. H. (2013). Hypoglycaemic episodes and risk of dementia in diabetes mellitus: 7-year follow-up study. *Journal of internal medicine*, 273(1), 102-110.
52. Deary, I. J., Crawford, J. R., Hepburn, D. A., Langan, S. J., Blackmore, L. M., & Frier, B. M. (1993). Severe hypoglycemia and intelligence in adult patients with insulin-treated diabetes. *Diabetes*, 42(2), 341-344.

53. Fanelli, C. G., Paramore, D. S., Hershey, T., Terkamp, C., Ovalle, F., Craft, S., & Cryer, P. E. (1998). Impact of nocturnal hypoglycemia on hypoglycemic cognitive dysfunction in type 1 diabetes. *Diabetes*, 47(12), 1920-1927.
54. Perros, P., Deary, I. J., Sellar, R. J., Best, J. J., & Frier, B. M. (1997). Brain abnormalities demonstrated by magnetic resonance imaging in adult IDDM patients with and without a history of recurrent severe hypoglycemia. *Diabetes Care*, 20(6), 1013-1018.
55. Lincoln, N. B., Faleiro, R. M., Kelly, C., Kirk, B. A., & Jeffcoate, W. J. (1996). Effect of long-term glycemic control on cognitive function. *Diabetes Care*, 19(6), 656-658.
56. Brismar, T., Maurex, L., Cooray, G., Juntti-Berggren, L., Lindström, P., Ekberg, K., ... & Andersson, S. (2007). Predictors of cognitive impairment in type 1 diabetes. *Psychoneuroendocrinology*, 32(8-10), 1041-1051.
57. Brands, A. M., Biessels, G. J., De Haan, E. H., Kappelle, L. J., & Kessels, R. P. (2005). The effects of type 1 diabetes on cognitive performance: a meta-analysis. *Diabetes care*, 28(3), 726-735.
58. Ryan, C. M. (2005). Diabetes, aging, and cognitive decline. *Neurobiology of aging*, 26(1), 21-25.
59. Folstein, M. F., Folstein, S. E., & McHugh, P. R. (1975). "Mini-mental state": a practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *Journal of psychiatric research*, 12(3), 189-198..
60. León-Carrión, J. (1998). *Batería neuropsicológica sevilla*. Madrid. TEA.

61. Gil, J. A. P., & Murga, F. M. (1999). Validez predictiva de la batería neuropsicológica computerizada Sevilla (BNS). *Revista española de neuropsicología*, 1(1), 49-66.
62. Golden, C. J. (1999). Stroop: Test de colores y palabras. Tea.
63. Marrón, E. M., Alisente, J. L. B., Izaguirre, N. G., & Rodríguez, B. G. (2011). Estimulación cognitiva y rehabilitación neuropsicológica. Editorial uoc.
64. Rey, A. (1959). Test de copie et de reproduction de mémoire de figures géométriques complexes. Editions du centre de psychologie appliquée.
65. Lezak, M. D., Howieson, D. B., Loring, D. W., & Fischer, J. S. (2004). *Neuropsychological assessment*. Oxford University Press, USA
66. Berry, D. T., Allen, R. S., & Schmitt, F. A. (1991). Rey-Osterrieth Complex Figure: Psychometric characteristics in a geriatric sample. *The Clinical Neuropsychologist*, 5(2), 143-153
67. Reitan, R. M. (1958). Validity of the Trail Making Test as an indicator of organic brain damage. *Perceptual and motor skills*, 8(3), 271-276
68. Wechsler, D. (1945). Wechsler memory scale.
69. Kongs, S. K., Thompson, L. L., Iverson, G. L., & Heaton, R. K. (2000). WCST-64: Wisconsin Card Sorting Test-64 card version, professional manual. PAR.
70. Portellano, J. A., Martínez, R., & Zumárraga, L. (2009). ENFEN Evaluación Neuropsicológica de las Funciones Ejecutivas en Niños. Madrid: TEA Ediciones.

71. Raccach, D., Sulmont, V., Reznik, Y., Guerci, B., Renard, E., Hanaire, H., ... & Nicolino, M. (2009). Incremental value of continuous glucose monitoring when starting pump therapy in patients with poorly controlled type 1 diabetes: the RealTrend study. *Diabetes care*, 32(12), 2245-2250
72. Kaufman FR, Gibson LC, Halvorson M, Carpenter S, Fisher LK, Pitukcheewanont P (2001) A pilot study of the continuous glucose monitoring system: clinical decisions and glycemic control after its use in pediatric type 1 diabetic subjects. *Diabetes Care* 24:2030–2034
73. Groppa S, Oliviero A, Eisen A, Quartarone A, Cohen LG, Mall V, Kaelin-Lang A, Mima T, Rossi S, Thickbroom GW, Rossini PM, Ziemann U, Valls-Sole J, Siebner HR (2012). A practical guide to diagnostic transcranial magnetic stimulation: report of an IFCN committee. *Clin Neurophysiol*, 123(5): 858–882
74. Fuhr P, Agostino R, Hallett M (1991). Spinal motor neuron excitability during the silent period after cortical stimulation. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*, 81(4): 257-262.
75. Ziemann U, Rothwell JC, Ridding MC (1996). Interaction between intracortical inhibition and facilitation in human motor cortex. *J Physiol*, 496(3): 873–81.
76. van Harten, B., de Leeuw, F. E., Weinstein, H. C., Scheltens, P., & Biessels, G. J. (2006). Brain imaging in patients with diabetes: a systematic review. *Diabetes care*, 29(11), 2539-2548.
77. Wessels, A. M., Rombouts, S. A. R. B., Remijnse, P. L., Boom, Y., Scheltens, P., Barkhof, F., ... & Snoek, F. J. (2007). Cognitive performance in type 1 diabetes

