

UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID

FACULTAD DE PSICOLOGÍA
Departamento de Psicobiología



**EVALUACIÓN NEUROPSICOLÓGICA Y
NEUROFISIOLÓGICA DE LA DIABETES
MELLITUS TIPO 1 EN LA INFANCIA.**

MEMORIA PARA OPTAR AL GRADO DE DOCTOR
PRESENTADA POR

María Luisa López Fernández

Bajo la dirección del doctor

José Antonio Portellano Pérez

Madrid, 2010

- **ISBN: 978-84-693-0665-9**

EVALUACIÓN NEUROPSICOLÓGICA Y NEUROFISIOLÓGICA DE LA DIABETES MELLITUS TIPO 1 EN LA INFANCIA



Autora: Maria Luisa López Fernández

Director: Dr. D. José Antonio Portellano Pérez
Profesor Titular del Departamento de Psicobiología
Facultad de Psicología de la Universidad Complutense de Madrid

Madrid 2008

Es una afección admirable, no muy común entre los hombres, siendo una consumición de la carne y miembros hacia la orina. La vida es corta, repugnante y dolorosa, la sed insaciable, la muerte inevitable.

Areteo de Capadocia. Siglo II D C

A todos los niños diabéticos.

Agradecimientos

Quiero hacer constar mi más sincero agradecimiento a las siguientes personas e instituciones, sin las cuales y sin su valiosa ayuda, hubiera sido imposible llevar a cabo esta investigación.

Primeramente mi agradecimiento más sincero al Dr. José Antonio Portellano Pérez, quien ha dirigido esta tesis doctoral, por su apoyo constante, su comprensión, su infinita paciencia y por todas sus valiosas aportaciones.

A la Dra. Rosario Martínez Arias catedrática del departamento de Metodología de las Ciencias del Comportamiento de la Facultad de Psicología de la Universidad Complutense de Madrid por su inestimable y totalmente altruista ayuda en la elaboración y comprobación de los resultados estadísticos de esta investigación.

Al Dr. José Luis Valencia Delfa, personal docente e investigador del Departamento de Estadística e Investigación Operativa III de la Escuela Universitaria de Estadística de la Universidad Complutense de Madrid, por su valiosa colaboración, totalmente desinteresada, en la elaboración de los resultados de los datos estadísticos de nuestra investigación.

A D^a Carmen Pilar Álvarez Santos analista del departamento de apoyo a la investigación del Servicio Informático de Apoyo a la Docencia e Investigación de la Universidad Complutense de Madrid por su asesoramiento desinteresado en todo lo referente al análisis estadístico de los datos.

Al Dr. José Maria Pérez Serrano, médico adjunto del Servicio Central de Neurofisiología Clínica del Hospital Clínico de San Carlos de Madrid por su valiosa ayuda en el registro de las pruebas neurofisiológicas.

Mi agradecimiento va dirigido también a todas las enfermeras y auxiliares de enfermería del Servicio Central de Neurofisiología Clínica del

Hospital Clínico de San Carlos de Madrid por su paciencia y ayuda en los registros de los potenciales evocados.

Igualmente mi agradecimiento va dirigido de una manera muy especial a mi amigo el Dr. Luis Clemente Millana Cuevas por su total apoyo e inestimable ayuda en la elaboración de esta tesis.

De infinita ayuda me ha resultado la paciencia y total colaboración de mi buen amigo Juan Antonio Aguado Maldonado.

Mi mayor agradecimiento a la Asociación de Diabéticos Españoles de Madrid que me puso en contacto con los niños diabéticos, auténticos protagonistas de este estudio.

Mi total y más sincero agradecimiento al equipo directivo y de profesores, así como a la asociación de padres, del colegio público Gonzalo Fernández de Córdoba de Madrid que pusieron a mi disposición, sin ningún tipo de traba, los niños que formaron el grupo comparativo de este estudio.

Por último, y no por ello significa que les tengo un menor agradecimiento a todos los niños diabéticos y a sus padres, ya que un estudio como este nunca se hubiera podido llevar a cabo sin su valiosa colaboración y paciencia para aguantar las horas que pasaron desarrollando las diferentes pruebas a las que fueron sometidos.

A todos y cada uno de ellos

MUCHAS GRACIAS

Madrid, 2008

INDICE

I INTRODUCCIÓN	23
1 Aspectos básicos de la diabetes	25
1.1 Generalidades	25
1.2 Tipos de diabetes	27
1.3 Epidemiología	31
1.4 Etiología	34
1.5 Tratamiento	36
1.6 Sistema inmunitario y diabetes	39
1.7 Aspectos psicológicos de la diabetes	42
1.7.1 Sistema endocrino y estrés	43
1.7.2 Afectación psicológica a través del ciclo vital	44
1.8 Psicopatología de la diabetes	47
2 Neuropsicología de la diabetes	53
2.1 Metabolismo y desarrollo cerebral en la diabetes	53
2.2 Funciones cognitivas y diabetes	57
2.2.1 Desarrollo intelectual	57
2.2.2 Funciones cognitivas	69
2.3 Asimetría cerebral y diabetes	81
3 Neurofisiología y neuroimagen funcional en la diabetes	83
3.1 Electroencefalografía	84
3.2 Potenciales evocados	87
3.2.1 Potenciales evocados visuales	91
3.2.2 Potenciales evocados auditivos	103
3.2.3 Potenciales evocados somatosensoriales	108
3.3 Neuroimagen funcional	114
4 Objetivos e hipótesis de trabajo	118
4.1 Objetivos	118
4.2 Hipótesis	119

II MATERIAL Y MÉTODO	121
1 Muestra	123
2 Instrumentos de medida	126
3 Procedimiento	138
4 Análisis estadístico	138
III RESULTADOS	143
IV DISCUSIÓN	183
V CONCLUSIONES	221
VI REFERENCIAS	225
VII ANEXO	283

ABREVIATURAS Y SIGLAS UTILIZADAS

- **AAD:** Asociación Americana de Diabetes.
- **ACTH:** Hormona adrenocorticotropina.
- **ADE:** Asociación de Diabéticos Españoles.
- **ADN:** Ácido desoxirribonucleico.
- **ARN:** Ácido ribonucleico.
- **BBC:** Bacilo de Colmett – Guerin.
- **CAM:** Comunidad Autónoma de Madrid.
- **CBCL:** Child Behaviour Checklist.
- **CI:** Cociente Intelectual.
- **CIM:** Cociente Intelectual Manipulativo.
- **CIT:** Cociente Intelectual Total.
- **CIV:** Cociente Intelectual Verbal.
- **DM:** Diabetes Mellitus.
- **DCCT:** Diabetes Control and Complications Trial.
- **DM:** Diabetes Mellitus.
- **DMG:** Diabetes Mellitus Gestacional.

- **DMID:** Diabetes Mellitus Insulino Dependiente.
- **DMNID:** Diabetes Mellitus No Insulino Dependiente.
- **ECG:** Electrocardiograma.
- **EEG:** Electroencefalograma.
- **EMG:** Electromiograma.
- **ENS:** Escuela nacional de salud.
- **GAD:** Anticuerpo anti descarboxilasa del ácido glutámico.
- **GH:** Hormona del crecimiento.
- **HbA_{1c}:** Hemoglobina Glicosilada.
- **HLA:** Antígenos Linfocitarios Humanos.
- **IAAS:** Anticuerpo antiinsulina.
- **ICA:** Célula anticuerpo de islote.
- **JAMA:** Journal American Medical Association.
- **NK:** Células autolíticas naturales (natural killer).
- **NPH:** Insulina Protamina Neutra Hagedorm.
- **OMS:** Organización Mundial de la Salud.
- **PE:** Potenciales Evocados.

- **PEA:** Potencial Evocado Auditivo.
- **PEC:** Potencial Evocado Cognitivo.
- **PES:** Potencial Evocado Somatosensorial.
- **PET:** Tomografía de Emisión de Positrones.
- **PEV:** Potencial Evocado Visual.
- **RM:** Resonancia Magnética.
- **SNA:** Sistema Nervioso Autónomo.
- **SNC:** Sistema Nervioso Central.
- **SNP:** Sistema Nervioso Periférico.
- **TSH:** Tirotropina.
- **UMA:** Unidad de Masa Atómica.

INDICE DE TABLAS

Tabla 1:	Clasificación de la Diabetes Mellitus según la O.M.S (pág. 28).
Tabla 2:	Características diferenciales entre DMID y DMNID (pág. 30).
Tabla 3:	Incidencia mundial de la diabetes Tipo 1 infantil (pág. 33).
Tabla 4:	Alteraciones cerebrales producidas por las hipoglucemias y por las hiperglucemias (pág. 80).
Tabla 5:	Distribución de los grupos (pág. 124).
Tabla 6:	Pruebas realizadas y funciones cognitivas de las mismas (pág. 135).
Tabla 7:	Variables de la investigación (pág. 140).
Tabla 8:	Estadísticos descriptivos del WISC-R verbal de los grupos estudiados (pág. 146).
Tabla 9:	Contrastes multivariados del WISC-R verbal de los grupos estudiados (pág. 148).
Tabla 10:	Pruebas de los efectos inter-sujetos del WISC-R verbal de los grupos estudiados (pág. 149).
Tabla 11:	Estadísticos descriptivos del WISC-R manipulativo de los grupos estudiados (pág. 151).
Tabla 12:	Contrastes multivariados del WISC-R manipulativo de los grupos estudiados (pág. 153).
Tabla 13:	Pruebas de los efectos inter.-sujeto del WISC-R manipulativo de los grupos estudiados (pág. 154).
Tabla 14:	Estadísticos descriptivos de los Potenciales Evocados Auditivos de los grupos estudiados (pág. 157).
Tabla 15:	Contrastes multivariados de los Potenciales Evocados Auditivos de los grupos estudiados (pág. 158).
Tabla 16:	Estadísticos descriptivos de las latencias de los Potenciales Evocados Visuales del ojo izquierdo de todos los grupos (pág. 159).

- Tabla 17:** Contrastes multivariados de las latencias de los Potenciales Evocados Visuales del ojo izquierdo de los grupos estudiados (pág.160).
- Tabla 18:** Pruebas de los efectos inter-sujeto de las latencias de los Potenciales Evocados Visuales del ojo izquierdo de los grupos estudiados (pág.161).
- Tabla 19:** Estadísticos descriptivos de las amplitudes de los Potenciales Evocados Visuales del ojo izquierdo de todos los grupos (pág. 163).
- Tabla 20:** Contrastes multivariados de las amplitudes de los Potenciales Evocados Visuales del ojo izquierdo de los grupos estudiados (pág. 165).
- Tabla 21:** Pruebas de los efectos inter-sujeto de las amplitudes de los Potenciales Evocados Visuales del ojo izquierdo de los grupos estudiados (pág. 166).
- Tabla 22:** Estadísticos descriptivos de las latencias de los Potenciales Evocados Visuales del ojo derecho de los grupos estudiados (pág. 167).
- Tabla 23:** Contrastes multivariados de las latencias de los Potenciales Evocados Visuales del ojo derecho de los grupos estudiados (pág. 168).
- Tabla 24:** Pruebas de los efectos inter-sujeto de las latencias de los Potenciales Evocados Visuales del ojo derecho de los grupos estudiados (pág. 169).
- Tabla 25:** Estadísticos descriptivos de las amplitudes de los Potenciales Evocados Visuales del ojo derecho de los grupos estudiados (pág. 170).
- Tabla 26:** Contrates multivariados de las amplitudes de los Potenciales Evocados Visuales del ojo derecho de los grupos estudiados (pág. 171).

- Tabla 27:** Pruebas de los efectos inter-sujeto de las amplitudes de los Potenciales Evocados Visuales del ojo derecho de los grupos estudiados (pág. 172).
- Tabla 28:** Estadísticos descriptivos de las variables de personalidad para los grupos estudiados (pág. 174).
- Tabla 29:** Contrastes multivariados de las variables de personalidad de los grupos estudiados (pág. 175).
- Tabla 30:** Estadísticos descriptivos de las variables de lectoescritura para todos los grupos estudiados (pág. 177).
- Tabla 31:** Contrastes multivariados de la prueba de lectoescritura de los grupos no diabético-diabético (pág. 179).
- Tabla 32:** Pruebas de los efectos inter-sujetos de la variable de lectoescritura de los grupos no diabético-diabético (pág. 180).
- Tabla 33:** Estadísticos descriptivos del Cuestionario de Lateralidad Usual para todos los grupos estudiados (pág.182).
- Tabla 34:** Medias corregidas después de eliminar los efectos de la edad del WISC-R verbal de los grupos estudiados (pág. 287).
- Tabla 35:** Medias corregidas después de eliminar los efectos de la edad del WISC-R manipulativo de los grupos estudiados (pág. 289).
- Tabla 36:** Estadísticos de grupo para la prueba de copia de una figura compleja de Rey de los grupos estudiados (pág. 290).
- Tabla 37:** Estadísticos de grupo del QNST y de las subescalas de dígitos y laberintos del WISC-R de los grupos estudiados (pág. 291).
- Tabla 38:** Estadísticos descriptivos de los Potenciales Evocados auditivos una vez corregidos los efectos de la edad de los grupos estudiados (pág. 295).
- Tabla 39:** Estadísticos descriptivos de las latencias de los Potenciales Evocados Visuales del ojo izquierdo una vez corregidos los efectos de la edad de los grupos estudiados (pág. 296).

