

COGNICIÓN EN PACIENTES CON DIABETES MELLITUS TIPO 1¹

Dra. Geisa Bearitz Gallardo Moreno
Dr. Andrés Antonio González Garrido
Mtro. José Manuel Gómez Barba

*Laboratorio de Neurofisiología Clínica. Instituto de Neurociencias,
CUCBA, Universidad de Guadalajara*

Introducción

La diabetes es un grupo de enfermedades metabólicas en las que el factor común es la glucosa alta en la sangre (hiperglucemia). La mayoría de los casos corresponden a diabetes mellitus tipo 2 (DM2), seguida por la diabetes mellitus tipo 1 (DM1), aunque existen más categorías. La DM2 se caracteriza por deficiencia relativa o resistencia a la insulina, mientras que la DM1, por la deficiencia total o casi total de la insulina (American Diabetes Association, 2022).

Según una revisión sistemática de Green *et al.* (2021) se estima que en el año 2017 existían 9 004 610 de casos de DM1 a nivel global, con una incidencia de 234 710 casos por año. De los casos mencionados, 6% corresponden al grupo de edad de 0-14 años, 35% al grupo de 15-39

¹ *Financiamiento y Reconocimientos.* Parte de los trabajos realizados en nuestro laboratorio fueron financiados por el proyecto SEP UDG-PTC-1413/NPTC, aunque la mayoría de nuestros trabajos no recibieron apoyo económico para su realización. Agradecemos la participación voluntaria de pacientes con diabetes tipo 1 y a aquellos participantes que sin tener diabetes nos apoyaron en los proyectos. También agradecemos el apoyo del Servicio de Endocrinología del Centro Médico Nacional de Occidente y a la Fundación Esperanza para Niños con Diabetes México A.C.

años, 43% al grupo de 40-64 años y 16% al grupo de más de 65 años. A pesar de que la prevalencia de la DM1 es mucho menor en comparación con la DM2, se considera de gran impacto porque representa una de las enfermedades crónicas más frecuentes en la infancia y adolescencia. Así mismo, hasta la fecha no se conocen estrategias de prevención de la enfermedad y es una causa importante de reducción en la calidad y esperanza de vida de las personas que la padecen (American Diabetes Association, 2022; World Health Organization, 2016).

La deficiencia total de insulina en la DM1 es secundaria a la destrucción autoinmune de las células productoras de insulina en el páncreas. Las causas de la autoinmunidad aún permanecen en investigación, pero se ha propuesto que es resultado de predisposición genética y desencadenantes ambientales (Atkinson *et al.*, 2020; Bluestone *et al.*, 2010). La primera etapa de la enfermedad se caracteriza por la presencia de factores de riesgo asociados y los autoanticuerpos característicos, mientras que la segunda etapa consiste en el inicio del proceso de destrucción autoinmune progresiva de las células productoras de insulina, lo que comienza a alterar los niveles de glucosa y de insulina en la sangre. Finalmente, la tercera etapa o la etapa clínica aparece una vez que han desaparecido la mayor parte de las células productoras de insulina (>80%), por lo que existe hiperglucemia manifiesta y presencia de síntomas, como la producción excesiva de orina, sed y hambre excesivas, pérdida de peso, visión borrosa, entre otros (Atkinson *et al.*, 2020).

La DM1 debe tratarse lo más pronto posible mediante la administración subcutánea de insulina exógena para regular los niveles de glucosa en sangre, en caso contrario, se corre el riesgo de perder la vida. El tratamiento también debe incluir el conteo de carbohidratos en la dieta y la realización de ejercicio. La administración de insulina exógena trata de imitar los patrones fisiológicos de su liberación, mediante la combinación de insulina de acción rápida, corta, media o larga (American Diabetes Association, 2022). Sin embargo, hasta ahora ningún tratamiento es completamente efectivo en dicha simulación, debido a la compleja dinámica de la homeostasis de la glucosa, por lo que es bastante común que los pacientes presenten fluctuaciones a corto y largo plazo en los niveles de glucosa en sangre (Brownlee *et al.*, 2020; Cryer & Arbeláez, 2020).

La hipoglucemia (bajo nivel de glucosa en sangre) es la complicación aguda o a corto plazo más común de la DM1, usualmente es el resultado de dosis elevadas de insulina, aunque también puede presentarse debido al bajo consumo de alimentos, a un alto gasto energético o a una combinación de cualquiera de las causas anteriores. La hipoglucemia se manifiesta con síntomas como sudoración, temblor o agitación, desencadenados por la activación de los mecanismos contrarreguladores de la insulina para normalizar los niveles de glucosa en la sangre (liberación de adrenalina, cortisol y glucagón, entre otras), lo cual permite al paciente darse cuenta de su estado metabólico y corregirlo mediante la ingesta de carbohidratos. No obstante, en muchos pacientes la hipoglucemia es asintomática o los mecanismos contrarreguladores no son suficientes para contrarrestar la hipoglucemia, por lo que es posible que los niveles de glucosa sigan bajando hasta llegar a la falta de aporte de energía al sistema nervioso central, provocando alteraciones en el estado de alerta, convulsiones, estado de coma o la muerte en casos extremos (Cryer & Arbeláez, 2020; McCrimmon & Sherwin, 2010; Szablewski, 2011).

A largo plazo, la exposición crónica a hiperglucemia, sobre todo en pacientes con pobre control metabólico, resulta en daño a los pequeños vasos sanguíneos o microangiopatía, principalmente en retina (retinopatía), el riñón (nefropatía) y los nervios periféricos (neuropatía). El daño es progresivo y puede resultar en ceguera, insuficiencia renal y en neuropatías incapacitantes en las etapas finales. Otro grupo de complicaciones es la macroangiopatía, que incluye a la enfermedad cardiovascular, al ictus y al pie diabético (Brownlee *et al.*, 2020). Este tipo de complicaciones son bien conocidas por los médicos y los mismos pacientes; no obstante, casi no se habla de otra importante complicación como lo es la alteración cognitiva.

Las alteraciones cognitivas, a diferencia de las complicaciones físicas, pueden observarse incluso desde los dos años posteriores al diagnóstico (Kodl & Seaquist, 2008; Northam *et al.*, 1998). La disfunción cognitiva se considera una consecuencia de los cambios estructurales o funcionales en el sistema nervioso central, ocasionados por la diabetes y su tratamiento (Ryan *et al.*, 2016). Se ha propuesto que la hiperglucemia crónica (van Duinkerken *et al.*, 2018; van Duinkerken & Ryan, 2020),

los episodios de hipoglucemia severa (Rama Chandran *et al.*, 2020), la microangiopatía (Ryan *et al.*, 2003; van Duinkerken *et al.*, 2018; Wessels *et al.*, 2008) o las alteraciones en la función de la insulina en el sistema nervioso central (Brands *et al.*, 2004; Ferguson *et al.*, 2005), pueden ser factores que originan o que influyen en el desarrollo de las alteraciones cognitivas. Usualmente todos esos factores coexisten en los pacientes, por lo que ha sido complicado determinar en qué medida participa cada uno. Algo que parece quedar claro es que la severidad de las alteraciones cognitivas es dependiente de la edad de inicio de la enfermedad, pues se ha reportado que son más vulnerables aquellos pacientes con inicio antes de los siete años de edad (Gaudieri *et al.*, 2008; van Duinkerken & Ryan, 2020).

Con respecto al posible origen de las alteraciones en sistema nervioso central, Ryan (2006, 2008) propone la hipótesis de la diátesis. Esta hipótesis cuenta con la premisa de que el cerebro en desarrollo es afectado por un evento inicial y crucial, posiblemente desde el periodo preclínico de la enfermedad, en el cual ya existen fluctuaciones importantes en los niveles de glucosa e insulina. La hiperglucemia al llegar a cierto umbral puede afectar la integridad y permeabilidad de la barrera hematoencefálica, dejando al cerebro más vulnerable a los efectos del exceso de glucosa y a otras sustancias potencialmente neurotóxicas. Poco tiempo después se producen cambios en la organización cerebral, que a su vez provocan predisposición o mayor vulnerabilidad a complicaciones posteriores en el transcurso de la enfermedad (control metabólico pobre, hipoglucemia severa o microangiopatía). Asimismo, se propone que las alteraciones son más severas, pero no exclusivas, en pacientes con inicio temprano de la enfermedad. Derivado de este posible daño en el cerebro, se ha reportado que los pacientes con DM1 presentan diferencias en estudios neuropsicológicos, electrofisiológicos y de neuroimagen, cuando se comparan con personas sanas, usualmente pareadas en sexo, edad y escolaridad (McCrimmon *et al.*, 2012; Ryan *et al.*, 2016; Shalimova *et al.*, 2019).

Precisamente, en este capítulo haremos una revisión de lo que se ha reportado en distintos estudios que exploran la cognición de pacientes con DM1 usando diferentes técnicas, desde solo evaluaciones neuropsicológicas, hasta técnicas como el electroencefalograma (EEG),

la magnetoencefalografía (MEG) y la resonancia magnética tanto estructural (IRM) como funcional (IRMf). Algunas de las investigaciones aquí reportadas son producto del trabajo que hemos realizado en los últimos años en el laboratorio de Neurofisiología Clínica del Instituto de Neurociencias de la Universidad de Guadalajara.

¿Qué procesos cognitivos son los más afectados?

No es una pregunta que se responda fácilmente, ya que se han reportado como afectados varios procesos cognitivos. En un metaanálisis que incluyó 33 artículos de 1980 a 2004 en los que se reportaban resultados de las puntuaciones de pruebas neuropsicológicas en pacientes adultos con DM1 de entre 18 y 50 años de edad, se reportó la presencia de deterioro cognitivo en comparación a grupos de controles sanos (Brands *et al.*, 2005). Este estudio muestra una diferencia modesta pero estadísticamente significativa en la cognición en general. Específicamente, se observó una disminución del desempeño de los pacientes en inteligencia, velocidad de procesamiento, eficiencia psicomotora, atención sostenida, flexibilidad cognitiva y percepción visual, respecto a sus controles. A pesar de que no se incluyeron artículos en los que se estudiara el efecto de la hipoglucemia severa o el pobre control metabólico, los autores concluyen que el deterioro cognitivo puede deberse a la presencia de complicaciones microvasculares asociadas a los años de evolución de la enfermedad.

Gaudieri y colaboradores (2008) analizaron artículos entre 1985 y 2008 con el objetivo de cuantificar la magnitud y el patrón de dificultades cognitivas en niños menores de 18 años. En general, encontraron que los niños con DM1 mostraban un desempeño ligeramente menor a sus pares sanos en todos los procesos cognitivos, excepto en memoria y aprendizaje. Los puntajes bajos se encontraron principalmente en inteligencia, actividad psicomotora, velocidad de procesamiento, atención, funciones ejecutivas, integración visuomotora e incluso en el desempeño académico general. Sin embargo, aclaran que las diferencias no son clínicamente significativas, pues son entre uno y tres puntos menos en las pruebas estandarizadas. Una de las cuestiones relevantes de este

metaanálisis es que los efectos de la DM1 en la cognición, aunque leves, es que parecen manifestarse muy pronto después del diagnóstico. Además, observan una gran variabilidad individual, pues hay niños que van desde un desempeño cognitivo normal, hasta otros que tienen déficits moderados e incluso severos.