- patients is associated with cerebral white matter volume. *Diabetologia*, 50(8), 1763-1769.
78. González-Garrido, A. A., Gallardo-Moreno, G. B., & Gómez-Velázquez, F. R. (2019). Type 1 diabetes and working memory processing of emotional faces. *Behavioural brain research*, 363, 173-181.
79. Northam, E. A., Rankins, D., Lin, A., Wellard, R. M., Pell, G. S., Finch, S. J.,... & Cameron, F. J. (2009). Central nervous system function in youth with type 1 diabetes 12 years after disease onset. *Diabetes care*, 32(3), 445-450.
80. Musen, G., Tinsley, L. J., Marcinkowski, K. A., Pober, D., Sun, J. K., Khatri, M.,... & Keenan, H. A. (2018). Cognitive function deficits associated with long-duration type 1 diabetes and vascular complications. *Diabetes care*, 41(8), 1749-1756.
81. Lyoo, I. K., Yoon, S., Jacobson, A. M., Hwang, J., Musen, G., Kim, J. E.,... & Weinger, K. (2012). Prefrontal cortical deficits in type 1 diabetes mellitus: brain correlates of comorbid depression. *Archives of general psychiatry*, 69(12), 1267-1276.
82. Ly, T. T., Anderson, M., McNamara, K. A., Davis, E. A., & Jones, T. W. (2011). Neurocognitive outcomes in young adults with early-onset type 1 diabetes: a prospective follow-up study. *Diabetes care*, 34(10), 2192-2197.
83. Blasetti, A., Chiuri, R. M., Tocco, A. M., Giulio, C. D., Mattei, P. A., Ballone, E., ... & Verrotti, A. (2011). The effect of recurrent severe hypoglycemia on cognitive performance in children with type 1 diabetes: a meta-analysis. *Journal of child neurology*, 26(11), 1383-1391.

84. Shehata, G., & Eltayeb, A. (2010). Cognitive function and event-related potentials in children with type 1 diabetes mellitus. *Journal of Child Neurology*, 25(4), 469-474.
85. Wredling, R., Levander, S., Adamson, U., & Lins, P. E. (1990). Permanent neuropsychological impairment after recurrent episodes of severe hypoglycaemia in man. *Diabetologia*, 33(3), 152-157.
86. Langan, S. J., Deary, I. J., Hepburn, D. A., & Frier, B. M. (1991). Cumulative cognitive impairment following recurrent severe hypoglycaemia in adult patients with insulin-treated diabetes mellitus. *Diabetologia*, 34(5), 337-344.
87. Jacobson, A. M., Musen, G., Ryan, C. M., Silvers, N., Cleary, P., Waberski, B., & Harth, J. (2007). Long-term effect of diabetes and its treatment on cognitive function. *The New England journal of medicine*, 356(18), 1842-1852.
88. Ryan, C. M., Geckle, M. O., & Orchard, T. J. (2003). Cognitive efficiency declines over time in adults with Type 1 diabetes: effects of micro-and macrovascular complications. *Diabetologia*, 46(7), 940-948.
89. Ceriello, A., & Ihnat, M. A. (2010). 'Glycaemic variability': a new therapeutic challenge in diabetes and the critical care setting. *Diabetic Medicine*, 27(8), 862-867.
90. Ferguson, S. C., Blane, A., Wardlaw, J., Frier, B. M., Perros, P., McCrimmon, R. J., & Deary, I. J. (2005). Influence of an early-onset age of type 1 diabetes on cerebral structure and cognitive function. *Diabetes care*, 28(6), 1431-1437.
91. Ryan, C. M., Williams, T. M., Orchard, T. J., & Finegold, D. N. (1992). Psychomotor slowing is associated with distal symmetrical polyneuropathy in adults with diabetes mellitus. *Diabetes*, 41(1), 107-113.

92. Rao, S. G., Williams, G. V., & Goldman-Rakic, P. S. (2000). Destruction and creation of spatial tuning by disinhibition: GABAA blockade of prefrontal cortical neurons engaged by working memory. *Journal of Neuroscience*, 20(1), 485-494.
93. Rissman, R. A., Bennett, D. A., & Armstrong, D. M. (2004). Subregional analysis of GABAA receptor subunit mRNAs in the hippocampus of older persons with and without cognitive impairment. *Journal of chemical neuroanatomy*, 28(1-2), 17-25
94. Peyron, R., Le Bars, D., Cinotti, L., Garcia-Larrea, L., Galy, G., Landais, P., ... & Mauguiere, F. (1994). Effects of GABAA receptors activation on brain glucose metabolism in normal subjects and temporal lobe epilepsy (TLE) patients. A positron emission tomography (PET) study Part I: Brain glucose metabolism is increased after GABAA receptors activation. *Epilepsy research*, 19(1), 45-54.
95. Nugent, A. C., Martinez, A., D'alfonso, A., Zarate, C. A., & Theodore, W. H. (2015). The relationship between glucose metabolism, resting-state fMRI BOLD signal, and GABAA-binding potential: a preliminary study in healthy subjects and those with temporal lobe epilepsy. *Journal of Cerebral Blood Flow & Metabolism*, 35(4), 583-591.