- Tabla 40:** Estadísticos descriptivos de las amplitudes de los Potenciales Evocados Visuales del ojo izquierdo una vez corregidos los efectos de la edad de los grupos estudiados (pág. 297).
- Tabla 41:** Estadísticos descriptivos de las latencias de los Potenciales Evocados Visuales del ojo derecho una vez corregidos los efectos de la edad para todos los grupos (pág. 298).
- Tabla 42:** Estadísticos descriptivos de las amplitudes de los Potenciales Evocados Visuales del ojo derecho una vez corregidos los efectos de la edad de los grupos estudiados (pág. 299).
- Tabla 43:** Estimaciones para las diferentes variables de personalidad de los grupos estudiados (pág. 303).
- Tabla 44:** Estadísticos descriptivos de las variables de personalidad una vez corregidos los efectos de la edad para todos los grupos (pág. 304).
- Tabla 45:** Estadísticos descriptivos de las variables de lectura y escritura una vez corregidos los efectos de la edad para todos los grupos (pág. 307).
- Tabla 46:** Estimaciones del Cuestionario de Lateralidad Usual para los grupos estudiados (pág. 311).
- Tabla 47:** Contraste de Levene sobre la igualdad de la varianza error (pág. 311).
- Tabla 48:** Pruebas de los efectos inter-sujeto del Cuestionario de Lateralidad Usual (pág. 312).
- Tabla 49** Correlaciones Cuestionario de Lateralidad Usual - EPQ-J (pág. 313).
- Tabla 50:** Correlaciones Cuestionario de Lateralidad Usual - TALE (pág. 314).
- Tabla 51:** Correlaciones Cuestionario de Lateralidad Usual – Figura compleja de Rey (pág. 315).
- Tabla 52:** Correlaciones Cuestionario de Lateralidad Usual – QNST (pág. 315).
- Tabla 53:** Correlaciones Cuestionario de Lateralidad Usual – WISC-R verbal (pág. 316).

- Tabla 54:** Correlaciones Cuestionario de Lateralidad Usual – WISC-R manipulativo (pág. 317).
- Tabla 55:** Correlaciones Cuestionario de Lateralidad Usual – Potenciales Evocados Auditivos (pág. 318).
- Tabla 56:** Correlaciones Cuestionario de Lateralidad Usual – Latencias de los Potenciales Evocados Visuales ojo izquierdo (pág. 318).
- Tabla 57:** Correlaciones Cuestionario de Lateralidad Usual – Amplitudes de los Potenciales Evocados Visuales del ojo izquierdo (pág. 319).
- Tabla 58:** Correlaciones Cuestionario de Lateralidad Usual - Latencias de los Potenciales Evocados Visuales ojo derecho (pág. 319).
- Tabla 59:** Correlaciones Cuestionario de Lateralidad Usual – Amplitud de los Potenciales Evocados Visuales ojo derecho (pág. 320).

I. INTRODUCCIÓN

1. Aspectos básicos de la diabetes

1.1. Generalidades

La Diabetes Mellitus (DM) es una enfermedad autoinmune que puede producir complicaciones permanentes a lo largo de todo el proceso vital en diversos órganos, así como en el sistema nervioso. La primera descripción de esta patología se encuentra en el papiro de Ebers (1.550 a. de C.). En este documento, que se encuentra en la Universidad de Leipzig, aparecen descripciones y tratamientos de diversas enfermedades, entre las que se incluye la diabetes, que se describe como una enfermedad caracterizada por una abundante emisión de orina. En su anverso aparece un párrafo que fecha el papiro en el año 8 del reinado de Amenhotep I. Hacia el año 600 a. de C. en la India, se descubren comentarios sobre enfermos que tenían mucha sed, adelgazaban mucho, perdían fuerza y producían una orina que “atrae las hormigas por su sabor dulce” (Figuerola, 1990).

Figura 1: PAPIRO DE EBERS



La DM se define como un síndrome etiopatogénicamente heterogéneo caracterizado por una secreción anormal y deficitaria de insulina por las células β del páncreas, situadas en los islotes de Langerhans y cuya consecuencia inmediata es la tendencia a mantener niveles de glucosa en sangre

inapropiadamente elevados (Polaino y Gil, 1994). Sin insulina la glucosa se acumula en la orina y en el flujo sanguíneo produciendo glucosuria e hiperglucemia respectivamente. Los niveles de hiperglucemia e hipoglucemia extremos pueden llevar a la pérdida de conciencia, al coma y en última instancia a la muerte. Sin embargo, con un tratamiento continuo de insulina se consigue que las personas diabéticas lleven una vida prácticamente normal.

Como consecuencia de este déficit en la secreción de insulina, la diabetes cursa con una sintomatología característica, que se produce como resultado del exceso de glucosa en sangre que tiene que eliminarse disuelta en grandes cantidades de agua, lo que origina el primer síntoma de la diabetes la *poliuria*. Esta gran pérdida de líquido tiene que ser compensada bebiendo grandes cantidades de agua, *polidipsia*. La pérdida de esta gran cantidad de glucosa a través de la orina origina una falta de energía celular que produce *polifagia*. A su vez, la falta de un uso óptimo de la glucosa da lugar a una producción menor de la energía necesaria para un adecuado funcionamiento del organismo, lo que produce una gran sensación de *cansancio o astenia*. Para compensar esta falta de energía el organismo quema las proteínas y las grasas acumuladas, lo que da lugar a un *adelgazamiento* (López, 1984).

El deficiente control metabólico de la enfermedad puede producir complicaciones a corto y a largo plazo. Las complicaciones a *corto plazo* son: hipoglucemia e hiperglucemia, Las complicaciones a *largo plazo* son las manifestaciones patológicas que aparecen en distintos órganos o aparatos del organismo como consecuencia de la diabetes. Estas complicaciones son de dos tipos: angiopatías y neuropatías. Las *angiopatías* se clasifican en función de los vasos afectados en: retinopatías, nefropatías y arterioesclerosis. Las *neuropatías* afectan al sistema nervioso. Los pacientes con una larga evolución de la enfermedad y, particularmente aquellos con una historia de hiperglucemia crónica, tienen un alto riesgo de padecer algún tipo de enfermedad vascular, incluida la arteriosclerosis cerebrovascular. (Mooradian, et al. 1988).

Varios estudios han demostrado que la pubertad es un factor de riesgo para las complicaciones físicas de la diabetes debido al incremento de la

resistencia a la insulina, que normalmente se asocia con el cambio hormonal, gonadal y adrenal propio de la pubertad (Caprio et al. 1989; Bloch et al. 1987). Consistente con esta posibilidad fue el hallazgo de que las complicaciones más severas correlacionaban solamente con la duración de la diabetes de inicio en la pubertad y no con la duración total de la diabetes (Kostraba et al. 1989; Krolewski, et al. 1995).

1.2 Tipos de diabetes

El concepto de DM no solamente se refiere a un único cuadro clínico, sino que bajo esta denominación se encuentran varias formas clínicas bien diferenciadas. A pesar de la heterogeneidad que presenta esta patología, parece estar clara una primera clasificación que hace referencia a su dependencia o no de la insulina en:

1. Diabetes Mellitus Insulino-dependiente (DMID) o Tipo 1: es imprescindible la insulina para su tratamiento.
2. Diabetes Mellitus no Insulino-dependiente (DMNID) o Tipo 2: no precisa de la insulina para su control.

Esta clasificación, realizada por la Asociación Americana de Diabetes (AAD), también aparece en el trabajo de Kuzuya y Matsuda realizado en 1997. En esta investigación los autores exponen también la clasificación hecha por la Organización Mundial de la Salud (O.M.S) en 1995 (ver Tabla 1).

Tabla 1: CLASIFICACIÓN DE LA DIABETES MELLITUS SEGÚN LA O.M.S

A) MODALIDADES CLÍNICAS

- Diabetes Mellitus (DM):
 - Diabetes Mellitus Insulinodependiente (DMID).
 - Diabetes Mellitus no Insulinodependiente (DMNID).
 - Diabetes Mellitus relacionada con la malnutrición.
 - Diabetes asociadas a ciertas condiciones y síndromes:
 - . Enfermedades pancreáticas.
 - . Endocrinopatías.
 - . Drogas o agentes químicos.
 - . Anormalidades de la insulina o de sus receptores.
 - . Síndromes genéticos.
 - . Miscelánea.
- Intolerancia glucídica:
 - No obeso.
 - Obeso.
 - Asociada a ciertas condiciones y síndromes.
- Diabetes Mellitus Gestacional (DMG).

B) MODALIDADES DE RIESGO ESTADÍSTICO

- Anormalidad previa de la tolerancia a la glucosa.
- Anormalidad potencial de la tolerancia a la glucosa.

Tomado de Gil y Vilchez, 1993

La diabetes gestacional (DG) es aquella que se manifiesta por un aumento de la glucemia coincidente con el embarazo. Esta patología puede aparecer en mujeres gestantes a partir del segundo o tercer mes de embarazo. Aunque generalmente suele desaparecer tras el parto, tiene importancia al poder estar relacionada con la fertilidad y por lo que puede significar como factor de riesgo para una tendencia de la madre a padecer diabetes una vez finalizada la gestación.

En la clasificación hecha por el *National Diabetes Data Group* y por la OMS en 1980, los términos de diabetes Tipo 1 y Tipo 2 se han utilizado como sinónimos de Diabetes Mellitus Insulinodependiente y de Diabetes Mellitus no insulinodependiente respectivamente. De todas las clasificaciones realizadas la más utilizada es la establecida por la Asociación Americana de Diabetes (AAD). Las características diferenciales entre la DMID y la DMNID quedan reflejadas en la tabla 2.

Tabla 2: CARACTERISTICAS DIFERENCIALES ENTRE DMID Y DMNID

	DMID	DMNID
Sexo	V =M	M >V
Edad de diagnóstico	< 30 años	> 40 años
Aparición	Brusca	Solapada
Estado nutricional	Catabólico	Obeso (80%)
Periodo de remisión	A veces ocurre	Raro
Coincidencia en gemelos homocigóticos	40 – 50%	90%
Genética	Asociada al antígeno HLA	Polimorfismo
Anticuerpos	50% - 70%	< 10%
Insulinitis inicial	50% - 70%	
Niveles de insulina	Disminuidos	Variables
Propensión a la cetosis	Si	No
Control de la diabetes	Difícil	Variable
Tratamiento dietético	Esencial	Si
Tratamiento insulínico	Imprescindible	No requerido habitualmente
Tratamiento con antidiabéticos orales	Ineficaz	Si
Complicaciones vasculares y neurológicas	Muy frecuentes	Frecuentes

Adaptado de Gil y Vilchez, 1993

1.3 Epidemiología

La DM infanto-juvenil es uno de los síndromes metabólicos más frecuentes entre los niños y los jóvenes. Según datos del Ministerio de Sanidad y Consumo (1991) cinco de cada 1000 niños de 1 a 4 años y dos de cada 1000 niños entre 5 y 14 años padecen diabetes, apareciendo cada año 667 nuevos casos (Belendez et al., 1999). La diabetes Tipo 2 es más frecuente que la diabetes Tipo 1 aunque, por aparecer esta última en edades más tempranas y con un comienzo más brusco y rápido tiene, como consecuencia, un diagnóstico mucho más claro.

La diabetes es una enfermedad que afecta a un elevado número de personas en todo el mundo, estimándose que en 1994 la padecían 110 millones de personas; en el año 2000 la cifra alcanzaba cerca de 180 millones y para el año 2010 se calcula que habrá 250 millones (Soria, 2002). En la actualidad, en España hay aproximadamente 2.500.000 diabéticos. Por edades, la incidencia máxima corresponde al grupo comprendido entre los 10 y los 14 años de edad y la mínima aparece entre las edades que oscilan entre los 0 a los 4 años (Polaino y Gil, 1994; Barrio et al. 2000). Según el *Journal American Medical Association*, la incidencia de la diabetes continúa aumentando aproximadamente en un 6% en todo el mundo (JAMA 2006). Este dato indica claramente que la diabetes puede llegar a alcanzar niveles de epidemia en un futuro no muy lejano.

La DMID en Norteamérica afecta a 1 de cada 600 niños menores de doce años y en Europa la padecen entre el 4% y el 5% de la población general. La incidencia, varía considerablemente según la región geográfica que se estudie, siendo mucho más alta en países del norte de Europa (especialmente Finlandia) donde uno de cada 250 niños padece diabetes (Reitnauer, et al. 1982).