De manera similar, Naguib y colaboradores (2009) analizaron estudios de niños menores de 19 años en los que observaron que estos tenían un peor desempeño que sus controles en habilidades visuoespaciales, velocidad psicomotora, atención sostenida, lectura y escritura. Aunque más pequeñas, también encontraron diferencias en CI global y una correlación entre la hipoglucemia severa y déficits en memoria verbal a corto plazo. Por su parte, Kirchhoff y colaboradores (2016) estudiaron de manera longitudinal a un grupo de pacientes y los evaluaron en tres distintos momentos usando las mismas baterías y comparando con hermanos sanos de los pacientes como grupo control. Reportaron fallos en habilidades visuoespaciales, memoria diferida y velocidad de procesamiento. Aquellos que tenían mayores niveles de hiperglucemia tenían menores puntajes en inteligencia cristalizada en los tres puntos de evaluación.

En otro metaanálisis, Tonoli y colaboradores (2014) analizaron las diferencias en el deterioro cognitivo entre niños y adultos asociado a la DM1, así como los factores que podrían estar asociados a este deterioro. Reportaron un decremento leve a moderado en el desempeño cognitivo general de los pacientes en comparación a controles. Específicamente, encontraron que los niños tienen un peor desempeño en funciones ejecutivas, CI global y velocidad psicomotora, mientras que los adultos tenían peor desempeño en estas funciones, pero además en memoria, en comparación a los grupos control. Por tanto, reportan que el deterioro cognitivo es más severo en adultos que en niños y reiteran que los factores que pueden estar asociados a esto son la hipoglucemia, la hiperglucemia, la edad de inicio y la duración de la enfermedad.

En un metaanálisis más reciente, He y colaboradores (2018) analizaron 19 estudios publicados hasta antes de 2016 en los que se reportaba al menos una medida de función cognitiva en niños menores de 18 años. De manera similar a lo mencionado anteriormente, los autores reportaron que los niños con DM1 muestran un desempeño cognitivo general

más bajo que sus controles sanos, con déficits específicos en CI global, atención y velocidad psicomotora.

¿Cómo influyen variables como la edad de inicio y los años de evolución de la enfermedad?

Se ha mencionado previamente que hay autores que afirman que la edad de aparición de la enfermedad es un punto importante, ya que parece ser que el inicio temprano es un predictor de déficits cognitivos. De hecho, hay varios estudios que han intentado esclarecer esta cuestión. Ferguson y colaboradores (2005) compararon un grupo de pacientes adultos con DM1 cuyo inicio de la enfermedad fue antes de los 7 años de edad *versus* aquellos a los que se les diagnosticó posterior a esa edad. Se les administró una serie de pruebas neuropsicológicas y se les realizó un estudio de IRM. Reportaron que el grupo con inicio temprano tuvo un peor desempeño en la Escala de Inteligencia para Adultos Wechsler (WAIS) y en pruebas de velocidad de procesamiento, además de que presentaron un mayor volumen de los ventrículos laterales y una mayor prevalencia de atrofia ventricular en comparación al grupo que debutó con diabetes después de los 7 años. Los autores concluyen que sus resultados evidencian que la aparición temprana de la DM1 puede afectar el neurodesarrollo, aunque se desconozcan los mecanismos para que esto ocurra. También aclaran que hay variables psicosociales que deben tomarse en cuenta, como el frecuente ausentismo escolar asociado a la enfermedad.

Por su parte, en el metaanálisis realizado por Gaudieri y colaboradores (2008) también les interesaba comparar las puntuaciones en las pruebas neuropsicológicas de niños a los que se les diagnosticó la DM1 antes de los 7 años (diabetes de inicio temprano) *versus* aquellos en los que inició después de esa edad (diabetes de inicio tardío) y sus respectivos controles sanos. Aclaran que había algunos estudios que indicaban que el inicio temprano podría considerarse antes de los 4 años, otros lo consideraban antes de los 5 años y otros más, antes de los 7 años. Por lo tanto, decidieron tomar este último como criterio de corte. Encontraron que los niños de inicio temprano tenían puntuaciones más

bajas en inteligencia, atención, funciones ejecutivas, desempeño académico, pero también mostraban un menor desempeño en aprendizaje y memoria, tanto verbal como visual, en comparación a los niños de inicio tardío. De hecho, al comparar el desempeño de los niños de inicio temprano y el grupo control, la magnitud de las diferencias era mucho mayor y sí se observaron diferencias significativas en memoria y aprendizaje. En cambio, al comparar solo los niños de inicio tardío y los controles, las diferencias fueron más modestas y se observó un desempeño similar en memoria y aprendizaje verbal, integración visuomotora, eficiencia psicomotora y desempeño académico. Sin embargo, en otros estudios como el de Nunley y colaboradores (2015), no se encontró un efecto de la edad de inicio de la diabetes cuando evaluaron adultos de mediana edad.

También se ha reportado que con un solo episodio moderado o severo de cetoacidosis (complicación metabólica que puede amenazar la vida y que es común al inicio de la enfermedad debido a la falta de insulina), en la infancia temprana, es suficiente para asociarse con puntuaciones más bajas en pruebas cognitivas y alteración del volumen cerebral de materia blanca y gris (Aye *et al.*, 2019). Además, los pacientes que tuvieron un inicio temprano de la enfermedad mostraban más deterioro en habilidades visuoespaciales sobre todo si tenían hiperglucemia crónica (Kirchoff *et al.*, 2016). El problema es que es difícil saber si realmente el deterioro cognitivo está más relacionado con la edad de inicio o con la cetoacidosis e hiperglucemia crónica.

Por otro lado, Ryan y colaboradores (2015) examinaron la relación entre la edad de inicio de la enfermedad y la conectividad en estado de reposo (análisis de la relación temporal del funcionamiento de las distintas áreas cerebrales entre sí, sin que se presenten estímulos o tareas con instrucciones explícitas) de una muestra de adultos de mediana edad, pero que iniciaron con la diabetes en la infancia. Encontraron que un inicio más tardío de la DM1 estaba asociado con una menor conectividad, particularmente en aquellos que tenían mayor edad al momento del estudio. Además, a los participantes también les hicieron un estudio de tensor por difusión (técnica que permite ver la integridad y conectividad de los tractos de materia blanca que conectan las áreas en estudio) y encontraron que la menor conectividad en estado de reposo estaba

asociada con mayor edad, pero también con un incremento del volumen de materia blanca y una menor integridad microestructural. Sin embargo, este estudio no tuvo un grupo control, lo que limita su interpretación.

Parece ser que no solo la edad de inicio de la DM1 podría ser un factor de riesgo para presentar deterioro cognitivo. Numerosos reportes sugieren que los años de evolución de la enfermedad también resulta ser un factor que impacta en el funcionamiento cognitivo de los pacientes con DM1. Por ejemplo, un estudio que evaluó la cognición de adultos de mediana edad (en promedio de 49 años) a quienes se les diagnosticó la enfermedad antes de los 18 y que ya tenían en promedio 41 años padeciéndola, reportó que en comparación a un grupo control, los pacientes tenían un riesgo cinco veces mayor de presentar deterioro cognitivo clínicamente significativo, independientemente de la edad y escolaridad. Las funciones más afectadas fueron velocidad psicomotora, habilidades visuoespaciales y funciones ejecutivas. Según los autores, parece ser que, dada la larga evolución de la enfermedad, el deterioro cognitivo estuvo asociado a la presencia de retinopatía proliferativa, polineuropatía e índice de masa corporal, pero no al número de episodios de hipoglucemia severa (Nunley *et al.*, 2015).

Hace años, los pacientes con DM1 no lograban tener vidas prolongadas. El avance en los tratamientos y un mayor acceso a ellos ha propiciado que estos pacientes lleguen a vivir más. Aunque se han estudiado los efectos de la DM1 en la cognición, hay pocas investigaciones enfocadas a analizar si la severidad de los déficits podría incrementar con la edad y la mayor cantidad de años de evolución. Siguiendo esta lógica, Brands y colaboradores (2006) realizaron un estudio con 40 adultos entre 50 y 80 años con sus respectivos controles pareados, a los que administraron una evaluación neuropsicológica, escalas de bienestar psicológico y les hicieron un estudio de IRM. Inesperadamente, encontraron que los pacientes con diabetes tuvieron un desempeño solo ligeramente más bajo que sus controles, excepto por velocidad de procesamiento, que sí tuvo puntajes significativamente menores. Tampoco encontraron diferencias en ninguno de los parámetros del estudio de resonancia. Sin embargo, en las escalas psicológicas aplicadas, encontraron que la mayoría de los pacientes mostraba una conducta obsesiva-compulsiva, caracterizada por cautela excesiva y atención cuidadosa al detalle. Esto podría ser

porque han tenido que lidiar con una enfermedad que requiere que estén monitoreando meticulosamente sus funciones biológicas. Además, hay que considerar que un estudio de este tipo incluye a pacientes considerados “sobrevivientes”, es decir, aquellos que han logrado cuidar su enfermedad lo suficiente para llegar a esa edad, por lo que este estudio podría estar incluyendo pacientes relativamente en adecuado control de la enfermedad. Por otro lado, los autores creen que los pacientes con peor control glucémico prefieren no participar en los estudios. Todo esto combinado podría estar sesgando los resultados.

No obstante, estudios más recientes han reportado resultados diferentes. Por ejemplo, Chaytor y colaboradores (2018) reportaron resultados de la evaluación neuropsicológica de 201 pacientes entre 60 y 86 años de edad con más de 20 años de evolución de la enfermedad, en comparación a un grupo control. Administraron una batería breve, pero sensible a los efectos de la edad en la cognición (prueba de símbolo dígito, Trail Making Test A y B, prueba de memoria verbal de Hopkins revisada y la prueba Grooved Pegboard). Aunque no reportan las puntuaciones por proceso cognitivo, en general encontraron que 48% de los pacientes presentaba puntuaciones más bajas en al menos dos pruebas. De estos pacientes, aproximadamente 16% cumplían criterios para diagnóstico de deterioro cognitivo leve. Además, justamente estos pacientes con puntuaciones más bajas tenían más probabilidad de presentar niveles más altos de hemoglobina glucosilada (un examen de sangre que mide el promedio de glucosa de los últimos tres meses y se abrevia como HbA1c), al menos una complicación microvascular y conciencia de hipoglucemia pobre (dificultad del paciente para identificar que sus niveles de glucosa están muy bajos), en comparación con aquellos pacientes sin deterioro cognitivo clínicamente significativo.

Por otro lado, Musen y colaboradores (2018) compararon las puntuaciones de una batería de pruebas neuropsicológicas de 82 individuos con mínimo de 50 años de evolución de la enfermedad con 31 individuos con DM2 pareados por edad y 30 personas sin diabetes como grupo control. Reportaron que los pacientes tanto con DM1 y DM2 tuvieron un peor desempeño en: recuerdo inmediato y diferido, velocidad psicomotora y una tendencia a un peor desempeño en función ejecutiva, en comparación a los controles. Particularmente los pacientes con

DM1 que además tenían enfermedad cardiovascular, tuvieron un peor desempeño en funciones ejecutivas y aquellos con retinopatía presentaron una disminución de la velocidad psicomotora. Lo interesante es que los autores discuten que aunque los déficits en ambos tipos de diabetes son similares, los mecanismos subyacentes podrían ser diferentes, ya que la hiperglucemia crónica podría influir mayormente en la DM1, en comparación a la resistencia a la insulina que es más característica de la DM2.

Recientemente se estudió una cohorte sueca de 120 varones con DM1 y se comparó con 469 varones sin la enfermedad a los que se evaluó la inteligencia general a los 18 años debido a reclutamiento militar. Se estudiaron los registros médicos de esta muestra a los 77 años de edad para analizar las posibles asociaciones entre la habilidad cognitiva a los 18 años y la mortalidad, morbilidad vascular y complicaciones diabéticas. Se reportó que los hombres con DM1 tienen 4.6 veces mayor riesgo de mortalidad y de eventos cardiovasculares en comparación a aquellos sin diabetes. Además, un mejor desempeño cognitivo a los 18 años estuvo asociado con una menor mortalidad en los varones sin diabetes, pero no así en los pacientes con DM1 (Dybjer *et al.*, 2022).

Como podemos ver, sí existe evidencia de que tanto la edad de inicio como los años de evolución de la enfermedad podrían ser factores que influyen en la aparición y desarrollo de deterioro cognitivo en los pacientes con DM1. No obstante, no son los únicos factores. Obviamente, el cuidado de la enfermedad es muy importante, ya que es crucial que los pacientes busquen tener adecuados niveles de glucosa todo el tiempo. Sin embargo, esto no siempre sucede. La presencia de los extremos glucémicos (hiperglucemia e hipoglucemia) son considerados hasta cierto punto normales en un paciente con DM1. El problema es cuando se presentan hiperglucemias severas o cuando la hiperglucemia es crónica.

¿Qué afecta más a las funciones cognitivas, la hiperglucemia o la hipoglucemia?

Existen investigaciones que reportan deterioro cognitivo en pacientes con DM1 como efecto de episodios de hipoglucemia aguda o hiperglucemia crónica. Por ejemplo, Northam y colaboradores (1998) estudiaron

niños después de 2 años de diagnóstico de la enfermedad y encontraron relaciones estadísticamente significativas entre puntuaciones en pruebas de atención auditiva, memoria de trabajo, aprendizaje y memoria tanto verbal como visual, con la presencia de hiperglucemia crónica y eventos severos recurrentes de hipoglucemia. Sin embargo, estas asociaciones solo se encontraron en los niños de entre 7 y 14 años de edad. De manera similar, Hershey y colaboradores (2005) así como Perantie y otros (2008) reportaron una relación entre eventos severos de hipoglucemia y el desempeño en memoria espacial en niños y adolescentes entre 6 y 18 años y entre 5 a 16 años, respectivamente. En estos estudios se encontró que el efecto era más pronunciado cuando el diagnóstico de la diabetes era antes de los 5 años de edad y en aquellos con una mayor evolución de la enfermedad. En este mismo sentido, un estudio realizado en Chile en el que se analizó la relación entre rendimiento escolar y control metabólico en niños con DM1 (media de 13.4 años de edad y 5.3 años de evolución) *versus* un grupo control compuesto por sus compañeros de clase, se encontró que los niños con DM1 tuvieron calificaciones inferiores a los controles de su mismo nivel educativo, pero, a su vez, aquellos pacientes que tenían mejor control glucémico mostraron mejores promedios escolares (Román *et al.*, 2017). Estas diferencias en desempeño académico no se encontraron en la evaluación realizada por Troncone y colaboradores (2017) cuando compararon las calificaciones de niños con DM1 entre 5 y 10 años y sus controles pareados. De hecho, también evaluaron la inteligencia no verbal medida con la prueba de Matrices progresivas a color de Raven y tampoco encontraron diferencias. Pero las puntuaciones en esta prueba sí correlacionaron negativamente con la duración de la enfermedad, es decir, a más años de evolución, menor puntuación en la prueba.

Por otro lado, Asvold y colaboradores (2010) en un primer momento estudiaron a niños con DM1 que en sus expedientes médicos se reportaba la presencia de hipoglucemia severa antes de los 10 años, un grupo de niños que no la habían experimentado, además de un grupo de niños sanos pareados por sexo y edad. Dieciséis años después, lograron estudiar al 96% de esta muestra para comparar el desempeño de los participantes en una batería de pruebas neuropsicológicas. Reportaron que los pacientes que tuvieron hipoglucemia severa temprana mostraron un

desempeño cognitivo estadísticamente significativo menor que aquellos que no tuvieron hipoglucemia antes de esa edad, principalmente en solución de problemas, función verbal y eficiencia psicomotora, además de una tendencia a menor desempeño en memoria. De hecho, se reporta un desempeño cognitivo similar entre los pacientes sin historial temprano de hipoglucemia y el grupo control. También hay que considerar que a los pacientes que presentaban hipoglucemia temprana se les diagnosticó la enfermedad a más temprana edad, en comparación a los pacientes del grupo que no tuvo este problema, por lo que surge la interrogante respecto a si la edad de inicio pudo ser un factor relevante en la consecuente aparición de fallos cognitivos en esta muestra.

Un estudio realizado por Cato y colaboradores (2014) analizaron si los eventos de hipoglucemia o hiperglucemia podrían influir en la función cognitiva de 144 niños entre 4 y 10 años de edad, en comparación a un grupo control. Para este grupo de investigación era importante caracterizar la influencia de la intensidad y la frecuencia de las fluctuaciones en los niveles de la glucosa en una muestra con reciente diagnóstico de la enfermedad (rango de 0.1 a 7.9 años de evolución). Después de que controlaron variables como el CI de los padres y el estado de ánimo de los niños, encontraron una tendencia a la diferencia en el desempeño entre pacientes y controles en funciones ejecutivas y CI global. Los autores sugieren que, a pesar del reciente inicio de la diabetes, pueden aparecer diferencias cognitivas en los niños. Particularmente, encontraron un efecto deletéreo de la hiperglucemia en funciones ejecutivas, aunque las asociaciones entre los extremos glucémicos y las puntuaciones de las pruebas no alcanzaron significación estadística. Esto sugiere que la relación entre el desempeño cognitivo y la variabilidad glucémica podría detectarse después de una mayor duración de la enfermedad. Posteriormente, Cato y colaboradores (2016) llevaron a cabo un estudio de seguimiento de estos pacientes y los evaluaron nuevamente 18 meses después. Reportaron que las puntuaciones en las pruebas administradas eran similares a las de la línea base, tanto para el grupo de pacientes como en los controles. No obstante, dentro del grupo de pacientes, el haber presentado cetoacidosis correlacionó con un CI verbal más bajo. Además, una mayor exposición a la hiperglucemia se relacionó con un menor desempeño en pruebas de funcionamiento ejecutivo.

Por si fuera poco, hay estudios que aseguran que no solo la hipoglucemia o la hiperglucemia por separado pueden afectar el desempeño cognitivo, sino que se refieren a que cualquiera de los dos o ambos extremos en su conjunto, son lo que están asociados a un bajo rendimiento. Por ejemplo, He y colaboradores (2018) reportaron en su metaanálisis que estos extremos glucémicos en niños menores de 18 años están asociados con un desempeño cognitivo general más bajo, así como con un menor desempeño en memoria en comparación a grupos control.

Como se ha mencionado anteriormente, la cetoacidosis es una complicación común del inicio de la DM1 en la que hay niveles muy altos de glucosa y se ha asociado con cambios en la microestructura cerebral y con alteraciones cognitivas. Precisamente, Ghetti y colaboradores (2020) evaluaron si la presencia de un solo episodio de cetoacidosis podría estar asociado con fallos cognitivos en niños recién diagnosticados de DM1. Estos autores estudiaron 758 niños entre 6 y 18 años de edad que presentaron un episodio de cetoacidosis, de los cuales, solo 392 eran niños con reciente diagnóstico y un grupo de 376 niños con DM1, pero que nunca habían presentado cetoacidosis. A todos se les administró una batería de pruebas neuropsicológicas y se analizaron variables como la severidad de la cetoacidosis y si es que habían presentado más de un episodio. Reportaron que los niños con historia de cetoacidosis, sin importar si eran de diagnóstico reciente o no, tenían un menor desempeño en medidas de memoria a corto plazo, a largo plazo y menor CI global, sobre todo en aquellos cuyos episodios de cetoacidosis fue considerado moderado o severo. Al evaluar solo los pacientes de diagnóstico reciente que habían tenido un solo episodio de cetoacidosis, encontraron fallos sutiles en memoria. Es decir, entre dos y seis meses después de la cetoacidosis, ya es posible observar estos fallos. Obviamente, en los niños que ya tenían una mayor evolución de la enfermedad y que además habían tenido más de un episodio de cetoacidosis, también se observaron alteraciones cognitivas que estuvieron exacerbadas por la presencia de hiperglucemia crónica.

También se ha reportado que dos o más eventos severos de hipoglucemia en el año anterior a la evaluación neuropsicológica incrementaba el riesgo de deterioro cognitivo (Chaytor *et al.*, 2019). Esto puede indicar una vulnerabilidad del cerebro en envejecimiento al daño cerebral

que causa la hipoglucemia severa. Además, debido a que ahora los pacientes con DM1 viven más años, se ha propuesto que el impacto de la enfermedad en la cognición los hace más vulnerables a padecer demencia (Li *et al.*, 2017).

Otra manera de estudiar los efectos de los extremos glucémicos es induciendo ya sea hipoglucemia o hiperglucemia a los pacientes, incluso a los controles. Claro que se hace en situaciones muy controladas donde se están monitoreando constantemente los signos vitales y los niveles de glucosa de los participantes. Por ejemplo, Allen y colaboradores (2015) indujeron un estado de hipoglucemia moderada usando una bomba de insulina tanto en un grupo con DM1, como en un grupo control, mientras se les aplicaban pruebas de lenguaje y de memoria de trabajo verbal. Ambos grupos tuvieron un desempeño menor en la mayoría de las pruebas en estado de hipoglucemia en comparación al estado de euglucemia (cuando la glucosa está en niveles normales), como era de esperarse, pero no hubo diferencias entre los grupos. Hay varios estudios más que han utilizado este procedimiento, pero como también lo han hecho utilizando estudios como EEG o IRMf, se tratarán más adelante.

Es interesante que todos los estudios descritos en este apartado encontraron efectos negativos de la hipo e hiperglucemia en la cognición. Sin embargo, Brismar y colaboradores (2007), aunque encontraron puntuaciones más bajas en pacientes con DM1 en pruebas de velocidad psicomotora, memoria, velocidad de procesamiento, atención, memoria de trabajo, habilidades verbales, inteligencia general, funciones ejecutivas y en una puntuación global, de manera interesante, reportaron que la historia de eventos de hipoglucemia no fue un predictor del deterioro, pero que otras variables como mayor edad, baja estatura, un mayor índice de masa corporal e hipertensión, sí lo fueron. Obviamente, estas últimas variables, a excepción de la baja estatura, están relacionadas con el envejecimiento y, por ende, al deterioro normal de la cognición, por lo que podrían relacionarse al declive cognitivo de la población en general, no solo de los pacientes con DM1.