En España los datos epidemiológicos muestran que en la década de los 70 del pasado siglo se estimó que había entre un 2,4% y un 4,6% de población con diabetes conocida y un 7,8% con diabetes sin diagnosticar. En los años 90 la diabetes conocida era de un 3,1%, y la diabetes desconocida suponía el 2,4% de la población general. Del total, los hombres alcanzaban el 7,1% y las mujeres el 9,4%. Por edades del 13% al 14% corresponde a personas entre los 54 y los 65 años, mientras que el 47% correspondía a sujetos entre 25 y 34 años (Polaino y Gil, 1990).

En varios estudios realizados por los mismos autores se obtuvieron resultados similares, ya que la prevalencia de la diabetes diagnosticada era del 3,1% y de la no diagnosticada del 2,42%, existiendo un predominio femenino (9,4%) sobre el masculino (7,1%). También era mayor la incidencia de diabetes en los grupos de edad más avanzada (47% entre los 54 a los 65 años) que en los de menor edad (13% - 14% entre los de 25 a 34 años) (Polaino y Gil, 1990, 1994). En la Comunidad Autónoma de Madrid (CAM) la incidencia es de 11,3 por cada 100.000 habitantes/año (Serrano Ríos, et al., 1990).

En un estudio realizado por la CAM se vio una incidencia media anual del 14,3 por 100.000 en niños menores de 15 años. Diferenciando por género la tasa media anual por cada 100.000 habitantes era de 15,9 en varones y de 12,7 en mujeres. En 1.995 la prevalencia de diabéticos en la CAM era del 3,2%, de los cuales el 0,8% eran insulín dependientes, el 1,1% recibían tratamiento con antidiabéticos orales y un 1,3% con dieta antidiabética exclusivamente. En otro estudio realizado en 1998 por la CAM para estimar la prevalencia de la DM se ha calculado que existen alrededor de 160.000 personas diagnosticadas de diabetes. Este resultado es coherente con las estimaciones de la Encuesta Nacional de Salud (ENS) que estimó en un 3,1% el porcentaje de diabéticos mayores de 18 años. En la tabla 3 se presenta la incidencia mundial de la diabetes.

Tabla 3: INCIDENCIA MUNDIAL DE LA DIABETES TIPO 1 INFANTIL

	Niños (años)			Niñas (años)			Conjunta (años)		
PAIS	0 - 4	5 – 9	10-14	0 – 4	5 –9	10-14	0 – 4	5 – 9	10-14
ALEMANIA	6,7	10,5	15,8	7,6	11,6	13,5	7,1	11,1	14,7
ARGENTINA	2,4	2,1	20,6	2	10,7	4,3	2,2	6,3	12,5
AUSTRALIA	8,1	12,	18,9	10,1	16,8	20,8	9,1	14,5	19,8
AUSTRIA	5,9	11,	12,1	4,7	9,8	13,3	5,3	10,6	12,7
BÉLGICA	6,3	10,2	15,3	6,6	12,9	19,1	6,4	11,5	17,2
BRASIL	4,1	6,9	9,8	5,6	8,5	13	4,8	7,7	11,4
CHILE	1,5	3,1	4,1	1,4	1,3	5,0	1,5	2,2	4,6
COLOMBIA	3	3,9	7,3	2	2,8	3,9	2,5	3,3	5,6
CUBA	1,1	2,9	3,5	1,9	3,8	4,5	1,5	3,3	4
DINAMARCA	8,6	16,5	24,2	6,4	14,9	22,2	7,5	15,7	23,3
ESPAÑA	5,6	12,8	18,9	5	13,5	19,2	5,3	13,1	19
EEUU	7,1	14,1	22,5	7,2	15,5	22,4	7,1	14,8	22,5
FINLANDIA	28,5	40,6	41,8	30,7	40,3	37,1	29,6	40,5	39,6
FRANCIA	4,6	9,9	11,6	4,8	8,7	11,4	4,7	9,3	11,5
GRECIA	6,6	8,3	15,7	7	9,6	10,8	6,8	8,9	13,3
HOLANDA	9,3	12,3	17,1	9,7	15	14,8	9,5	13,6	15,9
ISRAEL	2,4	5,6	8,4	2,5	7,8	9,5	2,5	6,7	8,9
LUXEMBURGO	9,5	10,4	18	8,3	11	11,3	8,9	10,7	14,7
MÉXICO	-	-	-	-	-	-	0,5	2	2,1
NORUEGA	14,3	23	29,8	10,9	20,9	28,6	12,3	22	29,2
PARAGUAY	0,7	0,6	1,8	0,5	1	0,8	0,6	0,8	1,3
PERÚ	0,1	0	0,4	0,4	0,7	0,6	0,3	0,4	0,5
PORTUGAL	7,7	13,3	16,5	7,8	19,3	17,1	7,7	16,2	16,8
PUERTO RICO	12,1	16,6	19,8	9,8	21,9	24,2	11	19,2	22
R. DOMINICANA	0	8,2	13,5	0	0	14,6	0	4	14,1
SUECIA	19,6	28,9	35,7	17,4	31,8	31,5	18,5	30,3	33,7
URUGUAY	0	3,6	21,2	2	14,8	7,9	1	9,1	14,7
VENEZUELA	0,1	0,2	0	0,1	0,2	0,2	0,1	0,2	0,1

Fuente: Diabetes Mondiale (DiaMond), 2000

En el día mundial de la diabetes del año 2003 se presentaron relevantes datos epidemiológicos relativos a la diabetes (Diario médico 14 – 11 – 2003):

- Actualmente hay más de 190 millones de diabéticos en el mundo. La diabetes tipo 1 representa aproximadamente entre un 5% y un 10% de todos los casos, mientras que la de tipo 2 representa aproximadamente entre un 90% y un 95%.
- La cifra se incrementará hasta los 330 millones en el 2025. En dicho año la cifra habrá aumentado en un 20% en Europa, un 50% en América del Norte y un 25% en América Central y en América del Sur. Esta cifra se duplicará en África, en el Mediterráneo Oriental, en Oriente Medio y en el Sudeste asiático.

La incidencia de la diabetes Tipo 1 es de 10 a 12 casos nuevos por cada 100.000 habitantes. De ellos aproximadamente 9 tienen menos de 15 años. Para los menores de 14 años esta incidencia es del 0,092%, mientras que la incidencia de la diabetes Tipo 2 es de 60 a 150 casos nuevos por 100.000 habitantes (Martín et al. 2005).

1.4 Etiología

La etiología de la diabetes depende de diversos factores: genéticos, autoinmunitarios, víricos, infecciosos, étnicos, sexuales y ambientales.

La DM es un trastorno que presenta aspectos clínicos y genéticos complejos. En la especie humana el gen de la insulina está localizado en el brazo corto del cromosoma 11. Este gen se expresa exclusivamente en las células β de los islotes de Langerhans del páncreas. Hay un intensificador denominado *enhancer* que está localizado en el extremo 5 del gen y repeticiones en tándem en un número variable que están localizadas en zonas más lejanas. Para que la insulina pueda iniciar su efecto fisiológico necesita

unirse a un receptor de insulina que funciona como un enzima y fosforiliza las tiroxinas de las proteínas blanco. Esta es la señal intracelular para el proceso metabólico inducido por la insulina.

La mayoría de los casos de la diabetes Tipo 1 están causados por factores exógenos, como pueden ser infecciones víricas en un entorno de susceptibilidad genética. La diabetes Tipo 2 se debe principalmente a factores genéticos. A excepción de una forma de diabetes autosómica dominante que se desencadena en adultos jóvenes, la diabetes no es un trastorno monogénico. Los gemelos monozigóticos concuerdan en un 40% – 50% de los casos en la diabetes Tipo 2 y en la tipo 1 coinciden en aproximadamente un 25%. El riesgo de padecer diabetes es menor del 10% para la diabetes Tipo 1 en los parientes de primer grado (2,7% según la relación familiar y la edad de aparición de la enfermedad). La susceptibilidad genética para la diabetes Tipo 1 está influenciada por algunos alelos de los genes del Complejo Mayor de Histocompatibilidad de clase 1. El hallazgo de una persona con alelos DR3 y DR4 y especialmente en heterocigóticos DR3/DR4 estaría asociado con la susceptibilidad para padecer diabetes Tipo 1, en contra a la presencia del alelo DR2 que confiere una resistencia relativa a la diabetes (Passarge, 2001).

Los factores víricos e infecciosos se pueden explicar de dos maneras: por la posibilidad de una infección citolítica de las células β del páncreas por el virus de la encefalomiocarditis, el virus Mega Virus y el virus Coxackie B4, y el retrovirus tipo I que induciría las alteraciones autoinmunes que originarían la diabetes.

El riesgo de padecer diabetes aumenta en las personas de raza negra, de mayor edad, en los hombres, con la obesidad, con el hecho de no realizar ejercicio físico, con un nivel socioeconómico alto y en ambientes urbanos (Murillo, 1999).

1.5 Tratamiento

El tratamiento de la diabetes persigue tres objetivos principales:

1. Obtener una adecuada compensación metabólica.
2. Disfrutar de una sensación subjetiva de bienestar físico y psíquico.
3. Evitar o retrasar la aparición de las complicaciones a largo plazo de la diabetes.

Para poder lograr estos tres objetivos el tratamiento de la diabetes descansa en tres pilares fundamentales: dieta, medicación y actividad física.

A través de la *dieta* se ingieren los nutrientes necesarios para obtener una adecuada alimentación, pero si se hace de una manera inapropiada, en las personas diabéticas se pueden producir estados de descompensación metabólica. La dieta del diabético debe contener todos los elementos necesarios para una nutrición rica, variada y equilibrada. A cada persona diabética hay que adaptarle una dieta según el tipo de diabetes que padezca, su constitución física y el consumo energético que tenga diariamente.

El tratamiento *farmacológico* de la DM puede ser de dos tipos: insulinoterapia y antidiabéticos orales. La *insulinoterapia* es el único tratamiento para la DMID o Tipo 1. Su principal forma de administración es mediante diarias y múltiples inyecciones subcutáneas. Hay investigaciones que ponen de relieve su administración inhalada (Hirato et al. 1978; Gordon et al.1986.; el periódico de la farmacia 2006; Fuso et al. 2007; Emea scientific 2007; McMahon y Arky, 2007). La administración también puede realizarse mediante una bomba de infusión de insulina (Fanelli et al.; 2004).

Se ha demostrado que la terapia intensiva de insulina, (tres o más inyecciones diarias) para tratar la diabetes retrasa el comienzo de las posibles complicaciones e incluso pueden llegar a evitarse. Ante esta hipótesis el

Diabetes Control and Complications Trial Research (DCCTR), examinó en 1994 si los efectos de este tipo de tratamiento también son efectivos en pacientes jóvenes. Para realizar esta investigación estudiaron un grupo de adolescentes con diabetes mellitus insulino-dependiente sin retinopatía y otro grupo de adolescentes con retinopatía. A todos se les adjudicó al azar uno de estos dos tipos de tratamiento: una terapia intensiva con una bomba de infusión de insulina o al menos tres inyecciones diarias de insulina y frecuentes monitorizaciones al día de la glucemia, o una terapia convencional con una o dos inyecciones diarias de insulina y una monitorización al día de la glucosa sanguínea. Los resultados obtenidos mostraron que en el grupo sin retinopatía la terapia intensiva disminuyó el riesgo de padecer retinopatía en un 53% en comparación con el grupo tratado con terapia convencional cuyo porcentaje era menor. Por otro lado, en el grupo con retinopatía la terapia intensiva disminuyó su progresión en un 70% y la microalbuminuria en un 55%.

Se ha observado que la terapia intensiva aumenta el número de hipoglucemias. A su vez el reconocimiento de los síntomas de la hipoglucemia disminuye cuando se relaciona con el control metabólico. El 50% de los pacientes diabéticos tipo 1 padecen episodios de hipoglucemia. El reconocer estos síntomas se asocia con el número de los episodios de hipoglucemia severa padecidos, ya que su sintomatología puede pasar desapercibida o ser advertidos cada vez con mayor dificultad. El mayor peligro de una hipoglucemia es que sea asintomática o que la persona que la padece sea incapaz de reconocer sus síntomas (Gomis y Esmatjes, 2004).

La ingesta de *antidiabéticos o hipoglucemiantes orales*, es la forma de tratamiento más utilizado para controlar la DMNID o tipo 2. Estas sustancias se dividen en dos tipos según el efecto que tengan sobre el organismo: Sulfanilureas y Biguanidas (Figuerola, 1990). Otros tipos de antidiabéticos orales son: Inhibidores de la alfa-glucosidasa Fenfluramina y Dexfenfluramina (Gil y Vilchez, 1993).