Hasta ahora, hemos hablado de la evidencia que se ha encontrado del efecto negativo que tiene la DM1 en la cognición de los pacientes, por tanto, sería congruente pensar en que algo le debe estar pasando al cerebro para que esto suceda. Entonces, se han llevado a cabo algunos

estudios utilizando técnicas como EEG, MEG, IRM e IRMf para tratar de comprender si hay algún tipo de daño estructural o funcional en el cerebro.

¿Las alteraciones cognitivas se relacionan con anomalías en el cerebro causadas por la DM1?

Existen distintas técnicas para estudiar la estructura y la función del cerebro, las cuales se han utilizado para comprender mejor los fallos cognitivos de los pacientes con DM1. Una de estas técnicas que evalúa la función cerebral de manera no invasiva es el EEG y una técnica derivada de este, que son los potenciales relacionados a eventos. Ya desde 1996, Bjorgass y colaboradores investigaron la distribución de frecuencias utilizando EEG cuantitativo en niños con DM1 y los compararon con un grupo control. Dividieron al grupo de pacientes de acuerdo con sus antecedentes de episodios severos de hipoglucemia. Reportaron un incremento de la actividad theta bilateral en la región frontocentral y una disminución en la amplitud alfa en el grupo con antecedentes de hipoglucemia. También hubo una tendencia a mayor actividad delta bilateral occipital en todos los niños con DM1 en comparación al grupo control. Los autores sugieren que aún unos pocos episodios de hipoglucemia severa pueden alterar el EEG estándar en niños con DM1. Por tanto, estos mismos investigadores estudiaron posteriormente el EEG cuantitativo de niños y controles, durante y después de una reducción gradual de la glucosa (Bjorgaas *et al.*, 1998). Encontraron que, aunque la hipoglucemia afecta el EEG de ambos grupos desde que la hipoglucemia comienza, los efectos son más pronunciados en los niños con DM1, pues muestran mayor actividad delta y theta, así como mayor actividad epileptiforme, lo que sugiere un mayor riesgo de presentar crisis convulsivas.

En 2010, Shehata y Eltayeb evaluaron 40 niños con DM1 (con una media de edad de 10 años) y un grupo control (40 niños pareados por edad, sexo, índice de masa corporal y estatus socioeconómico) con estudios de laboratorio, pruebas de inteligencia y el uso de potenciales relacionados a eventos ante una tarea de discriminación auditiva. Los autores encontraron que, en comparación a los controles, los pacientes tenían menores puntuaciones en comprensión, razonamiento abstracto

visual, razonamiento cuantitativo, memoria a corto plazo y CI general. Además, reportaron un peor rendimiento cognitivo en aquellos con historia de hipoglucemia, así como con la presencia de cetoacidosis. Por otro lado, las latencias de los potenciales de N100, P200, N200 y P300 eran mayores, mientras que la amplitud de P300-N200 estaba significativamente reducida en el grupo de pacientes. Los autores consideran que estos resultados pueden estar relacionados con muchas variables, como el hecho de que los niños con DM1 suelen faltar mucho a clases. No obstante, sugerían considerar que la deficiencia de insulina durante el neurodesarrollo podría ser un factor importante para ocasionar daño cerebral.

También se ha estudiado la conectividad cerebral en estado de reposo de pacientes adultos entre 22 y 56 años (Cooray *et al.*, 2011). En general, se reportó un decremento en la conectividad del EEG, así como una reducción del poder en beta y gamma. Los investigadores correlacionaron las medidas de conectividad con puntuaciones en pruebas neuropsicológicas y no encontraron ninguna relación. Por su parte, Hyllienmark y colaboradores (2005) también reportaron diferencias en el EEG de estado de reposo entre un grupo de adolescentes con DM1 (con historia de hipoglucemia severa y defectos de conducción nerviosa) y un grupo control, lo que además estaba correlacionado con el pobre control metabólico.

En un estudio más reciente, Vitvarová y colaboradores (2018) administraron una tarea tipo oddball (tarea que consisten en presentar un estímulo visual o auditivo que se repite de forma reiterada y entre ellos presentar un estímulo diferente que el sujeto debe detectar) mientras se hacía un registro de EEG a adolescentes entre 12 y 18 años de edad. Esta tarea requiere, además de adecuada percepción visual y procesamiento motor (para ver los estímulos y presionar el botón apropiado), atención y control inhibitorio, principalmente. No se encontraron diferencias en los tiempos de reacción entre el grupo de pacientes y sus controles, pero sí se observó que el área bajo la curva del componente P3b fue significativamente mayor en los pacientes. Los autores interpretan este hallazgo diciendo que la neuroplasticidad compensa el deterioro neural mejorando el procesamiento cognitivo para poder lograr un desempeño conductual normal.

En nuestro laboratorio, también hemos analizado el EEG cuantitativo de una muestra de pacientes jóvenes en comparación a controles sanos pareados en sexo, edad y escolaridad, mientras realizaban una tarea de memoria de trabajo visuoespacial con dos niveles de carga en memoria. Encontramos que los pacientes tuvieron menor cantidad de respuestas correctas y mayores tiempos de reacción. En el EEG cuantitativo se observó un incremento significativo del poder absoluto en delta y theta, principalmente en regiones frontales, así como un leve decremento del poder en alfa, sobre todo en el grupo control. Pero lo más interesante es que estos cambios se observaron en el grupo de pacientes desde la etapa de codificación tanto en los ensayos de baja como de alta carga, mientras que en los controles se observa que los cambios van siendo más graduales y hay mayor potencia en la etapa de mantenimiento y en los ensayos con la mayor carga. Esta mayor potencia observada desde la etapa de codificación podría ser el resultado de mecanismos adaptativos en el procesamiento de memoria de trabajo, como una estrategia que han desarrollado los pacientes para poder ejecutar tareas de alta demanda cognitiva (Alvarado-Rodríguez *et al.*, 2019). Luego, estudiamos a un grupo de niños con DM1 entre 8 y 15 años de edad, al que también se le realizó EEG durante la ejecución de una tarea tipo Go-NoGo visual, que es una tarea clásica de atención. El desempeño conductual fue similar al del grupo control, pero los pacientes presentaron mayor potencia prefrontal y frontoparietal en las bandas theta y alfa en comparación a los controles. De hecho, se observó que los pacientes que tenían mayores niveles de HbA1c presentaron mayor magnitud de potencia frontal en delta y theta. Estos resultados podrían indicar que la DM1 está afectando el neurodesarrollo, principalmente procesos como la asignación de recursos atentos y sus sustratos neurofuncionales (Gallardo-Moreno *et al.*, 2020).

La MEG es otra técnica no invasiva que mide los campos magnéticos que producen las neuronas y permite saber con gran exactitud en qué momento están ocurriendo, además, permite ubicar de dónde provienen. Usando esta técnica, Demuru y colaboradores (2014) estudiaron redes en estado de reposo en un grupo de pacientes con complicaciones microvasculares, otro grupo sin estas complicaciones y un grupo control. Se encontraron diferencias significativas entre los tres

grupos en alfa lento de la red basal (Default Mode Network, en inglés), la red de control ejecutivo y la sensorimotora. El grupo con complicaciones microvasculares mostraron la conectividad funcional más débil, lo que correlacionó con un pobre desempeño en pruebas de habilidades cognitivas en general.

Por su parte, Embury y su grupo de trabajo estudiaron el impacto de la DM1 en adultos jóvenes sin comorbilidades, en el procesamiento atencional (Embury, Wiesman, Proskovec *et al.*, 2018) y memoria de trabajo (Embury, Wiesman, McDermott *et al.*, 2018) utilizando MEG de alta densidad. En un primer estudio los participantes llevaron a cabo la tarea Eriksen de flancos. Reportan que ambos grupos realizaron la tarea con un porcentaje promedio de 97% de respuestas correctas. No obstante, reportan haber encontrado diferencias estadísticamente significativas entre el grupo de pacientes y sus controles, principalmente en las oscilaciones alfa de la corteza cingulada anterior izquierda, la corteza parietal inferior izquierda y el lóbulo paracentral derecho, así como diferencias en las oscilaciones theta del giro precentral izquierdo. Además, la actividad neural del cingulado anterior y el lóbulo paracentral se correlacionó con la duración de la enfermedad. En el segundo estudio utilizaron una tarea de memoria de trabajo verbal que les permitió analizar la etapa de codificación y la de mantenimiento de la información. Reportaron que los pacientes mostraron una respuesta oscilatoria más fuerte en alfa en comparación al grupo control, sobre todo en la corteza parietal superior bilateral durante la etapa de mantenimiento. Estos hallazgos fueron interpretados como un reflejo de actividad compensatoria en el procesamiento en memoria de trabajo, ya que no hubo diferencias estadísticamente significativas en cuanto al desempeño conductual entre ambos grupos.

También se ha hipotetizado que la DM1 podría causar alteraciones estructurales o funcionales del cerebro. Esto se puede estudiar a través de técnicas como la IRM que permite evaluar el grosor cortical o el volumen de distintas estructuras cerebrales. Por otro lado, la IRMf permite evaluar los patrones de activación de áreas cerebrales asociadas a una tarea cognitiva. Es decir, nos indica dónde están ocurriendo las activaciones. Dentro de esta técnica, se encuentran los análisis de conectividad, que permiten comprender cómo se conectan funcionalmente unas

áreas cerebrales con otras mientras se ejecuta una tarea. Otro tipo de evaluación que permite esta técnica es el estudio de reposo, cuando el participante está dentro de un resonador y no se le pide hacer nada en particular. Estos estudios nos permiten observar la conectividad de áreas cerebrales que están activas cuando el cerebro está sin realizar tareas en específico. A continuación, mencionaremos algunos de los estudios realizados con estas técnicas. Algunas de estas investigaciones se han limitado a analizar IRM sin relacionar con medidas cognitivas, como puntuaciones en pruebas neuropsicológicas. Tal es el caso de Hershey y colaboradores (2010), que reportaron que una mayor exposición a hipoglucemia severa se asoció con mayor volumen hipocampal. También en el metaanálisis de Liu y otros (2020) se reporta que los pacientes con DM1 presentaron mayor volumen cerebral en el giro frontal dorsolateral superior izquierdo, cerebelo, precúneo, giros temporales inferior y medial izquierdos, en comparación a grupos control, pero que estos hallazgos no se relacionaron con variables clínicas o sociodemográficas de los pacientes.