La práctica de *ejercicio físico* es fundamental para un buen control de la diabetes. Una actividad física adecuada ayuda a obtener unos buenos niveles de glucemia. El ejercicio físico también interviene de una manera fundamental en el control de la glucosa ya que al poco tiempo de comenzar a practicarlo la reserva de glucógeno hepático se transforma en glucosa que a su vez pasa a la sangre para mantener los niveles de glucemia.

La utilización de las células madre es una puerta abierta a la esperanza para la curación de esta patología. Pese a ello, todavía hay planteados algunos problemas al respecto debidos a la controversia, que en la actualidad, hay planteada con su uso. Las células madre son células, en un principio multipotentes, que mediante bioingeniería se convierten en células capaces de llevar a cabo cualquier tipo de función. Este tipo de células proceden sobre todo de embriones humanos, en un principio destinados a la fecundación in vitro y que por diversos motivos no se han utilizado para este fin. También se pueden obtener a partir de varios tejidos y/o estructuras del organismo como: cordón umbilical, placenta, líquido amniótico, piel, médula ósea, etc (Soria, 2002).

La alternativa a las células madre es el trasplante de islotes pancreáticos. Esta técnica presenta una serie de problemas tales como la necesidad de precisar el páncreas de dos o tres donantes para poder obtener la masa celular necesaria para un solo paciente; o que la persona rechace el trasplante, lo que conlleva que, para poder evitarlo, tenga que tomar un fármaco inmunosupresor de por vida. En 2003 se realizó de modo exitoso el primer trasplante de islotes pancreáticos en España (El mundo 2003). El trasplante de islotes pancreáticos es útil cuando aún no hay fallo renal, ya que detiene e incluso puede prevenir las complicaciones a largo plazo de la diabetes. Es un procedimiento quirúrgico sencillo y poco agresivo. Pese a todo, presenta algunos problemas como el riesgo de infecciones a consecuencia de la inmunosupresión y el necesitar varios órganos para obtener la cantidad de islotes necesaria, como se ha comentado anteriormente.

En 2005 Martín et al. expusieron un enfoque desde el punto de vista de la diabetología pediátrica en el que presentaban la teoría de Shapiro et al. (2000) en la que se mostraba que la terapia inmunosupresora sin glucocorticoides, combinada con un número suficiente de islotes frescos libres de xenoproteínas mantiene a los pacientes sin necesidad de insulina exógena y con un buen control metabólico durante un periodo de tiempo superior a un año. Estos autores también hacen mención a los dos inconvenientes que presentan estas terapias: la necesidad de emplear una terapia inmunosupresora continúa y el ser necesarios de uno a dos donantes para cada persona diabética frente lo expuesto en el periódico El mundo en 2003.

Esto hace mirar a la terapia celular como una posible solución a esta patología. Su objetivo es obtener un sustituto biológico que pueda retrasar, mantener o mejorar la función de los tejidos dañados por la hiperglucemia crónica. El futuro parece esperanzador ya que aunque los estudios con células embrionarias humanas están en sus primeros pasos, lo aprendido con los modelos animales hace presuponer que los estudios con humanos irán a buen ritmo (Martín et al. 2005).

1.6 Sistema inmunitario y diabetes

En la diabetes influyen factores genéticos e inmunológicos aunque no se sabe exactamente como influyen estas circunstancias y cual es el papel que cada una de ellas tiene en la aparición de la enfermedad. La etiología autoinmunitaria de la diabetes ya se postuló a comienzo de los años 60 ante el hecho de que se encontraron infiltraciones linfocitarias en los islotes de Langerhans de pacientes muertos de diabetes juvenil de corta evolución (Figuerola, 1990).

El estudio de la relación entre el sistema inmunitario y diabetes es importante ya que en pacientes con DMID se han encontrado antígenos de superficie de las células pancreáticas. También se han encontrado anticuerpos en el suero de estos pacientes, aunque no se sabe que es lo que origina su producción. Se sospecha que son virus los que producen esta enfermedad que muchos consideran como autoinmunitaria. Bajo el punto de vista inmunitario existen determinados factores de riesgo para la aparición de la diabetes: presencia de antígenos linfocitarios humanos (HLA) y ciertas combinaciones codificadas en el cromosoma 6 (Hansen et al., 1986).

Otro hallazgo de interés encontrado en la sangre de los diabéticos es la presencia de células anticuerpo de islote (ICA) que al fijarse a las células β pancreáticas son las que, con mayor probabilidad, originan su destrucción dando lugar a la aparición de la diabetes (Figuerola1990). Rabinowe et al comprobaron que los diferentes subtipos de antígeno HLA (haplotipo, complotipo y linfocito) y de ICA que contienen anticuerpos citotóxicos específicos de las células β no sirven para diferenciar la diabetes Tipo I de los otros tipos de diabetes existentes (Rabinowe y Eisenbarth, 1987).

Palmer et al. (1986) y Vandenbursche et al. (1986) han comprobado que con los anticuerpos anti-insulina ocurre algo parecido ya que se han encontrado en un 16% de los pacientes recién diagnosticados antes de que empezaran el tratamiento con insulina. Los autores plantean que puede tratarse de un nuevo marcador de autoinmunidad de las células β del páncreas.

Los estudios realizados con gemelos idénticos en los que se ha encontrado un alto grado de concordancia respecto a la diabetes (50% de probabilidad de padecer diabetes si el otro gemelo la padece) hacen pensar en una estrecha relación entre diabetes y aspectos inmunológicos (Fava et al. 1997).

Se comprobó que la aparición en plasma del antígeno HLA-DR3 denota un elevado riesgo para la aparición de la DMID (Champsaur, et al. 1982). Según Eisenbarth, (1986) la DM Tipo 1 se desarrolla en seis etapas: susceptibilidad genética, desencadenante, inmunidad activa, pérdida progresiva de glucosa, estimulación de la secreción de insulina y diabetes manifiesta. Greenbaum et al. (1999) comprobaron que la presencia de anticuerpos GAD estaba fuertemente asociada con el desarrollo de la diabetes y que la presencia de anticuerpos anti-insulina (IAAs) no influye en el riesgo de padecer diabetes entre personas que además tenían ICA o anticuerpos GAD por lo que llegaron a la conclusión de que el riesgo de predicción de la diabetes depende del tipo y del número de anticuerpos presentes.

Odawara et al. en 1995 comprobaron que la presencia de disfunción cerebral en los diabéticos, además de deberse al control glucémico, puede deberse también a anomalías mitocondriales que no son consecuencia de la calidad del control de la diabetes. La mutación A-G en el nucleótido 3234 del gen mitocondrial se ha descrito como consecuencia de la diabetes. Esta mutación existe en un 1% de las personas con DMID siendo la mutación genética más común que se ha encontrado en la diabetes. Estos autores observaron que, aunque las células T parecen ser un componente crítico de este proceso autoinmune, los anticuerpos específicos de los antígenos de los islotes de Langerhans se pueden detectar en el suero de las personas prediabéticas.

La caracterización de los autoantígenos está seguida de la detección de los anticuerpos de estas moléculas. Aunque una respuesta inmunológica de estos anticuerpos es una parte natural del desarrollo de la enfermedad, varias de estas moléculas, cuando se administran apropiadamente, pueden prevenir, o al menos retrasar, el comienzo de la diabetes (Simone, et al. 1999). Gepts en los años 60 examinó el páncreas de un niño que había muerto a consecuencia de la diabetes. En este estudio descubre que los islotes de Langerhans estaban invadidos por linfocitos. Esto manifiesta la existencia de una actividad autoinmunitaria. Años más tarde Bottazzo determinó que la sangre de

diabéticos Tipo 1 reaccionaba frente a los islotes de Langerhans. Esta reacción no la presentaban las personas no diabéticas (Abner, 2007).

Actualmente se conocen tres autoanticuerpos pancreáticos en las personas con un diagnóstico reciente de la enfermedad: la propia insulina, la enzima ácido glutámico descarboxilasa (GAD) y la proteína antígeno 2 de los islotes (IA-2). Estos tres auto anticuerpos aparecen mucho antes (se habla de 10 años e incluso más) de que se manifiesten los primeros síntomas de la enfermedad (Abner, 2002, 2007).

Hay investigadores que han intentado encontrar una vacuna para evitar el desarrollo de la diabetes. Simone et al. (1999) exponen que la diabetes es una enfermedad autoinmune caracterizada por una infiltración linfocitaria de los islotes de Langerhans y una destrucción selectiva de las células β secretoras de insulina. Estos autores realizaron una vacunación al azar con el bacilo de Colmett- Guerin (BBC) y comprobaron que este bacilo hacía remitir la diabetes. A pesar de todas las investigaciones que se están realizando sobre el área de la vacunación de la diabetes, este tema todavía no está muy desarrollado y hay que seguir estudiando sobre él. Los últimos trabajos realizados sobre la vacuna para la diabetes, se están llevando a cabo por investigadores de la Universidad de Bristol y del King's College de Londres y consisten en la inoculación de una proteína que protege a las células β pancreáticas frenando su destrucción.

1.7 Aspectos psicológicos de la diabetes

La diabetes mellitus está considerada una enfermedad crónica lo que supone un factor que puede influir significativamente en la vida de la persona que la padece. Una ineficaz técnica o estrategia de adaptación a la enfermedad, puede influir negativamente en el desarrollo psicosocial, pudiendo llegar a ser un elemento de riesgo para la posible aparición de trastornos psicológicos.

1.7.1 Sistema endocrino-estrés

Las personas tienen una gran capacidad de adaptación a nuevas circunstancias. Esta adaptación, en algunas ocasiones, puede producir ciertos problemas. Hay autores que desde hace tiempo han sugerido la existencia de una estrecha relación entre estrés y diabetes (Piker, 1921; Menninger, 1935; Meyer et al., 1945; Mirsky, 1948; Slawson et al., 1963; Slome y Luckhoff, 1955). Para ellos el estrés suscitaría una gran tensión emocional que daría lugar a una importante liberación de catecolaminas que producirían un aumento de la glucemia junto con la aparición de glucosuria y cetonuria, síntomas que suelen acompañar a las personas diabéticas. Tanto el ser diagnosticado de diabetes como el decirle al diabético que tiene una complicación a largo plazo de la enfermedad puede causar estrés tanto en la persona que recibe la noticia como en su familia.

Pero una situación estresante ¿cómo puede influir en la diabetes? El organismo, al experimentar una situación estresante, reacciona haciendo que la circulación sanguínea sea más rápida. A su vez, se origina una producción extra de glucosa desde el hígado y los músculos hacia el torrente sanguíneo. Otra respuesta originada por el estrés es la descarga de adrenalina. Si esta descarga se origina estando la persona en situación de hiperglucemia, se originan los síntomas característicos de esta complicación. La descarga de adrenalina produce un empeoramiento del control de la diabetes al producirse niveles de glucemia superiores a los normales. Hay que intentar eliminar las causas que originan el estrés para obtener un buen control de la diabetes y, si esto no es posible, ajustar las dosis de insulina a la nueva situación. Otro factor a considerar es el hecho de que el diabético que padece estrés cumple peor las recomendaciones médicas para el tratamiento de su diabetes. Hay dos mecanismos que explican la conexión existente entre estrés y un pobre control metabólico de la diabetes: falta de adherencia al tratamiento diabético como un efecto indirecto del estrés y descompensación diabética basada en la respuesta fisiológica directa del organismo al estrés.

La vía mediante la cual el estrés afectaría al control de la diabetes es el Sistema Nervioso Autónomo (SNA). Los niveles de glucosa en sangre son más altos con un mayor índice de estrés (Aikens, et al. 1994). Bradley en 1998 comprobó que el estrés puede afectar de diversas maneras a la diabetes: induciendo a la interrupción del régimen de adherencia al tratamiento, acentuando la actividad neurohormonal y descontrolando y empeorando el control metabólico existente. Otra forma que tienen los estresantes psicológicos de alterar el control de la diabetes es mediante los efectos adversos que las hormonas implicadas en el incremento de los niveles de estrés (catecolaminas) tienen en la regulación de la función de la insulina. Estas hormonas provocan un mayor requerimiento de las neuronas junto con un menor aporte de energía. Una de las estructuras más activas del SNC es el hipocampo que se ve especialmente afectado (Spitzer. 2005).

Cuanto más intensos son los factores estresantes, mayores son los efectos negativos que tienen sobre el control de la diabetes cuando la persona ha tenido ya experiencias previas de descompensación metabólica (Valdés y de Flores, 1990). Otros autores indican que, a excepción del estrés, no es probable que otros factores psicosociales afecten directamente al control metabólico de la enfermedad, pero si pueden influir en ésta a través de la actitud que el enfermo tenga sobre el cumplimiento del tratamiento (Loyd, et al. 1993).