Por otro lado, cada vez hay más estudios que relacionan los hallazgos de IRM, de IRMf, así como de otras técnicas, con resultados en baterías neuropsicológicas o con el desempeño de alguna tarea en particular. Por ejemplo, Mauras y colaboradores (2015) evaluaron niños entre 4 y 10 años con una batería neuropsicológica y les realizaron una IRM de alta resolución en una primera fase del estudio y otra después de 18 meses. No encontraron diferencias estadísticamente significativas entre los grupos en las medidas cognitivas. Pero los niños con DM1 mostraron un crecimiento más lento del volumen de materia gris en áreas como el precúneo izquierdo, lóbulos temporales, frontales y parietales derechos, así como en la corteza frontal medial derecha; mientras que en la materia blanca esto se observó en el esplenio del cuerpo caloso y los fascículos del lóbulo parietal superior bilateral, del fórceps bilateral anterior y frontal inferior. Estos cambios estuvieron asociados con una mayor variabilidad en niveles de glucosa y con exposición a hiperglucemia, pero no con hipoglucemia. Posteriormente, Mauras y colaboradores (2021) evaluaron 104 niños con DM1 y 72 controles pareados por edad con la Escala de Inteligencia Wechsler para niños (WISC) y un estudio de IRM sin sedación, cuando los niños tenían 6, 8, 10 y 12 años. También se

obtuvo el CI de los padres con una versión abreviada para usarlo como covariable en el análisis. Reportaron que los pacientes mostraron puntuaciones significativamente menores, tanto en el CI total, como en el correspondiente a la escala verbal y la escala de ejecución. Respecto a la IRM, no se observaron diferencias en el volumen total, volumen de materia gris y volumen de materia blanca entre los grupos en la línea base. Sin embargo, con el tiempo, los pacientes mostraron menor volumen en todas las medidas. Se observó que al estimar la pérdida de volumen cerebral al comparar a los niños de 6 y de 12 años del grupo de DM1, la diferencia es notable. Estos resultados están fuertemente relacionados con la presencia de hiperglucemia. Esto parece indicar, según los autores, que el cerebro es claramente un órgano blanco de las complicaciones de la diabetes. Lo que aún no está claro es si con un mejor control glucémico, estos cambios pudieran ser reversibles.

Por otro lado, en un estudio en el que se indujo hipoglucemia a un grupo de pacientes con DM1 y a un grupo control mientras se les hacía un estudio de IRMf y realizaban una tarea de memoria de trabajo, no se encontraron diferencias estadísticamente significativas en el desempeño de la tarea entre grupos, ni en condición de euglucemia, ni en hipoglucemia. Pero sí se encontraron diferencias en el patrón de activación cerebral. La activación se incrementó y la desactivación decreció en los pacientes en comparación a los controles durante la hipoglucemia. Los autores concluyen que estos altos niveles de activación cerebral requeridos por los pacientes para tener un desempeño conductual similar a los controles, sugiere una reducida eficiencia cerebral (Bolo *et al.*, 2011). Posteriormente, este mismo grupo de investigación, analizó la conectividad en estado de reposo durante hipoglucemia y euglucemia en pacientes y controles (Bolo *et al.*, 2015). Además de encontrar diferencias en la conectividad durante euglucemia entre los grupos, encontraron que, durante hipoglucemia, los pacientes mostraron un incremento de la conectividad funcional en la ínsula anterior derecha y la corteza prefrontal de la red de control ejecutivo, así como en ganglios basales y que, además, este incremento se asociaba con mayores niveles de HbA1c. Por su parte, los controles mostraron un decremento en la conectividad funcional de la ínsula anterior derecha y regiones temporales, así como un incremento en la conectividad de la red basal y la sensorimotora.

Los autores sugieren que la exposición repetida a hipoglucemia podría cambiar la conectividad funcional, incluso en redes como la de control ejecutivo, que está relacionada con procesamiento cognitivo y podría ser un reflejo de un mayor sostenimiento de la función cognitiva durante los desafíos que supone los periodos de hipoglucemia. Pero también la exposición repetida a hiperglucemia puede llevar a una adaptación neuroplástica, que podría alterar el metabolismo cerebral y afectar a su vez, la cognición, emoción y conducta.

Para probar los efectos de exposición crónica a la hiperglucemia, Ferguson y colaboradores (2003) reclutaron 71 pacientes con DM1 con antecedentes de exposición severa e intermitente a hiperglucemia que hubieran iniciado con la enfermedad antes de los 18 años, que tuvieran mínimo 10 años de evolución y que al momento del estudio tuvieran entre 20 y 45 años de edad. Dividieron al grupo de pacientes sin evidencia de complicaciones microvasculares, de aquellos que tuvieran antecedentes de retinopatía (sin ninguna otra complicación). Se les administró una batería de pruebas cognitivas y se les realizó un estudio de neuroimagen estructural. El grupo con antecedentes de retinopatía presentó puntuaciones menores en la mayoría de las pruebas cognitivas, incluso la retinopatía se asoció significativamente con un CI más bajo. En la IRM, este grupo presentó mayor frecuencia de agrandamiento de los espacios perivasculares en la región de los ganglios basales, en comparación a aquellos sin retinopatía. Es decir, en este estudio no se encontraron efectos relacionados con la hiperglucemia crónica, ni en las pruebas cognitivas, ni a nivel de estructura cerebral. Sin embargo, cuando estuvieron presentes complicaciones como retinopatía, es cuando se observaron afectaciones cognitivas y cerebrales estructurales. Posteriormente, Wessels y colaboradores (2006) reportaron hallazgos similares. Administraron una tarea de memoria de trabajo tipo *n*-back a un grupo de pacientes con retinopatía y a otro grupo sin retinopatía, mientras les realizaban un estudio de IRMf en condición de euglucemia e hipoglucemia. Ambos grupos de participantes tuvieron un desempeño similar en la tarea de memoria de trabajo, siendo peor en hipoglucemia, como era de esperarse. Pero en la IRMf, los pacientes con retinopatía mostraron una menor desactivación en el cíngulo anterior y el giro frontal orbital durante hipoglucemia, comparado con

la condición de euglucemia. Según los autores, pareciera que este incremento de la respuesta cerebral ante la presencia de daño microvascular es para compensar por la pérdida funcional y lograr un mejor desempeño en la tarea.

Por su parte, Foland-Ross y colaboradores (2019) realizaron un estudio multicéntrico con 93 niños con DM1 y 57 controles sin diabetes (con una media de edad de 11 años) en el que los evaluaron con una tarea Go/No-Go mientras se les realizaba un registro de IRMf. También se les hizo una evaluación cognitiva. Ambos grupos tuvieron un desempeño similar en las pruebas cognitivas y en la tarea Go/No-Go, pero el grupo con diabetes tuvo un incremento en la activación de regiones de control ejecutivo, tales como el giro supramarginal, la corteza cingulada anterior, el giro frontal inferior y el cerebelo, pero también tuvieron una reducida supresión de la activación del nodo posterior de la red basal. Además, encontraron que la hiperactivación en áreas de control ejecutivo se asoció con menores tiempos de reacción en los ensayos “Go” y con reportes de los padres de un mejor funcionamiento ejecutivo. Por otro lado, los déficits en la desactivación del nodo posterior de la red basal correlacionaron con un inicio más temprano de la diabetes. Por tanto, se sugiere que tanto la hiperactivación de regiones de control ejecutivo y los déficits en la desactivación del nodo posterior de la red basal pueden ser funciones para compensar y facilitar niveles de desempeño conductual equivalentes a los pares sin diabetes.

Nuestro grupo de investigación también ha publicado resultados de un estudio en el que comparamos a un grupo de pacientes jóvenes y un grupo control pareado por edad, sexo y escolaridad, a los que administramos una tarea de memoria de trabajo visuoespacial mientras se les realizaba una IRMf (Gallardo-Moreno *et al.*, 2015). Encontramos que ambos grupos tuvieron un buen desempeño en la tarea, pero sus activaciones funcionales fueron distintas. Por ejemplo, el grupo de pacientes tuvo mayor activación en áreas como el cerebelo, ganglios basales y corteza orbitofrontal derecha, pero menor activación parietal en comparación a los controles. Posteriormente, llevamos a cabo un estudio de conectividad efectiva (Guàrdia-Olmos *et al.*, 2018) con estos datos y encontramos que los pacientes tienen menor conectividad cerebral y sus redes son menos complejas en comparación a los controles. Además,

mientras que en los controles se observan conexiones entre las áreas esperadas cuando realizan tareas de memoria de trabajo, en los pacientes se ven activadas áreas adicionales como el cerebelo y el núcleo rojo. En otro de nuestros estudios, les administramos a los pacientes y a sus controles una tarea de memoria de trabajo 2-back cuyos estímulos eran caras neutras, alegres y de miedo. Nuevamente, no hubo diferencias estadísticamente significativas entre los grupos en la cantidad de respuestas correctas de la tarea, aunque los pacientes tuvieron mayores tiempos de reacción; pero también observamos diferencias en el patrón de activación, principalmente cuando se presentaba la condición de caras alegres (González-Garrido *et al.*, 2019). Estos hallazgos nos han llevado a interpretar que efectivamente, hay un mecanismo que compensa las fluctuaciones de glucosa y de insulina, así como su efecto en el cerebro, que hace que los pacientes logren un desempeño conductual similar a los controles, tal como han propuesto otros autores.

Recientemente se ha comenzado a estudiar si los pacientes con DM1 podrían tener una conectividad funcional distinta a personas sanas en estado de reposo. Xia y colaboradores (2018) compararon el estado de reposo de un grupo de pacientes con DM1 y un grupo control pareado por edad, sexo y escolaridad. Reportaron que los pacientes mostraron un decremento en la actividad espontánea y conectividad funcional principalmente en la corteza cingulada posterior y la corteza frontal, lo que además se relacionó con los resultados de algunas pruebas neuropsicológicas aplicadas en las que los pacientes tuvieron puntuaciones más bajas que los controles. Por otro lado, Parikh y otros (2020) encontraron mayor activación en el giro angular, componente integral de la red basal, en respuesta a niveles de hipoglucemia al comparar un grupo de pacientes que reportan darse cuenta de sus hipoglucemias, un grupo que al que le pasan inadvertidas y un grupo control.

También se han utilizado otras técnicas para estudiar la función cerebral, como la Tomografía por Emisión de Positrones (PET). Por ejemplo, Gejl y colaboradores (2018) indujeron hipoglucemia a un grupo de 26 pacientes y se les administró una tarea de memoria de trabajo mientras les hacían un estudio de flujo sanguíneo cerebral regional con PET. Reportaron que el desempeño cognitivo de los pacientes disminuyó en hipoglucemia en comparación a euglucemia. Además, en hipoglucemia

observaron un incremento en la actividad del estriado, lóbulos frontales, lóbulos parietales superiores y tálamo, mientras que hubo un decremento de actividad en regiones temporales. Los autores sugieren que el incremento de flujo cerebral regional en el estriado es debido a que el cerebro de los pacientes podría requerir más apoyo de esta estructura subcortical durante la tarea, dicho de otra forma, sugieren que el cerebro requiere más recursos para mantener el desempeño durante hipoglucemia.

Otra técnica que se ha utilizado es la espectroscopía funcional de infrarrojo cercano, que tiene como objetivo detectar el consumo de oxígeno en el cerebro basada en la emisión de haces de luz infrarroja. Se basa en el supuesto de que las áreas que más consumen oxígeno mientras se realiza una tarea cognitiva, son las que están activas durante la misma. Mazaika y colaboradores (2020) utilizaron esta técnica para investigar las activaciones funcionales cerebrales de pacientes adolescentes con DM1 durante una tarea de inhibición Go/No-Go. En este estudio, los pacientes tuvieron un desempeño similar al de los controles en la tarea, pero tuvieron mayor activación en el giro supramarginal y la corteza prefrontal rostralateral bilateral. Además, estas activaciones correlacionaron positivamente con que los padres reportaron menores problemas de conducta en los adolescentes medidos a través de una escala, lo que, según los autores, sugiere una relación entre la mayor activación de estas regiones cerebrales y un mejor autocontrol conductual.