1.7.2 Afectación psicológica a través del ciclo vital

Los resultados obtenidos por el Diabetes Control and Complications Trial (DCCT) en 1993 y en 1994 han centrado la atención de la comunidad médica en mantener los niveles de glucemia tan cerca de los niveles normales como sea posible para prevenir o retrasar las complicaciones a largo plazo de la diabetes. Esto requiere un equipo multidisciplinar tanto para atender a la familia como al propio niño diabético (Kushion et al. 1991; Wolfsdor et al. 1994). El diagnóstico de diabetes, enfermedad que durará toda la vida, origina inicialmente una situación muy difícil tanto para la persona como para su

familia. El tener que adaptarse a una nueva forma de vivir es difícil y lleva su tiempo.

Se ha señalado la existencia de una relación entre factores psicopatológicos, psicosociales y el control metabólico de la diabetes (Lustan, et al. 1983; Jacobson et al. 1990; Helz, et al. 1990, Meltzer, et al. 2001). Según de León, 1992 es fácil que los problemas psicológicos en las personas diabéticas pasen inadvertidos porque generalmente no presentan síntomas llamativos. La mayoría manifiesta quejas vagas, dificultades en la realización de sus funciones sociales y síntomas sutiles de ansiedad y depresión. Además, como las manifestaciones somáticas de las emociones se pueden achacar a los síntomas propios de la enfermedad, se dificulta más su diagnóstico. Aunque para los adultos diabéticos insulín dependientes existe una relación entre ansiedad, depresión, hemoglobina glicosilada (HbA_{1c}), y complicaciones somáticas de la diabetes, esta relación no está tan clara con los niños y adolescentes diabéticos (Simonds et al. 1981; Vila et al. 1994).

La diabetes está asociada con un alto riesgo de malformaciones fetales, abortos espontáneos, partos con feto muerto, macrosomía fetal, y aumento de la mortalidad y de la morbilidad neonatal. No fue hasta la aparición de la HbA_{1c} en los años 70 cuando se empieza a comprobar que el aumento del riesgo de una alteración coincidente con el embarazo en mujeres diabéticas era muy elevado debido a un pobre control de la glucemia durante el mismo (Leslie, et al. 1978). Se ha demostrado que niveles de glucemia cercanos a la normalidad antes del embarazo reducen la frecuencia de abortos espontáneos y de alteraciones congénitas en embarazos de mujeres diabéticas (Millar, et al. 1981; DCCT 1996). No hay razones médicas que desaconsejen el embarazo a una mujer diabética, siempre y cuando tenga su diabetes controlada antes de la concepción y durante todo el embarazo. Solo en raras ocasiones los médicos desaconsejan el embarazo a la mujer diabética. Esto se produce cuando existen complicaciones microvasculares, ya que el embarazo puede acelerar su evolución produciendo serias afectaciones físicas e incluso la muerte de la futura madre (Hare, 1991).

La diabetes es una enorme carga para el niño y su familia ya que las inyecciones diarias de insulina y la monitorización frecuente de la glucosa en sangre puede llegar a ser una tremenda obligación. La necesidad de tener que adherirse continuamente al tratamiento puede originar que los problemas conductuales sean más comunes en los niños con DMID. Los niños que mejor logran un buen control glucémico son aquellos que tienen altos niveles de actividad, regularidad en la rutina diaria y reactividad media a la estimulación externa.

La literatura psicosocial de la diabetes pediátrica está bien documentada, sobre todo de como puede influir el complejo tratamiento diario de la diabetes en cada aspecto del desarrollo del niño y de su vida familiar (Wolfsdorf et al. 1994; Silverstein et al. 1994; Faulkner, 1998). Un buen desarrollo psicológico del niño diabético lleva consigo un buen ajuste emocional a la enfermedad, siendo el buen control de la glucemia la mejor representación de este ajuste emocional (Jhonson, 1980; Silverstein et al. 1994; Ryden, et al. 1994).

La diabetes tiene unos efectos importantes en la relación padres-hijos. El niño tiene que empezar a separarse de sus padres y desarrollar su sentido de independencia, sintiéndose capaz de hacer cosas de un modo más autónomo (Erikson, 1950, 1968). La diabetes y sus restricciones hacen que los padres ejerzan una elevada sobreprotección en el hijo. Esto origina en el niño una incapacidad para cuidarse a si mismo. La falta de autonomía que el niño presenta se refleja frecuentemente en el rechazo a cooperar en las inyecciones y en los autocontroles sanguíneos (Lipman, et al., 1989 a, b, c). Los niños diabéticos también pueden estar interesados en participar en actividades extraescolares. Para los niños estas actividades pueden aumentar su autoestima y los sentimientos de competitividad. Esto es sumamente importante para niños con enfermedades crónicas como la diabetes (Balik, et al. 1986). Un pobre control de la diabetes puede producir frecuentes y/o prolongadas ausencias escolares, lo que interfiere en las relaciones sociales del niño ocasionándole una baja autoestima (Pond, et al. 1995).

La adolescencia es el periodo de la vida que se considera produce más dificultades para aceptar el diagnóstico de diabetes. El adolescente todavía no es lo suficientemente maduro como para poder asumir la plena responsabilidad de su diabetes y también le es difícil aceptar la ayuda de los padres.

La aceptación de la diabetes pasa por un periodo de dificultad en el ajuste a la enfermedad. Este periodo va desde el momento del diagnóstico hasta dos años después del mismo. La adherencia al tratamiento generalmente ocurre durante los dos o cuatro primeros años de evolución de la enfermedad. Tanto la reacción familiar como la evolución del ajuste a la diabetes parecen ser los predictores más importantes para la posterior adherencia y control de la diabetes.

1.8 Psicopatología de la diabetes

Las posibles complicaciones psiquiátricas de la diabetes se empezaron a estudiar hace mucho tiempo como lo demuestran los estudios realizados por Mirsky, 1948 y por Ken, 1965 en los que se mantenía la hipótesis de que las alteraciones psicopatológicas que padecían los enfermos diabéticos eran debidas a los trastornos emocionales que podrían desarrollar con motivo de la enfermedad.

Los primeros estudios sobre variables de personalidad se realizaron a mediados del siglo XX. Estos estudios consideraban al diabético como una persona asténica, afectivamente reservada y con frecuentes cambios de humor, dubitativa, hipocondríaca, irritable, suspicaz, con dificultades para relacionarse socialmente y con preocupaciones sobre su capacidad sexual (Dumbar, 1943). Estudios más recientes han mostrado que la diabetes modifica ciertos rasgos o atributos de la personalidad, como puede ser la responsabilidad. Ya que el buen control de la diabetes es fundamental el diabético debe poseer la responsabilidad necesaria para poder llevarlo a cabo. La persona diabética debe aprender todo lo necesario sobre su enfermedad

para así poder, llegado el momento, tomar decisiones adecuadas para solucionar el problema que a cada instante pueda presentarse (Hausen y Pollets, 1979; Johnson, 1980; Dum y Turtle, 1981).

Según Murillo (1999) las principales manifestaciones psicopatológicas en diabéticos adultos son: falta de descarga de las emociones, incapacidad para poder expresar sentimientos de cualquier tipo, bien sean positivos o negativos, mecanismos de degeneración y rechazo de los sentimientos, vivencias de pérdida y desesperanza e indefensión. El hecho de incluir a los propios diabéticos en grupos de aprendizaje de las técnicas necesarias para controlar su diabetes ayuda a tener la adecuada toma de decisiones para realizar las actividades de control de la enfermedad. La relativa independencia que les proporciona este aprendizaje conlleva una mejora de su calidad de vida (Stowing y Raskin, 1992). La percepción que tenga el propio diabético sobre su salud correlaciona positivamente con la disminución del número de hospitalizaciones y con la disminución de las complicaciones que la diabetes puede conllevar (Linn, et al. 1980).

Lundman apreció que el tedio que puede originar el control de la diabetes resulta perjudicial para el propio diabético. El hastío que produce la realización de ciertas técnicas (autocontrol, inyecciones de insulina, etc.) lleva a una falta de adherencia al tratamiento que puede ocasionar el abandono del mismo (Lundman, et al. 1988).

Los niños diagnosticados de diabetes después de los cinco años de edad tienen mayores problemas conductuales, mientras que los niños que desarrollan la enfermedad antes de los cinco años apenas están afectados. Esto se explicaría debido a los altos niveles de ansiedad y de distorsión de la imagen corporal que se aprecia en los niños con un diagnóstico tardío de la diabetes, mientras que los niños que han tenido un diagnóstico temprano aceptarían el hecho de tener diabetes como algo totalmente normal (Rovet, et al. 1988).

Según la Asociación Alemana de Diabéticos los desórdenes que más relevancia tienen por su relación con la diabetes son: depresión, ansiedad y trastornos alimentarios (Herpertz, et al. 2000). La *depresión* es el cuadro patológico que más se asocia con la diabetes aunque su prevalencia no es muy conocida. Desde que se conoce su influencia en el control metabólico de la glucosa, se considera necesario que esta prevalencia sea estimada. En un trabajo realizado por Robinson en 1988 se calculó que la prevalencia de esta patología era de un 8,5% y se producía un aumento del 19,2% para la DMID y del 14,6% para la DMNID. Las personas diabéticas con síntomas psiquiátricos tienen una mayor probabilidad de sufrir complicaciones causadas por la diabetes que los diabéticos sin este tipo de sintomatología (Robinson et al. 1988). La relación entre depresión y pobre control metabólico fue estudiada por Lustran en 2000. Sin embargo, esta relación depende del tipo de diabetes que se padezca, del sexo y de la población que se estudie (Power et al., 2001). Estos autores reflejan que los pacientes con diabetes Tipo 2 y con un diagnóstico de depresión tiende a transgredir más las pautas del tratamiento. Según otros autores el riesgo de padecer depresión aumenta con la aparición de las complicaciones a largo plazo de la diabetes (de Groot et al., 2001). Se ha estimado una relación entre inadaptación, tanto personal como escolar y social con el mal control metabólico de la diabetes. La depresión que pueden sufrir las personas diabéticas guarda una estrecha relación con la insatisfacción del ambiente familiar que tenga. A mayor insatisfacción mayor es el riesgo de padecer depresión (Martínez et al. 2002). Estos datos coinciden con los obtenidos por Mazze et al. en 1984 que encontraron que la depresión en las personas diabéticas está relacionada con el grado de control metabólico. A mejor control metabólico se obtienen menores puntuaciones en las escalas de depresión. Sin embargo, se han obtenido datos en otras investigaciones que no señalan estas relaciones entre control metabólico y trastorno depresivo (Simonds et al. 1981). De la misma manera, en algunos estudios realizados con adolescentes, tampoco se ha encontrado relación entre el control metabólico de la enfermedad y la sintomatología depresiva (Simonds et al. 1977; Blanz, et al. 1993). Hay estudios que han encontrado una relación inversa entre control metabólico y depresión (Close et al. 1986; Fomagy et al. 1987).

Hermanns realizó un estudio con 376 diabéticos de los cuales el 37,2% padecían diabetes Tipo 1, el 23,9% diabetes Tipo 2 sin tratamiento con insulina y el 38,8% diabetes Tipo 2 con tratamiento de insulina. A todos se les administró una batería de test para comprobar el grado de depresión que mostraban. Los resultados revelaron que un 14,1% de la muestra total obtenía puntuaciones que indicaban depresión clínica y un 18,9% fueron diagnosticados de depresión subclínica (Hermanns, et al., 2006). La evidencia de estudios anteriores sugiere que la depresión y la diabetes Tipo 2 están fuertemente asociadas aunque esta asociación no se sabe exactamente a que se debe. La depresión puede ocurrir como consecuencia de padecer diabetes, aunque también puede ser un factor de riesgo para el origen de la enfermedad. Se ha comprobado que los adultos depresivos tienen un 32% más de probabilidad de poder desarrollar diabetes Tipo 2. Aunque el mecanismo patofisiológico subyacente de esta relación aun no está claro, se ha comprobado que una prevención eficaz o un adecuado tratamiento de la depresión pueden reducir la incidencia de la diabetes Tipo 2 (Knol et al. 2006).

Los trastornos de *ansiedad* relacionados con la diabetes están asociados con el temor a sufrir hipoglucemias. Puede haber dificultades para diferenciar entre los síntomas físicos de la ansiedad y los síntomas adrenérgicos de la hipoglucemia. Hay autores que ponen de manifiesto que los desordenes de ansiedad pueden estar causados por un pobre control metabólico de la enfermedad (Mazze et al. 1984; Lustam et al. 1986; Berlin et al. 1997). No se ha encontrado relación entre el control metabólico de la diabetes y la existencia de sintomatología ansiosa (ansiedad rasgo). Sin embargo, parece existir una fuerte relación entre un mal control metabólico y elevados niveles de ansiedad estado, es decir, las personas con un peor control presentan una mayor ansiedad en el momento de acudir a consulta, pero esta sintomatología no aparece fuera de esta situación, por lo cual no se puede establecer la existencia de un trastorno de ansiedad (Martínez et al. 2002).

Los pacientes diabéticos, sobre todo si son jóvenes o adolescentes, tienen una mayor probabilidad de padecer *trastornos de la conducta alimenticia*

como la anorexia nerviosa o la bulimia nerviosa (Johnson, 1980, Anderson et al, 1981). En otros estudios no se han encontrado diferencias significativas entre la población diabética y la no diabética (Jones et al. 2000). Otros autores, a su vez, han comprobado que la bulimia nerviosa tiene una prevalencia mayor en la población con diabetes Tipo 1 cuando es comparada con la población general (Fairburn et al. 1991).

Otro aspecto a considerar cuando nos referimos a las posibles alteraciones psicológicas que puede causar la diabetes es el momento en el que se produce el diagnóstico de la enfermedad.

Si la diabetes aparece en la *infancia* suele crear cierto desconocimiento a la vez que miedo y curiosidad por lo que está pasando en su organismo y ganas de ser instruido en el tema. En este periodo de la vida la actitud de los padres y la educación diabetológica son esenciales para que la diabetes sea bien asumida por el niño. En la *adolescencia* el diagnóstico de la diabetes suele crear una mayor incertidumbre y tendencia a la rebeldía. La indisciplina y el rechazo, tanto a las exigencias de los padres como a las del médico, suelen ser manifestaciones que se dan en los adolescentes diabéticos con bastante frecuencia. En la *edad adulta*, la personalidad ya está totalmente definida por lo que la peor o mejor aceptación de la diabetes va a depender del grado de madurez psicológica que tenga la persona. En este periodo lo que más va a preocupar a la persona es la influencia que la diabetes pueda tener sobre su trabajo, sobre las relaciones sexuales, sobre su salud, etc. Si el diagnóstico se hace en la etapa de la *preancianidad* o de la *vejez*, el sentirse anciano en el diabético puede acentuarse mucho más, ya que junto con las alteraciones y la falta de plenitud que la persona tiene en su juventud y madurez, el diagnóstico de la diabetes a esta edad puede hacer pensar a la persona que tiene otra enfermedad más, que la vida se acaba, etc. y estos hechos pueden llegar a influir negativamente en su estado de ánimo.

La actitud que tenga el diabético ante su enfermedad es otro punto interesante ya que puede influir de forma directa en el control metabólico de la diabetes. Las personas a las que se les diagnostica diabetes atraviesan por

una serie de etapas frente a la enfermedad: negación, rebeldía, disociación, tristeza y/o depresión, negociación y adaptación

La etapa de *Negación* se caracteriza por la incredulidad de lo que está pasando o por buscar distintos profesionales que puedan confirmar que este diagnóstico no es cierto. En la etapa de *Rebeldía*, la persona muestra la rabia y el inconformismo ante lo que le está ocurriendo. En este momento también aparece la búsqueda de un culpable que explique la causa de la diabetes. Para poder afrontar esta etapa es de gran ayuda el tener información sobre la etiología de la enfermedad. La etapa de *Disociación* es aquella en la que el paciente piensa que hasta que le diagnosticaron la enfermedad todo era posible y ahora todos sus planes de futuro se han venido abajo. En la etapa de *Tristeza o Depresión* el pensamiento está centrado en todo lo que se ha perdido por “culpa” de la diabetes. Para superar esta etapa es muy importante tener el tiempo necesario para poder eliminar estos pensamientos erróneos. No se deben dar instrucciones nuevas, a menos que sea imprescindible. Sin embargo, hay que asegurarse el cumplimiento de algunos objetivos mínimos para lograr el control de la enfermedad. En la fase de *Negociación* se empieza a aceptar el hecho de ser diabético, aunque se establecen condiciones por parte del enfermo en el control de su diabetes. Es la etapa en la que el médico pone sus pautas de tratamiento pero el enfermo puede negociarlas. Por ejemplo, sabe que no puede tomar dulces, pero el día de su cumpleaños y, solamente como un extra, puede tomarse un pequeño pastel. En la etapa de *adaptación*, tanto la persona diabética como su familia empiezan a darse cuenta de que con la diabetes se puede vivir aceptando esta nueva situación en su vida (Peralta y Figuerola, 2003).

En conclusión, resulta imprescindible considerar esta patología de un modo global, teniendo en cuenta los diferentes aspectos sociolaborales, familiares y personales del diabético.

2. Neuropsicología de la diabetes

2.1 Metabolismo y desarrollo cerebral en la diabetes

El cerebro es el órgano que más cantidad de energía emplea para su funcionamiento, llegando a ser el 80% de su totalidad. Su aporte sanguíneo es de 800 ml/sg. La energía necesaria para la buena actividad cerebral procede de la glucosa (Amiel,1996) que a su vez procede del glucógeno hepático. Cuando el metabolismo cerebral de la glucosa se ve alterado, las funciones cognitivas pueden resultar afectadas.

Se han realizado estudios que han investigado la función de la sustancia blanca cerebral entre los pacientes diabéticos que han resultado contradictorios. Weinger et al. en 2008 valoraron la integridad de la sustancia blanca cerebral utilizando resonancia magnética llegando a la conclusión de que la extensión de la sustancia blanca no está asociada con las características clínicas de la diabetes (existencia o no de retinopatía, episodios de hipoglucemia severa o grado de control metabólico).

La tasa de metabolismo cerebral está significativamente reducida en los pacientes mal controlados y los transportadores de la glucosa cerebral están disminuidos en las personas con diabetes Tipo 1 (Fanelli, et al, 1998 a). Unos niveles elevados de glucemia pueden afectar el desarrollo cerebral debido a la alteración de la síntesis de sus componentes estructurales, entre ellos la mielina, o por la afectación de la producción de la glucosa. Aunque hay autores que sostienen que el cerebro infantil está más protegido que el adulto ante estas alteraciones como consecuencia de su mayor flexibilidad para utilizar otro tipo de energía que no sea la glucosa, los efectos adversos que puede tener la hiperglucemia en el desarrollo de las estructuras cerebrales también pueden producirse a edades tempranas (Bale, 1973; Biessels, 1994; Dae Ho Lee, 2000).

Tanto la insulina como sus receptores se encuentran por todo el SNC. La insulina del SNC depende esencialmente de la habilidad que tenga la insulina periférica para atravesar la barrera hematoencefálica. La insulina atraviesa esta barrera mediante un mecanismo de saturación de sus transportadores que están distribuidos irregularmente en el SNC, siendo el bulbo olfatorio la estructura cerebral que tiene los transportadores más rápidos. Los transportadores de insulina están particularmente saturados en niveles de normoglucemia, lo que sugiere que el transporte de la glucosa se produce en mejores condiciones con niveles normales de glucosa en sangre más que con niveles de hipoglucemia. Una función de los transportadores de la barrera hematoencefálica es permitir que la insulina del SNC actúe como una hormona contrarreguladora de la insulina periférica del organismo. Este transporte está afectado tanto por la existencia de niveles de insulina alterados durante el desarrollo como por enfermedades como la diabetes mellitus y la enfermedad de Alzheimer. La mejora del transporte de la insulina mediante polisacáridos podría ser la base de la resistencia a la insulina que presentan algunos enfermos diabéticos (Banks, 2004).

Aunque se necesitarían más estudios para poder establecer los efectos que determinan la respuesta que tienen los diabéticos frente a la hipoglucemia, en la investigación realizada por Rosseti et al. en 2008 se apreció que los efectos de la insulina humana frente a la respuesta a la hipoglucemia con niveles altos de glucemia se manifestaba con síntomas adrenérgicos y con una alteración cognitiva temprana e importante.

Biessels et al. en 2004 expusieron que había dudas sobre la función que tienen los receptores cerebrales de insulina. La insulina juega un papel importante en la fisiología cerebral y tanto las alteraciones de los niveles de la insulina cerebral, como de la homeostasis de la glucosa están implicadas en la patología cerebral. El conocimiento de estas alteraciones resulta de investigar la participación que tienen la glucosa y la insulina en la modulación de la cognición y de la plasticidad sináptica tanto en periodos de enfermedad como de salud. Los efectos de la glucosa y de la insulina en el cerebro se pueden discutir desde una perspectiva fisiológica y en relación con variables como el

envejecimiento o enfermedades como la diabetes mellitus y la enfermedad de Alzheimer coincidiendo con Banks et al., (2004).

La tasa del fluido cerebral en la diabetes se encuentra alterada. Aunque los investigadores han demostrado que esta tasa se encuentra elevada debido a las hipoglucemias padecidas (Bielssels et al. 1994, Thomas, 1997) hay diferencias entre ellos. Mientras que unos exponen que esta aumentada en el hemisferio derecho siendo mayor en la sustancia gris (Jarjour, 1995), otros manifiestan que está aumentada en el cortex prefrontal superior (MacLeod et al. 1994).

Arbeláez et al. midiendo la tasa de fluido sanguíneo cerebral observaron que la mayor actividad simpática está asociada con la respuesta de las hormonas contrarreguladoras. El tálamo medial dorsal juega un papel inhibitorio en la respuesta simpático-adrenal y sintomática de la hipoglucemia cuando se ha producido la hipoglucemia (Arbelaez et al. 2008).

Se han observado diferencias entre personas diabéticas y no diabéticas respecto a la producción de hormonas contrarreguladoras. Unos de los primeros en comprobar estas diferencias fueron Biorgaas et al. Estos autores observaron diferencias entre diabéticos y no diabéticos en el umbral de liberación de cortisol, de hormona del crecimiento y de glucagón. El umbral de liberación era más bajo en los pacientes diabéticos. Esto se podría explicar como consecuencia de las diferencias que puede haber en la exposición previa a la glucemia y a los niveles de hemoglobina glicosilada (Biorgaas, et al., 1997). Amiel et al. obtuvieron unos resultados que no coincidían con los anteriores. Estos autores concluyeron que la infancia, junto con un pobre control metabólico de la enfermedad, puede contribuir a una elevación del cambio en el umbral de la glucemia para la liberación de las hormonas contrarreguladoras. También observaron que la normoglucemia podría interferir en el control metabólico de la diabetes en los jóvenes ya que el intentar lograr estos niveles glucémicos puede tener como consecuencia un mayor número de episodios de hipoglucemia (Amiel, et al., 1987).

La resistencia a la insulina es más común en la pubertad manifestándose con alteraciones en el metabolismo cerebral de la glucosa, y en los niveles de aminoácidos, tiamina y fenilalanina que están disminuidos (Amiel, 1986, 1991). El tipo de tratamiento de insulina que lleve el enfermo (terapia convencional o intensiva) no influye en los niveles de glucosa basal ni de hormonas contrarreguladoras. En diabéticos con un pobre control metabólico la epinefrina se libera antes de lo normal y en estado de hipoglucemia estos niveles de epinefrina junto con los de norepinefrina, hormona del crecimiento y cortisol están alterados (Amiel, 1988). Resultados similares fueron comprobados por Lingerfelser et al. (1992) al obtener en diabéticos en estado de hipoglucemia alteraciones en la contrarregulación hormonal con aumento de los niveles de hormona del crecimiento. Sin embargo, los niveles de cortisol no sufrieron ninguna alteración. Amiel en 1996 obtuvo resultados similares, demostrando que la respuesta orgánica al glucagón en estado de hipoglucemia estaba perdida, manteniéndose los niveles de catecolaminas, cortisol y hormona del crecimiento.

En otra investigación al realizar la autopsia a pacientes diabéticos que habían fallecido por causas ajenas a la diabetes se vio que los niveles de serotonina y dopamina estaban aumentados en el hipotálamo. La dopamina también apareció aumentada en el putamen. Los niveles de norepinefrina aumentaron en el palidum y disminuyeron en el núcleo accumbens y en el claustrum (Lackovic et al. 1990).

Wahren et al. comprobaron que los niveles cerebrales de la glucosa estaban aumentados durante la hipoglucemia; que la hiperinsulinemia no se modificaba durante la extracción sanguínea para medir la función de la glucosa en el cerebro y que la disponibilidad aumentada de los aminoácidos no ocurría en la totalidad de los mismos, tanto en estado de normoglucemia como en el de hipoglucemia. No se pudieron detectar restos de glucosa en el metabolismo cerebral en estado de hipoglucemia ni tampoco se detectó la totalidad de la cantidad de lactato o piruvato del cerebro (Wahren, et al. 1999).

Otros investigadores no pudieron relacionar la respuesta de las hormonas contrarreguladoras frente a los episodios de hipoglucemias nocturnas. Muestra de ello es la investigación realizada por Matyka et al. Estos autores observaron que la respuesta de las hormonas contrarreguladoras frente a la hipoglucemia nocturna no está bien contrastada experimentalmente. En este estudio no se pudo comprobar la influencia que puede tener la hipoglucemia nocturna en el desarrollo cognitivo de los niños que la experimentan. Las hipoglucemias nocturnas en jóvenes y adolescentes se han relacionado más con arritmia cardíaca y con un riesgo de muerte repentina (Matyka, et al. 2002).