Conclusiones

Como hemos podido observar, existe evidencia de que la DM1 afecta el cerebro y, por ende, altera el procesamiento cognitivo. Sin embargo, hay muchas diferencias entre los estudios aquí descritos, ya que reportan distintos procesos cognitivos afectados, unos dicen que se debe a hipoglucemia severa, otros que a hiperglucemia crónica; algunos dicen que los efectos son leves, otros los reportan como moderados. Es importante mencionar que la mayoría de las muestras estudiadas son de raza caucásica, por lo que es posible que los resultados no se puedan generalizar. Además, también hay que tomar en cuenta que las diferencias entre los estudios pueden ser debidas a las distintas pruebas neuropsicológicas

aplicadas, la diferencia de edad y escolaridad de los participantes e incluso a variables que la mayoría de los estudios no toma en cuenta, como que los niños con DM1 tienen mayor ausentismo escolar debido a la enfermedad (Naguib *et al.*, 2009) o a que no se toman en cuenta evaluaciones del estado de ánimo, ya que se ha reportado que la depresión podría ser más común en pacientes con DM1 en comparación a la población en general (Anderson *et al.*, 2001).

La mayoría de los estudios coinciden en que existen factores relacionados con la enfermedad que parecen aumentar el riesgo de déficits cognitivos, como el inicio temprano de la enfermedad, padecer hipoglucemias severas e hiperglucemia crónica. El problema es que ninguno de estos factores se dan solos, es decir, cada paciente tiene más de un factor de riesgo y además, estos factores pueden tener efectos que interactúan (He *et al.*, 2018). Muchos estudios mostrados aquí han tratado de analizar el impacto de estos factores en la cognición, pero de manera separada, sin considerar la interacción. En parte ha sido porque sería muy difícil estudiarla. No obstante, es muy probable que los efectos negativos en la cognición sean debidos a una interacción entre estos y otros factores que incluso se han estudiado menos, por ejemplo, la presencia de comorbilidades (otras enfermedades además de la DM1), la dieta e incluso posibles diferencias sexuales.

Por otro lado, se asume que cuando se habla de que los pacientes con DM1 tienen puntuaciones bajas en pruebas neuropsicológicas, esto se verá reflejado en un pobre desempeño en la vida cotidiana, pero no es así. Los pacientes pueden llevar una vida perfectamente normal. Esto se debe a varias cosas. En primer lugar, porque asumimos que las pruebas neuropsicológicas tienen validez ecológica. En segundo lugar, porque los déficits reportados suelen ser leves y pueden no ser clínicamente significativos (Tonoli *et al.*, 2014). Además diríamos que, en tercer lugar, es porque el cerebro de los pacientes con DM1 se ha ido adaptando con el tiempo a ser lo más eficiente posible con los recursos con los que cuenta, es decir, hace una compensación. Dicho de otra forma, el cerebro podría estarse adaptando a las circunstancias que implica la falta de glucosa, la administración exógena de insulina, a las hipoglucemias y las hiperglucemias, a través de mecanismos compensatorios para tratar de mantener cierta eficiencia en su desempeño. Sin embargo, no se sabe mucho

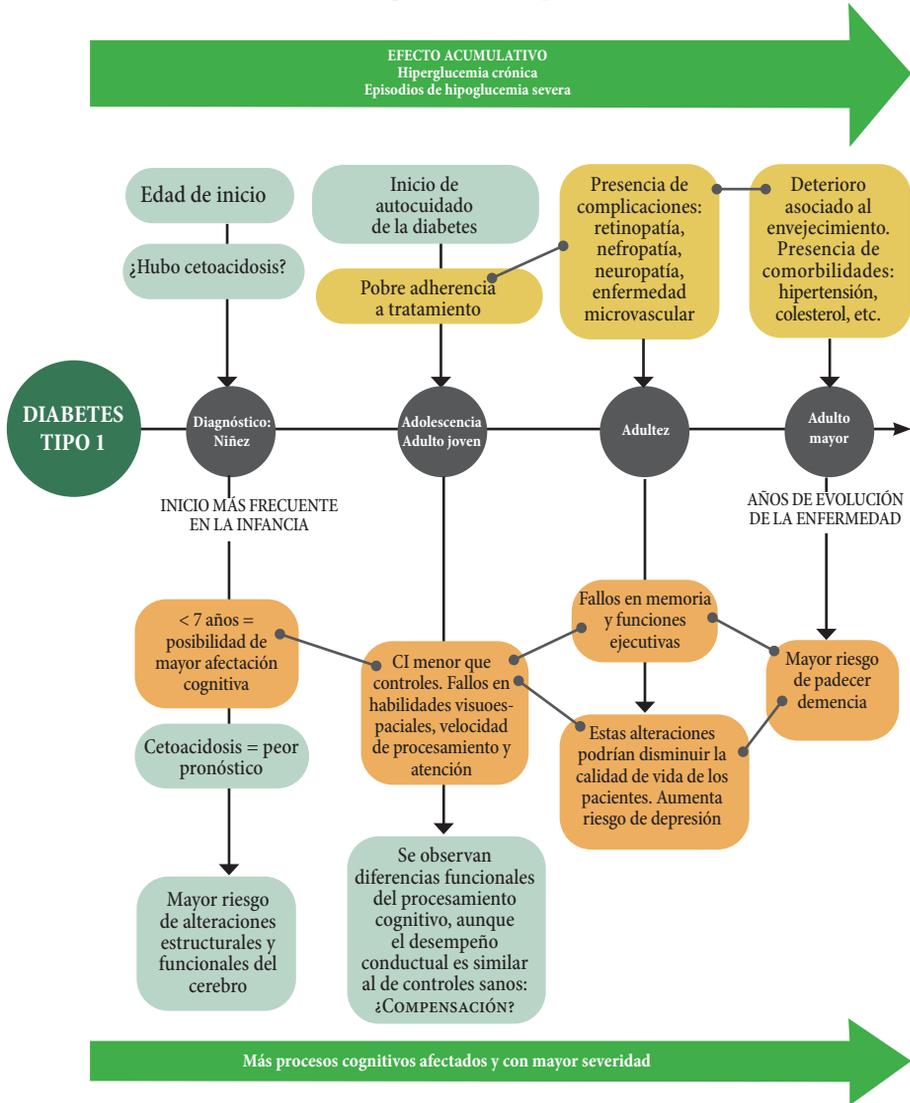
sobre la naturaleza de estos mecanismos compensatorios o si hay factores que promuevan su aparición o que, por lo contrario, la limiten.

En este sentido, Nunley y colaboradores (2015) proponen que es posible que un inicio temprano de la DM1 contribuye a empeorar la función cerebral, pero que este efecto se vuelve secundario a otros factores mientras el niño crece porque, por ejemplo, está expuesto por más tiempo a los efectos negativos de la enfermedad. Estos autores consideran que el cerebro en desarrollo puede ser más vulnerable a la pobre regulación glucémica y a las concentraciones variables de insulina, en comparación al cerebro adulto. Por esto es que en niños se han encontrado solo déficits leves, mientras que los efectos más severos se detectan más tarde en pacientes que también van experimentando los cambios de la edad en combinación con los efectos de la DM1 a largo plazo y sus comorbilidades (como la hipertensión, las complicaciones microvasculares, entre otras). Por tanto, ahora que los pacientes con DM1 viven más años, es conveniente evaluar la cognición y hacer estudios que nos permitan identificar si existen conductas que se puedan modificar para prevenir el deterioro cognitivo en adultos mayores (Musen *et al.*, 2018). Precisamente, la Figura 1 pretende representar algunos de los factores que pueden afectar durante la evolución de la enfermedad, los cuales tienen un efecto acumulativo y pueden propiciar la presencia de mayor cantidad de procesos cognitivos afectados y con mayor severidad.

Lo que sí queda claro es que la DM1 afecta el procesamiento cognitivo de los pacientes, aunque esto no se vea reflejado en el desempeño de pruebas o en la vida cotidiana. Lo interesante es que aún en la actualidad existen muchos médicos que desconocen esta información y, por tanto, la mayoría de los pacientes tampoco sabe algo al respecto. Cuando se diagnostica a alguien con la enfermedad, se le menciona lo importante que es el control glucémico y se le hace hincapié en que si no hay un adecuado control, aparecerán complicaciones en riñones, retina y nervios periféricos, pero nadie menciona que también podría haberlos en el cerebro. La evaluación neuropsicológica debería ser parte de los estudios de seguimiento de la salud de los pacientes.

En caso de ser necesario, la intervención específica de los déficits cognitivos que pueda presentar cada paciente, se debe atender por un neuropsicólogo. La intervención se lleva a cabo de igual manera que se

Figura 1. Representación esquemática del inicio y la evolución de la diabetes tipo 1, así como las variables que pueden influir negativamente en la cognición de los pacientes



Fuente: Elaboración propia.

tratan déficits cognitivos causados por cualquier otra patología, según la edad del paciente. Lo único que es importante resaltar es que es de suma importancia el control adecuado de la enfermedad para que la intervención sea eficaz. El objetivo principal de este capítulo es dar a conocer que hay sustento científico de que enfermedades metabólicas como la DM1 pueden tener un impacto negativo en el cerebro, para así promover el autocuidado de los pacientes. La intervención como tal es un tema muy extenso, especializado y que depende mucho de los procesos afectados, por lo que no pretendemos centrarnos en eso por el momento.

Aún quedan muchas preguntas por responder, pero mientras se continúa con la investigación de los efectos de la DM1 en la cognición, es importante promover el adecuado control glucémico de los pacientes, para tratar de minimizar el impacto lo más posible.

Referencias

- Allen, K. V., Pickering, M. J., Zammitt, N. N., Hartsuiker, R. J., Traxler, M. J., Frier, B. M. & Deary, I. J. (2015). Effects of acute hypoglycemia on working memory and language processing in adults with and without type 1 diabetes. *Diabetes Care*, 38, 1108-1115. <https://doi.org/10.2337/dc14-1657>
- American Diabetes Association. (2022). 2. Classification and Diagnosis of Diabetes: Standards of Medical Care in Diabetes-2022. *Diabetes Care*, 45(Supplement_1), S17-S38. <https://doi.org/10.2337/dc22-S002>
- Anderson, R. J., Freedland, K. E., Clouse, R. E. & Lustman, P. J. (2001). The prevalence of comorbid depression in adults with diabetes: a meta-analysis. *Diabetes Care*, 24, 1069-1078.
- Asvold, B. O., Sand, T., Hestad, K. & Bjorgaas, M. R. (2010). Cognitive function in type 1 diabetic adults with early exposure to severe hypoglycemia. A 16-year follow-up study. *Diabetes Care*, 33, 1945-1947. <https://doi.org/10.2337/dc10-0621>
- Alvarado-Rodríguez, F. J., Romo-Vázquez, R., Gallardo-Moreno, G. B., Vélez-Pérez, H. & González-Garrido, A. A. (2019). Type-1 diabetes