Las hipoglucemias también pueden causar alteraciones cerebrales. En el trabajo realizado por Bale en 1973 se reflejaban varios estudios en los que se apreciaba la existencia de lesiones en el cerebro después de una hipoglucemia mortal como el de Lawrence, et al. (1942). Había casos que presentaban un daño cerebral permanente después de hipoglucemias no mortales aunque severas (Fineberg y Altschul, 1952). También se observó una alta incidencia de accidentes cerebro-vasculares en las personas diabéticas al compararlas con no diabéticos (Alex et al. 1962). En los pacientes diabéticos se apreció encefalopatía diabética (Rescke-Nielsen y Lundbaek, 1963) y arteriosclerosis cerebral desarrollada a temprana edad (Grunnet, 1963; Bale, 1973).

Las alteraciones que pueden producir las hipoglucemias pueden estar originadas por el efecto que tienen tanto en el flujo sanguíneo cerebral como en la producción de las hormonas contrarreguladoras en el funcionamiento cognitivo de las personas que las padecen.

2.2 Funciones cognitivas y diabetes

2.2.1 Desarrollo intelectual

La diabetes mellitus puede llegar a producir alteraciones en el desarrollo cerebral de las personas que la padecen. Estas alteraciones serían

consecuencia de la hiperglucemia crónica que mantienen y de los episodios de hipoglucemia que experimentan a lo largo de la evolución de la enfermedad. Ackc et al. en 1961 informaron de la existencia de un pequeño déficit cognitivo en pacientes con un comienzo precoz de la diabetes. Sin embargo, otros autores han observado la presencia de daño cerebral como consecuencia de la existencia de hipoglucemias severas particularmente en niños pequeños (Bale, 1973; Holmes, et al. 1983). El diagnosticar diabetes a una edad avanzada (43 años aproximadamente) puede asociarse con un déficit cognitivo en la infancia. Las alteraciones de la función cognitiva puede preceder al diagnóstico de la diabetes Tipo 2 (Olsson et al. 2008).

Una vez producida la hipoglucemia, el tiempo de recuperación necesario para las diferentes tareas cognitivas varía considerablemente entre personas que han sufrido episodios previos de hipoglucemia y las que no los han tenido. Otra variable que influye en la función cognitiva tanto antes como después de un episodio de hipoglucemia es el estado de conocimiento que tenga la persona durante la hipoglucemia (Zammit, et al. 2008).

Otros autores que también manifestaron la existencia de alteraciones en el desarrollo intelectual de los diabéticos fueron Skenazy et al. (1984) y Ryan et al. (1984). El primer grupo de investigadores compararon dos grupos de diabéticos con un grupo de personas no diabéticas. El primer grupo de diabéticos era no insulino-dependiente y estaba compuesto por personas con y sin impedimentos visuales. El segundo grupo no padecía ningún tipo de enfermedad neurológica crónica. A todos se les pasó la batería Halstead Reitan y la escala de inteligencia para adultos de Wechsler (WAIS). Los resultados obtenidos mostraron que los grupos diabéticos obtenían en ambas pruebas puntuaciones más bajas que el grupo no diabético. Las tareas en las que se observaron más diferencias fueron las pruebas somatosensoriales, y las de fuerza y velocidad motora. Entre sexos se apreciaron mayores diferencias entre los hombres diabéticos que entre las mujeres diabéticas. Los diabéticos con alteraciones visuales puntuaban peor en la batería Halstead Reitan, y eran también los que presentaban más afectaciones neuropsicológicas en tareas que requerían eficacia visual y motora así como discriminación

somatosensorial. La destreza cognitiva y motora permanecía intacta (Skenazy et al.1984). Ryan et al. estudiaron un grupo de adolescentes diabéticos y lo compararon con otro de adolescentes no diabéticos. Sus edades se encontraban entre los 12 y los 18 años. Los resultados obtenidos mostraron que los diabéticos realizaron todos los tests dentro de los límites normales, aunque se apreciaron diferencias significativas en inteligencia verbal, y coordinación visomotora. Los autores no especifican claramente si estas diferencias, que son indicativas de daño cerebral, se deben a las alteraciones metabólicas transitorias producidas por el estado de hipoglucemia en el que estaban los participantes en el momento de realizar la prueba o si podían ser reflejo de cambios conductuales que se pueden asociar al tratamiento que exige la diabetes (Ryan, et al. 1984).

Holmes y Richman en 1985 realizaron una replica de los tres factores estructurales encontrados por Kaufman en 1975. Utilizaron dos grupos, uno diabético y otro no diabético. Ninguno de los participantes manifestaba complicaciones de la diabetes. El tiempo de evolución de la diabetes era de al menos 6 meses. La edad de los participantes oscilaba entre los 8 y los 16 años. A todos se les pasaron las siguientes pruebas: escala de inteligencia de Wechsler para niños revisada (WISC-R), test gestáltico visomotor de Bender y un test de lectura. Los resultados obtenidos mostraron que el grupo diabético tuvo más absentismo escolar que el no diabético. Las subescalas del WISC-R se normalizaron según la edad produciendo un modelo de factor estructural estable. En el grupo diabético las pruebas de historietas y de comprensión del WISC-R no tenían correlación significativa con el test visomotor de Bender. En el grupo no diabético se comprobó que la subescala de historietas correlacionaba significativamente con el resto de las medidas realizadas, y que la prueba de comprensión mostraba una correlación significativa con el reconocimiento de palabras. En el test de Bender el grupo no diabético cometió más errores que el diabético. Las subescalas de cubos y de figuras incompletas del WISC-R mostraron múltiples correlaciones con otras pruebas motoras y académicas en ambos grupos. El grupo diabético presentaba un factor estructural del WISC-R alterado.

En esta misma línea está el trabajo realizado por Rovet en el que comparan un grupo de niños con un comienzo temprano de la diabetes con otro de niños con un comienzo tardío de la enfermedad y con un grupo control en la ejecución de tests de inteligencia y de aprovechamiento escolar. Los resultados mostraron que los niños con un comienzo temprano, y dentro de ellos más las niñas que los niños, puntuaban más bajo que los otros grupos en tareas visoespaciales pero, no en tareas de habilidad verbal. Se apreció que muchos de los niños con un comienzo temprano de la enfermedad tuvieron dificultades escolares necesitando educación especial. Los niños con un diagnóstico temprano de la diabetes tuvieron más hipoglucemias con convulsiones que los de comienzo tardío. Estas convulsiones y la edad de comienzo de la enfermedad se relacionaban con una pobre ejecución en tareas espaciales. Las niñas con comienzo precoz obtuvieron puntuaciones más bajas en tareas espaciales que los niños, y los niños con un comienzo precoz de la diabetes puntuaban más bajo en estas pruebas únicamente si habían tenido episodios de hipoglucemia graves con convulsiones (Rovet, et al. 1987). Estos mismos autores no apreciaron evidencia alguna de alteración neurocognitiva en niños en el momento del diagnóstico ni un año después del mismo. Pero estos autores reconocían que no habían realizado un seguimiento lo suficientemente largo para poder apreciar algún tipo de alteración (Rovet, et al. 1990).

Para comprobar como evolucionaba el aprendizaje en los diabéticos Holmes et al. compararon un grupo de niños diabéticos con otro no diabético. La media de edad del comienzo de la diabetes era de 7,3 años. Todos los niños diabéticos habían recibido educación diabetológica y sabían como afrontar las posibles dificultades cotidianas de la enfermedad (reacción ante la aparición de una hipoglucemia, etc.). La duración de la enfermedad era de al menos 6 meses en el momento de la investigación. Ninguno tenía complicaciones como consecuencia de la diabetes. A todos los participantes se les exigía un C.I. igual o mayor a 80. Se les pasó la escala de inteligencia de Wechsler para niños revisada (WISC-R). Los resultados mostraron que los niños diabéticos obtenían puntuaciones significativamente más bajas que las niñas diabéticas y que el grupo no diabético. Los niños diabéticos presentaron más problemas de aprendizaje que las niñas diabéticas; y los niños diabéticos

experimentaron más dificultades de aprendizaje que el grupo no diabético (Holmes, et al., 1992).

En el estudio realizado por Deary et al se pasó la escala de inteligencia de Wechsler para adultos revisada (WAIS-R), el test nacional de lectura para adultos (NART), el test de procesamiento de información visual rápido (RVIP), un test de tiempo de reacción y el test de memoria de Stemberg. La historia previa de episodios de hipoglucemias severas y recurrentes se evaluó mediante una entrevista estructurada. Los autores observaron que la frecuencia de las hipoglucemias severas se mantenía después de 18 meses. El descenso producido en la puntuación del C.I. también seguía mantenido. Ante estos resultados se llega a las siguientes conclusiones: los ataques repetidos de hipoglucemias severas estaban asociados con una puntuación baja en el C.I.; la frecuencia de las hipoglucemias severas estaba relacionada significativamente con el tiempo de reacción y con el umbral de rapidez de procesamiento de la información visual; en una muestra con una distribución normal en las puntuaciones obtenidas en C.I. las medidas de inteligencia correlacionaban significativamente con tests cognitivos elementales, especialmente en tareas de procesamiento visual (Deary, et al., 1992).

Un grupo de autores pertenecientes al Diabetes Control and Complications Trial (DCCT) en 1994 habían observado que las evaluaciones neuropsicológicas proporcionan un modo aceptable de controlar los efectos de la diabetes a largo plazo. Frente a este hecho, los autores desarrollaron una tarea de cribado utilizando modelos estadísticos para poder identificar personas diabéticas con un posible deterioro cognitivo. Evaluaron personas con DMID en dos momentos de evolución de la enfermedad con dos años de diferencia entre ellos. En ambas ocasiones se les pasó una extensa batería de tests neuropsicológicos. Utilizaron un análisis de regresión múltiple para obtener un modelo estadístico que produjera la significación neuropsicológica clínica de los resultados. Bajo estas condiciones, se demostró un empeoramiento significativo de la ejecución neuropsicológica (Shu-Ping, et al. 1994).

Northan et al. compararon los perfiles neuropsicológicos de niños con diabetes mellitus insulino-dependiente con un grupo control de niños no diabéticos. Esta comparación la hicieron en dos momentos: a los tres meses del diagnóstico y dos años después del mismo. A todos se les pasaron pruebas de inteligencia general, atención, velocidad de procesamiento, memoria, aprendizaje, habilidad ejecutiva y problemas conductuales. Los criterios de exclusión que utilizaron fueron: padecer enfermedades del SNC, haber sufrido traumatismos y no hablar inglés. Los resultados mostraron que no había diferencias significativas entre ambos grupos a los tres meses del diagnóstico. Dos años después, los niños diabéticos mostraron un pequeño descenso en las puntuaciones de inteligencia general. Este empeoramiento fue más significativo en las pruebas de vocabulario y cubos del WISC-R. También aparecieron diferencias entre los grupos en pruebas de velocidad de procesamiento y aprendizaje, obteniendo puntuaciones más bajas el grupo diabético. Ante estos resultados los autores concluyen que la DMID se asocia con un aumento del riesgo de una ligera disfunción neuropsicológica (Northam, et al. 1995).

Bent et al. estudiaron si la diabetes mellitus puede originar un deterioro en la función cognitiva de las personas mayores que la padecen. Compararon a 33 personas con diabetes insulino-dependiente con 135 no insulino-dependientes y con 2191 personas no diabéticas. Les pasaron dos tests de habilidad mental y tres pruebas de memoria verbal. Los resultados mostraron que los dos grupos diabéticos obtuvieron puntuaciones significativamente más bajas que el grupo no diabético en todas las tareas cognitivas y que el deterioro cognitivo fue mayor en el grupo diabético no insulino-dependiente. Estos resultados fueron independientes de la edad, el estatus socioeconómico y la presencia o no de otras enfermedades (Bent, et al. 2000).

Se ha hipotetizado que los niños diabéticos podrían tener alteraciones en el rendimiento académico y conductual y que este rendimiento académico puede decaer significativamente con el paso del tiempo. Ante esta afirmación McCarthy et al. realizaron un estudio con el objetivo de determinar si la diabetes Tipo 1 afecta significativamente al desarrollo de las habilidades

académicas. Para realizar esta investigación estudiaron a niños con diabetes Tipo 1, y los compararon con un grupo de hermanos no diabéticos de estos niños diabéticos y con un grupo de compañeros de clase no diabéticos. La media de edad del grupo diabético fue de 14,8 años, y la de sus hermanos y compañeros de 14,6. La media de edad de comienzo de la enfermedad fue de 8,3 años y su media de duración fue de 7,1 años. Se les pasó el Test de Habilidades Básicas de Iowa (ITBS) y Test de Desarrollo Educacional de Iowa (ITED) dependiendo del curso escolar que estuvieran estudiando. Los resultados mostraron que no había diferencias en el rendimiento académico entre los grupos. Sin embargo, los niños diabéticos con un pobre control metabólico de la enfermedad rendían peor que los que tenían un buen control metabólico y además presentaban más absentismo escolar que los no diabéticos. No se apreciaron diferencias intergrupales en tareas de aprendizaje (McCarthy et al. 2002).