- shapes working memory processing strategies. *Neurophysiologie Clinique*, 49(5), 347-357. <https://doi.org/10.1016/j.neucli.2019.09.003>
- Atkinson, M. A., McGill, D. E., Dassau, E. & Laffel, L. (2020). Type 1 Diabetes Mellitus. En S. Melmed, R. J. Auchus, A. B. Goldfine, R. Koenig y C. J. Rosen (eds.), *Williams Textbook of Endocrinology* (14^a ed., pp. 1403-1437.e10). Elsevier.
- Aye, T., Mazaika, P. K., Mauras, N., Marzelli, M. J., Shen, H., Hershey, T., Cato, A., Winzimer, S. A., White, N. H., Tsalikian, E., Jo, B. & Reiss, A. L. (2019). Impact of early diabetic ketoacidosis on the developing brain. *Diabetes Care*, 42, 443-449. <https://doi.org/10.2337/dc18-1405>
- Bjorgaas, M., Sand, T. & Gimse, R. (1996). Quantitative EEG in Type 1 diabetic children with and without episodes of severe hypoglycemia: a controlled, blind study. *Acta Neurologica Scandinavica*, 93, 398-402. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0404.1996.tb00017.x>
- Bjorgaas, M., Sand, T., Vik, T. & Jorde R. (1998). Quantitative EEG during controlled hypoglycemia in diabetic and non-diabetic children. *Diabetic Medicine*, 15, 30-37. [https://doi.org/10.1002/\(SICI\)1096-9136\(199801\)15:1<30::AID-DIA526>3.0.CO;2-R](https://doi.org/10.1002/(SICI)1096-9136(199801)15:1<30::AID-DIA526>3.0.CO;2-R)
- Bluestone, J. A., Herold, K. & Eisenbarth, G. (2010). Genetics, pathogenesis and clinical interventions in type 1 diabetes. *Nature*, 464(7293), 1293-1300. <https://doi.org/10.1038/nature08933>
- Bolo, N. R., Musen, G., Jacobson, A. M., Weinger, K., McCartney, R. L., Flores, V., Renshaw, P. F. & Simonson, D. C. (2011). Brain Activation During Working Memory Is Altered in Patients With Type 1 Diabetes During Hypoglycemia. *Diabetes*, 60(12), 3256-3264. <https://doi.org/10.2337/db11-0506>
- Bolo, N. R., Musen, G., Simonson, D. C., Nickerson, L. D., Flores, V. L., Siracusa, T., Hager, B., Lyoo, I. K., Renshaw, P. F. & Jacobson, A. M. (2015). Functional connectivity of insula, basal ganglia, and prefrontal executive control networks during hypoglycemia in type 1 diabetes. *The Journal of Neuroscience*, 35(31), 11012-11023. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.0319-15.2015>
- Brands, A. M. A., Biessels, G. J., de Haan, E. H. F., Kappelle, L. J. & Kessels, R. P. C. (2005). The Effects of Type 1 Diabetes on Cognitive Performance. *Diabetes Care*, 28(3), 726-735. <https://doi.org/10.2337/diacare.28.3.726>

- Brands, A. M. A., Kessels, R. P. C., de Haan, E. H., Kappelle, L. J. & Biessels, G. J. (2004). Cerebral dysfunction in type 1 diabetes: effects of insulin, vascular risk factors and blood-glucose levels. *European Journal of Pharmacology*, 490(1-3), 159-168. <https://doi.org/10.1016/j.ejphar.2004.02.053>
- Brands, A. M. A., Kessels, R. P. C., Hoogma, R. P. L. M., Henselmans, J. M. L., van der Beek Boter, J. W., Kapelle, L. J., de Haan, E. H. F. & Biessels, G. J. (2006). Cognitive performance, psychological well-being, and brain magnetic resonance imaging in older patients with type 1 diabetes. *Diabetes* 55, 1800-1806. <https://doi.org/10.2337/dc18-1405>
- Brismar, T., Maurex, L., Cooray, G., Juntti-Berggren, L., Lindström, P., Ekberg, K., Adner, N. & Andersson, S. (2007). Predictors of cognitive impairment in type 1 diabetes. *Psychoneuroendocrinology*, 32(8-10), 1041-1051. <https://doi.org/10.1016/j.psyneuen.2007.08.002>
- Brownlee, M., Aiello, L. P., Sun, J. K., Cooper, M. E., Feldman, E. L., Plutzky, J. & Boulton, A. J. M. (2020). Complications of Diabetes Mellitus. En S. Melmed, R. J. Auchus, A. B. Goldfine, R. Koenig y C. J. Rosen (Eds.), *Williams Textbook of Endocrinology* (14^a ed., pp. 1438-1524.e23). Elsevier.
- Cato, M. A., Mauras, N., Ambrosino, J., Bondurant, A., Conrad, A. L., Kollman, C... Hershey, T. (2014). Cognitive functioning in young children with type 1 diabetes. *Journal of the International Neuropsychological Society*, 20, 238-247. <https://doi.org/10.1017/S1355617713001434>
- Cato, M. A., Mauras, N., Mazaika, P., Kollman, C., Cheng, P., Aye, T... Hershey, T. (2016). Longitudinal evaluation of cognitive functioning in young children with type 1 diabetes over 18 months. *Journal of the International Neuropsychological Society* 22, 293-302. <https://doi.org/10.1017/S1355617715001289>
- Chaytor, N. S., Barbosa-Leiker, C., Ryan, C. M., Germine, L. T., Hirsch, I. B. & Winstock, R. S. (2019). Clinically significant cognitive impairment in older adults with type 1 diabetes. *Journal of Diabetes and Its Complications* 33, 91-97. <https://doi.org/10.1016/j.jdiacomp.2018.04.003>
- Cooray, G. K., Hyllienmark, L. & Brismar, T. (2011). Decreased cortical connectivity and information flow in type 1 diabetes. *Clinical*

- Neurophysiology* 122, 1943-1950. <https://doi.org/10.1016/j.clinph.2011.03.007>
- Cryer, P. E. & Arbeláez, A. M. (2020). Hypoglycemia. En S. Melmed, R. J. Auchus, A. B. Goldfine, R. Koenig y C. J. Rosen (Eds.), *Williams Textbook of Endocrinology* (14^a ed., pp. 1525-1551.e6). Elsevier.
- Demuru, M., van Duinkerken, E., Fraschini, M., Marrosu, F., Snoek, F. J., Barkhof, F., Klein, M., Diamant, M. & Hillebrand, A. (2014). Changes in MEG resting-state networks are related to cognitive decline in type 1 diabetes mellitus patients. *NeuroImage: Clinical* 5, 69-76. <https://doi.org/10.1016/j.nicl.2014.06.001>. eCollection
- Dybjer, E., Dahl Aslan, A. K., Engström, G., Nilsson, E. D., Nägga, K., Nilsson, P. M. & Hassing, L. B. (2022). Type 1 diabetes, cognitive ability and incidence of cardiovascular disease and death over 60 years of follow-up time in men. *Diabetic Medicine*, 39(8), 1-11. <https://doi.org/10.1111/dme.14806>
- Embury, C. M., Wiesman, A. I., Proskovec, A. L., Heinrichs-Graham, E., McDermott, T. J., Lord, G. H., Brau, K. L., Drincic, A. T., Desouza, C. V. & Wilson, T. W. (2018). Altered Brain Dynamics in Patients With Type 1 Diabetes During Working Memory Processing. *Diabetes*, 67(6), 1140-1148. <https://doi.org/10.2337/db17-1382>
- Embury, C. M., Wiesman, A. I., McDermott, T. J., Proskovec, A. L., Heinrichs-Graham, E., Lord, G. H., Brau, K. L., Drincic, A. T., Desouza, C. V. & Wilson, T. W. (2018). The impact of type 1 diabetes on neural activity serving attention. *Human Brain Mapping*, 2018, 1-8. <https://doi.org/10.1002/hbm.24431>
- Ferguson, S. C., Blane, A., Perros, P., McCrimmon, R. J., Best, J. J. K., Wardlaw, J., Deary, I. J. & Frier, B. M. (2003). Cognitive ability and brain structure in type 1 diabetes. Relation microangiopathy and preceding severe hypoglycemia. *Diabetes*, 52, 149-156. <https://doi.org/10.2337/diabetes.52.1.149>
- 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. <https://doi.org/10.2337/diacare.28.6.1431>
- Foland-Ross, L. C., Buckingham, B., Mauras, N., Arbelaez, A. M., Tamborlane, W. V., Tsalikian, E., Cato, A., Tong, G., Englert, K., Mazaika, P. K. & Reiss, A. L. (2019). Executive task-based brain

- function in children with type 1 diabetes: An observational study. *PLoS Med* 16(12), e1002979. <https://doi.org/10.1371/journal.pmed.1002979>
- Gallardo-Moreno, G. B., González-Garrido, A. A., Gudayol-Ferré, E. & Guàrdia-Olmos, J. (2015). Type 1 Diabetes Modifies Brain Activation in Young Patients While Performing Visuospatial Working Memory Tasks. *Journal of Diabetes Research*, 2015, 1-9. <https://doi.org/10.1155/2015/703512>
- Gallardo-Moreno, G. B., González-Garrido, A. A., Villaseñor-Cabrera, T., Alvarado-Rodríguez, F. J., Ruiz-Stovel, V. D., Jiménez-Maldonado, M. E., Contreras-Piña, N. & Gómez-Velázquez, F. R. (2020). Sustained attention in schoolchildren with type-1 diabetes. A quantitative EEG study. *Clinical Neurophysiology: Official Journal of the International Federation of Clinical Neurophysiology*, 131(10), 2469-2478. <https://doi.org/10.1016/j.clinph.2020.07.013>
- Gaudieri, P. A., Chen, R., Greer, T. F. & Holmes, C. S. (2008). Cognitive Function in Children With Type 1 Diabetes. *Diabetes Care*, 31(9), 1892-1897. <https://doi.org/10.2337/dc07-2132>
- Gejl, M., Gjedde, A., Brock, B., Moller, A., van Duinkerken, E., Haahr, H.L., Hansen, C.T., Chu, P-L., Stender-Petersen, K.L., & Rungby, J. (2018). Effects of hypoglycaemia on working memory and regional blood flow in type 1 diabetes: a randomized, crossover trial. *Diabetologia*, 61, 551-561. <https://doi.org/10.1007/s00125-017-4502-1>
- Ghetti, S., Kppermann, N., Rewers, A., Myers, S. R., Schunk, J. E., Stoner, M. J... Glaser, N. S. (2020). Cognitive function following diabetic ketoacidosis in children with new-onset or previously diagnosed type 1 diabetes. *Diabetes Care*, 43, 2768-2775. <https://doi.org/10.2337/dc20-0187>
- 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(February), 173-181. <https://doi.org/10.1016/j.bbr.2019.02.008>
- Guàrdia-Olmos, J., Gudayol-Ferré, E., Gallardo-Moreno, G. B., Martínez-Ricart, M., Peró-Cebollero, M., & González-Garrido, A. A. (2018). Complex systems representing effective connectivity in

- patients with Type One diabetes mellitus. *PLoS ONE*, 13(11), 1-21. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0208247>
- Green, A., Hede, S. M., Patterson, C. C., Wild, S. H., Imperatore, G., Roglic, G. & Beran, D. (2021). Type 1 diabetes in 2017: global estimates of incident and prevalent cases in children and adults. *Diabetologia*, 64(12), 2741-2750. <https://doi.org/10.1007/s00125-021-05571-8>
- He, J., Ryder, A. G., Li, S., Liu, W. & Zhu, X. (2018). Glycemic extremes are related to cognitive dysfunction in children with type 1 diabetes: A meta-analysis. *Journal of Diabetes Investigation*, 9(6), 1342-1353. <https://doi.org/10.1111/jdi.12840>
- Hershey, T., Perantie, D. C., Warren, S. L., Zimmerman, E. C., Sadler, M., & White, N. H. (2005). Frequency and timing of severe hypoglycemia affects spatial memory in children with type 1 diabetes. *Diabetes Care*, 10, 2372-2377
- Hershey, T., Perantie, D. C., Wu, J., Weaver, P. M., Black, K. J. & White, N. H. (2010). Hippocampal volumes in youth with type 1 diabetes. *Diabetes*, 59, 236-241. <https://doi.org/10.2337/db09-1117>
- Hyllienbmark, L., Maltez, J., Dandenell, A., Ludvigsson, J. & Brismar, T. (2005). EEG abnormalities with and without relation to severe hypoglycaemia in adolescents with type 1 diabetes. *Diabetologia*, 48, 412-419. <https://doi.org/10.1007/s00125-004-1666-2>
- Kirchhoff, B. A., Jundt, D. K., Doty, T., & Hershey, T. (2016). A longitudinal investigation of cognitive function in children and adolescents with type 1 diabetes mellitus. *Pediatric Diabetes*, 18, 443-449. <https://doi.org/10.1111/pedi.12414>
- Kodl, C. T. & Seaquist, E. R. (2008). Cognitive Dysfunction and Diabetes Mellitus. *Endocrine Reviews*, 29(4), 494-511. <https://doi.org/10.1210/er.2007-0034>
- Li, W., Huang, E., & Gao, S. (2017). Type 1 diabetes mellitus and cognitive impairments: a systematic review. *Journal of Alzheimer's Disease*, 57, 29-36. <https://doi.org/10.3233/JAD-161250>
- Liu, J., Fan, W., Jia, Y., Su, X., Wu, W., Sun, X., Liu, J., Sun, W., Zhang, T., Gong, Q., Shi, H., Zhu, Q., & Wnag, J. (2020). Altered gray matter volume in patients with type 1 diabetes mellitus. *Frontiers in Endocrinology*, 11(45), 1-8. <https://doi.org/10.3389/fendo.2020.00045>

- Mauras, N., Buckingham, B., White, N. H., Tsalikian, E., Weinzimer, S. A., Jo, B., Cato, A., Fox, L. A., Aye, T., Arbelaez, A. M., Hershey, T., Tansey, M., Tamborlane, W., Foland-Ross, L. C., Shen, H., Englert, K., Mazaika, P., Marzelli, M. & Reiss, A. L. (2021). Impact of type 1 diabetes in the developing brain in children: A longitudinal study. *Diabetes Care*, *44*, 1-10. <https://doi.org/10.2337/dc20-2125>
- Mauras, N., Mazaika, P., Buckingham, B., Winzimer, S., White, N. H., Tsalikian, E., Hershey, T., Cato, A., Cheng, P., Kollman, C., Beck, R. W., Ruedy, K., Aye, T., Fox, L., Arbelaez, A. M., Wilson, D., Tansey, M., Tamborlane, W., Peng, D., Marzelli, M., Winer, K. K. & Reiss, A. L. (2015). Longitudinal assessment of neuroanatomical and cognitive differences in young children with type 1 diabetes: association with hyperglycemia. *Diabetes*, *64*, 1770-1770. <https://doi.org/10.2337/db14-1445>
- Mazaika, P. K., Marzelli, M., Tong, G., Foland-Ross, L. C., Buckingham, B. A., Aye, T. & Reiss, A. L. (2020). Functional near-infrared spectroscopy detects increased activation of the brain frontal-parietal network in youth with type 1 diabetes. *Pediatric Diabetes*, *21*, 515-523. <https://doi.org/10.1111/pedi.12992>
- McCrimmon, R. J., Ryan, C. M. & Frier, B. M. (2012). Diabetes and cognitive dysfunction. *The Lancet*, *379*(9833), 2291-2299. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(12\)60360-2](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(12)60360-2)
- McCrimmon, R. J. & Sherwin, R. S. (2010). Hypoglycemia in Type 1 Diabetes. *Diabetes*, *59*(10), 2333-2339. <https://doi.org/10.2337/db10-0103>
- 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*, 1749-1756. <https://doi.org/10.2337/dc17-1955>
- Naguib, J. M., Kulinskaya, E., Lomax, C. L. & Garralda, M. E. (2009). Neuro-cognitive performance in children with type 1 diabetes. A meta-analysis. *Journal of Pediatric Psychology*, *34*(3), 271-282. <https://doi.org/10.1093/jpepsy/jsn074>
- Northam, E. A., Anderson, P. J., Werther, G. A., Warne, G. L., Adler, R. G. & Andrewes, D. (1998). Neuropsychological Complications of IDDM in Children 2 Years After Disease Onset. *Diabetes Care*, *21*(3), 379-384. <https://doi.org/10.2337/diacare.21.3.379>

- Nunley, K. A., Rosano, C., Ryan, C. M., Jennings, J. R., Aizenstein, H. J., Zgibor, J. C., Costacou, T., Boudreau, R. M., Miller, R., Orchard, T. J. & Saxton, J. A. (2015). Clinically Relevant Cognitive Impairment in Middle-Aged Adults With Childhood-Onset Type 1 Diabetes. *Diabetes Care*, 38(9), 1768-1776. <https://doi.org/10.2337/dc15-0041>
- Parikh, L., Seo, D., Lacadie, C., Belfort-DeAguiar, R., Grposkreutz, D., Hamza, M., Dai, F., Scheinost, D., Sinha, R., Constable, R. T., Sherwin, R. & Hwang, J. J. (2020). Differential resting state connectivity responses to glycemic state in type 1 diabetes. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 105, 1-13. <https://doi.org/10.1210/clinem/dgz004>
- Perantie, D. C., Lim, A., Wu, J., Weaver, P., Warren, S. L., Sadler, M., & Hershey, T. (2008). Effects of prior hypoglycemia and hyperglycemia on cognition in children with type 1 diabetes mellitus. *Pediatric Diabetes*, 9(2), 87-95. <https://doi.org/10.1111/j.1399-5448.2007.00274.x>
- Rama Chandran, S., Jacob, P., & Choudhary, P. (2020). A systematic review of the effect of prior hypoglycaemia on cognitive function in type 1 diabetes. *Therapeutic Advances in Endocrinology and Metabolism*, 11(6), 1-18. <https://doi.org/10.1177/2042018820906017>
- Román, R., Garrido, V., Novoa, V., Mundaca, G., Pichuante, E., Rivera, A... Linares, J. (2017). Control metabólico y rendimiento escolar en niños con diabetes tipo 1. *Revista Chilena de Pediatría*, 88(5), 1001-1009. <https://doi.org/10.4067/S0370-41062017000500003>
- Ryan, C. M. (2006). Why is cognitive dysfunction associated with the development of diabetes early in life? The diathesis hypothesis. *Pediatric Diabetes*, 7(5), 289-297. <https://doi.org/10.1111/j.1399-5448.2006.00206.x>
- Ryan, C. M. (2008). Searching for the origin of brain dysfunction in diabetic children: Going back to the beginning. *Pediatric Diabetes*, 9(6), 527-530. <https://doi.org/10.1111/j.1399-5448.2008.00481.x>
- 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. <https://doi.org/10.1007/s00125-003-1128-2>

- Ryan, C. M., van Duinkerken, E. & Rosano, C. (2016). Neurocognitive consequences of diabetes. *American Psychologist*, 71(7), 563-576. <https://doi.org/10.1037/a0040455>
- Ryan, J. P., Aizenstein, H. J., Orchard, T. J., Ryan, C. M., Saxton, J. A., Fine, D. F., Nunley, K. A., & Rosano, C. (2015). Age of childhood onset in type 1 diabetes and functional brain connectivity in midlife. *Psychosomatic Medicine* 77(6), 622-630. <https://doi.org/10.1097/PSY.0000000000000206>
- Shalimova, A., Graff, B., Gąsecki, D., Wolf, J., Sabisz, A., Szurowska, E., Jodzio, K. & Narkiewicz, K. (2019). Cognitive Dysfunction in Type 1 Diabetes Mellitus. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 104(6), 2239-2249. <https://doi.org/10.1210/jc.2018-01315>
- 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. <https://doi.org/10.1177/0883073809341667>
- Szablewski, L. (2011). Glucose Homeostasis – Mechanism and Defects. En E. C. Rigobelo (Ed.) *Diabetes-Damages and Treatments* (pp. 227-256). IntechOpen. <https://doi.org/10.5772/22905>
- Tonoli, C., Heyman, E., Roelands, B., Pattyn, N., Buyse, L., Piacentini, M. F... Meeusen, R. (2014). Type 1 diabetes-associated cognitive decline: A meta-analysis and update of the current literature. *Journal of Diabetes*, 6, 499-513. <https://doi.org/10.1111/1753-0407.12193>
- Troncone, A., Cascella, C., Zanfardino, A., Chianese, A., Confetto, S., Giglio, M., Villano, P., Perrone, L. & Iafusco, D. (2017). Psychological outcomes of injection port therapy in children and adolescents with type 1 diabetes and their primary caregivers. *Acta Diabetologica*, 54(10), 975-978. <https://doi.org/10.1007/s00592-017-1014-x>
- Van Duinkerken, E. & Ryan, C. M. (2020). Diabetes mellitus in the young and the old: Effects on cognitive functioning across the life span. *Neurobiology of Disease*, 134, 104608. <https://doi.org/10.1016/j.nbd.2019.104608>
- Van Duinkerken, E., Steenwijk, M. D., Klein, M., Barkhof, F., Mograbi, D. C., Diamant, M., Snoek, F. J. & Ijzerman, R. G. (2018). Accelerated executive functions decline and gray matter structural changes in middle-aged type 1 diabetes mellitus patients with proliferative

- retinopathy. *Journal of Diabetes*, 10(11), 835-846. <https://doi.org/10.1111/1753-0407.12773>
- Vitvarová, T., Neumann, D., Simáková, R. & Kremláček, J. (2018). Neurophysiological evidence for a compensatory activity during a simple oddball task in adolescents with type 1 diabetes mellitus. *Journal of Diabetes Research*, 2018, 1-9. <https://doi.org/10.1155/2018/8105407>
- Wessels, A. M., Rombouts, S. A. R. B., Simsek, S., Kuijjer, J.P.A., Kostense, P.J., Barkhof, F., Scheltens, P., Snoek, F. J. & Heine, R. J. (2006). Microvascular disease in type 1 diabetes alters brain activation. A functional magnetic resonance imaging study. *Diabetes*, 55, 334-340. <https://doi.org/10.2337/diabetes.55.02.06.db05-0680>
- 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. <https://doi.org/10.1016/j.ejphar.2007.11.080>
- WorldHealthOrganization.(2016).*GlobalReportonDiabetes*.https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/204871/9789241565257_eng.pdf?sequence=1
- Xia, W., Chen, Y-C., Luo, Y., Zhang, D-F., Chen, H., Ma, J. & Yin, X. (2018). Decreased spontaneous brain activity and functional connectivity in type 1 diabetic patients without microvascular complications. *Cellular Physiology and Biochemistry*, 51, 2694-2703. <https://doi.org/10.1159/000495960>