Ferguson et al. estudiaron si la diabetes Tipo 1 diagnosticada antes de los 7 años de edad provocaba un empobrecimiento de las habilidades cognitivas en los diabéticos. Estudiaron a 74 adultos jóvenes. 26 de ellos con una diabetes de larga evolución con un diagnóstico de la enfermedad antes de los 7 años. Los otros 48 tenían un diagnóstico tardío de la enfermedad. A ambos grupos se les pasó una batería de tests neuropsicológicos. Los resultados mostraron que el grupo con un diagnóstico precoz de la enfermedad obtuvieron puntuaciones más bajas en la escala de inteligencia de Wechsler para adultos (WAIS) y en la habilidad de procesamiento de la información (Ferguson et al. 2005).

Siguiendo con la afectación cognitiva de la diabetes Luchsinger et al. trataron de determinar si la diabetes está relacionada con alteraciones cognitivas moderadas. Esta alteración cognitiva se consideraba como un periodo entre una función cognitiva normal y la enfermedad de Alzheimer. Mediante un estudio longitudinal estudiaron a 918 personas sin afectación cognitiva, ni ningún tipo de demencia durante un año. 334 tuvieron una afectación cognitiva moderada con amnesia y 160 presentaban una afectación cognitiva moderada sin amnesia. Se observó que el 8,8% de la muestra

presentaban un alto riesgo de afectación cognitiva moderada, siendo muy alto para la población afroamericana que alcanzaba un 8,4% y los hispanos que llegaban a un 11,0% cuando se comparaban con personas blancas no hispanas. Este hecho refleja una alta prevalencia de la diabetes en una minoría de la población de los EEUU. El padecer diabetes es un alto riesgo de afectación cognitiva moderada (Luchsinger, et al. 2007).

Ante el hecho de que la diabetes puede afectar el rendimiento cognitivo como consecuencia de un estado de hipoglucemia crónica Wessels et al. realizaron un estudio para investigar el funcionamiento cognitivo en pacientes diabéticos Tipo 1, con y sin complicaciones microvasculares, comparándolos con personas no diabéticas a las que estudiaron la relación existente entre cognición y volumen de sustancia cerebral gris y blanca. Estudiaron 25 pacientes diabéticos, 10 de ellos padecían retinopatía periférica, y 9 personas no diabéticas. Todos los participantes fueron sometidos a un examen neuropsicológico y a una resonancia magnética cerebral. Los resultados mostraron que las personas diabéticas realizaban peor los tests de velocidad, de procesamiento de la información y de visoestrucción. Los pacientes que presentaban enfermedad microvascular realizaban peor las pruebas cognitivas y además, tenían significativamente menos volumen de sustancia blanca que los no diabéticos. Esto se asociaba con una peor ejecución de tareas de velocidad, de procesamiento de la información, de atención y de función ejecutiva. Ante los resultados obtenidos, se concluye que los pacientes diabéticos mostraban pequeños déficit neuropsicológicos como los que están relacionados con un menor volumen de sustancia blanca sugiriendo un deterioro cognitivo, al menos parcial, si hay una enfermedad microvascular añadida (Wessels, et al, 2007).

La edad en la que se produce el diagnóstico de la enfermedad y el tiempo de evolución de la misma, pueden afectar el desarrollo intelectual de los niños diabéticos. Estudios que reflejan este hecho son los siguientes: Lawson et al. compararon un grupo diabético con un grupo de personas no diabéticas. Su edad estaba comprendida entre los 16 y los 60 años. La edad de comienzo de la enfermedad se encontraba dentro del rango de los 5 a los 60 años. La

duración de la enfermedad oscilaba entre el mes y los 45 años. Las pruebas que se pasaron fueron: WAIS, WISC, el test de las figuras repetidas de Kimura y el test de las palabras repetidas. Los resultados obtenidos mostraron la existencia de alteraciones en el funcionamiento intelectual en el grupo diabético. El desarrollo cognitivo de las personas con diabetes no se veía afectado por variables como duración de la enfermedad, edad de la persona en el momento del diagnóstico de la enfermedad, o la existencia o no de neuropatía tanto periférica como autónoma (Lawson, et al. 1984). Kaufman et al. estudiaron las puntuaciones obtenidas en tests neuropsicológicos por niños diagnosticados de diabetes antes de los 10 años y la asociación que podría haber entre edad de diagnóstico, duración de la enfermedad, padecimiento o no de hipoglucemias leves y/o severas, historia de ataques de hipoglucemia y las puntuaciones obtenidas en estas pruebas. La investigación la realizaron con diabéticos Tipo 1. Los resultados mostraron que la media total de las puntuaciones para toda la batería neurocognitiva estaba dentro del rango normal y era comparable a las puntuaciones obtenidas por sus hermanos gemelos no diabéticos. La edad del diagnóstico y la duración de la enfermedad no se relacionaban con los resultados obtenidos en los tests. La media de HbA_{1c} se asoció negativamente con las puntuaciones obtenidas en tests de memoria, de atención y de rendimiento escolar. Los niveles de glucemia se asociaron positivamente con los resultados obtenidos en pruebas de memoria, atención, comprensión verbal y rendimiento escolar. No se apreció ninguna asociación entre las puntuaciones obtenidas en tests neurocognitivos y la existencia o no de hipoglucemias severas. Pese a ello las personas con una historia previa de ataques de hipoglucemia mostraron un descenso en las puntuaciones de los tests de memoria. Los niveles de hemoglobina glicosilada bajos, junto con un aumento de niveles de glucosa en sangre por debajo de los 70 mgr/dl se asociaron con puntuaciones más altas en algunos aspectos del rendimiento académico y de memoria. Esto sugiere que una tasa de glucemia estable puede influir en las habilidades cognitivas (Kaufman, et al., 1999).

En 1984 Franceschi et al. estudiaron el procesamiento cognitivo de un grupo de pacientes diabéticos neurológicamente asintomáticos y sin complicaciones de la diabetes comparándolo con un grupo de personas no

diabéticas. Observaron que los diabéticos realizaban significativamente peor pruebas de memoria global, razonamiento abstracto y de coordinación mano-ojo; que ambos grupos puntuaban de forma similar en pruebas de inteligencia, concentración, espaciales, visuales y psicomotoras. La aparición de déficit neuropsicológicos no correlacionaba con la duración o la severidad de la enfermedad. Aún no está claro si estos déficit neuropsicológicos, aunque leves, son permanentes o transitorios o si están causados por disfunciones del sistema nervioso central, vascular o metabólico o por la influencia emocional de la propia enfermedad en el desarrollo intelectual o educacional de estos pacientes (Franceschi, et al. 1984).

Ryan et al. realizaron una investigación en la que pasaban una batería de tests neuropsicológicos a adolescentes diabéticos y no diabéticos. Los autores dividieron al grupo diabético en dos subgrupos: uno con un comienzo precoz de la enfermedad y otro con un comienzo tardío. Los resultados obtenidos mostraron que los diabéticos con un comienzo temprano obtenían peores resultados que los diabéticos con un comienzo tardío de la enfermedad, o que los controles en todas las pruebas. El análisis de regresión múltiple mostró que la edad de comienzo y la duración de la enfermedad parecían afectar el funcionamiento neuropsicológico de estas personas. La duración de la enfermedad era el mejor predictor de la ejecución en los tests que requerían un alto grado de aprendizaje y de destreza verbal; y que la edad de comienzo predecía puntuaciones más altas en los tests que requerían habilidad para el procesamiento de la información no verbal. La etiología de estos déficit en tareas neuropsicológicas no esta clara, cabe la posibilidad de que sea secundaria a un daño cerebral que podría desarrollarse como consecuencia de múltiples episodios de hipoglucemias severas en un momento temprano de la vida (Ryan, et al. 1985).

En lo referente a cómo afecta la hipoglucemia al desarrollo intelectual de los diabéticos hay controversia. Hay autores (Holmes et al. 1984; Golden et al. 1989; Langan et al. 1991; Biorgaas et al. 1997; Rovet et al. 1997; Northan et al, 1998; Hershey et al. 1999; Rovet et al. 1999; Matyka et al. 2002; Hannonen et al. 2003) que exponen que la hipoglucemia afecta al desarrollo intelectual.

Otros (Draelos et al. 1995; Snoek et al. 1998; Brands et al. 2005; DCCT, 2007) por el contrario, afirman que los episodios de hipoglucemia no influyen en el desarrollo intelectual. Kubiak et al, 2004 manifestaron que los efectos de la hipoglucemia eran reversibles.

Muchos niños diabéticos como consecuencia de las alteraciones que la diabetes produce en su desarrollo cognitivo necesitan ayuda extraescolar para poder obtener una adecuada evolución académica. (Hagen et al. 1990).

Como demostraron Reaven et al. un buen control metabólico de la diabetes ayuda a un adecuado desarrollo intelectual. Estos autores examinaron el deterioro cognitivo que muestran algunas personas con diabetes mellitus. Evaluaron a 24 personas con DMID y las compararon con 30 personas no diabéticas. A todas les pasaron pruebas de inteligencia, habilidad psicomotora compleja, aprendizaje verbal y memoria, razonamiento abstracto y velocidad motora simple. Los resultados obtenidos mostraron que las medidas de aprendizaje verbal, razonamiento abstracto y funcionamiento psicomotor complejo fueron realizadas más pobremente por las personas diabéticas. No se apreciaron diferencias intergrupales en las tareas que requerían velocidad motora y habilidad verbal simple. Los diabéticos con un pobre control metabólico realizaban peor las tareas de aprendizaje, de razonamiento y de representación psicomotora compleja. La relación anterior no se apreció en tareas motoras o verbales simples. Esto podía indicar que las personas diabéticas mayores que tienen un buen funcionamiento cognitivo y que se definen como poseedoras de una buena salud, pueden estar padeciendo déficit en el procesamiento verbal complejo (Reaven, et al. 1990).

Un estudio que refleja el interés por la relación entre diabetes mellitus y demencia o con el deterioro de las funciones cognitivas es el de Prikryl, en el cual se expone que la diabetes, por si misma, puede causar daño en la función cognitiva a pesar de la edad de los pacientes o del tipo de diabetes que padezcan (Tipo 1 o Tipo 2). El autor expone que la diabetes Tipo 1 lleva a un retraso cognitivo mientras que la diabetes Tipo 2 se asocia con un alteración en el almacenamiento de la nueva información. Pese a todo, el mecanismo

mediante el cual la diabetes afecta a la función cognitiva aun no está ni suficientemente explicado ni estudiado, aunque hay varios mecanismos que hipotetizan como explicar la relación entre diabetes y alteración cognitiva. Para poder evitar este deterioro cognitivo es importante una buena practica clínica, un intento de prevención, un diagnostico a tiempo, y un optimo tratamiento de la enfermedad (Prikryl, 2007).

Snoek et al. quisieron comprobar la existencia o no de diferencias en el funcionamiento atencional en pacientes con diabetes Tipo 1. En estudios anteriores se había mostrado que los niños que habían sufrido ataques de hipoglucemia severa presentaban un enlentecimiento del desarrollo mental. También se apreció que mostraban una disminución en la puntuación del C.I. Estos estudios sugerían que un descenso del funcionamiento atencional era su principal problema cognitivo. Las alteraciones de la atención mostraban un enlentecimiento en la ejecución de los tests de tiempo de reacción y de dígitos. Para comprobar todas estas conclusiones estudiaron tres grupos: uno formado por 9 varones adultos con diabetes Tipo 1 que habían tenido una historia previa de episodios de hipoglucemia severa; otro compuesto por 9 varones diabéticos sin historia de hipoglucemia y un tercer grupo compuesto por 9 varones no diabéticos. Ninguno de los diabéticos padecía complicaciones debidas a la enfermedad. La información sobre si habían padecido episodios de hipoglucemias se obtuvo mediante una entrevista realizada a los pacientes. Si contestaban afirmativamente se les preguntaba sobre la frecuencia y la intensidad de las hipoglucemias. Los tres grupos estaban igualados en edad, nivel educacional, inteligencia y tasa de depresión. Los grupos diabéticos estaban igualados además en tiempo de duración de la diabetes, edad de comienzo y control glucémico. Todos realizaron los tests en estado de normoglucemia. Se les administró una batería de pruebas de atención, Los resultados mostraron que no había diferencias entre los grupos estudiados. Ante estos resultados se concluye que una historia de hipoglucemia severa no se puede asociar inevitablemente con la existencia de disfunción atencional (Snoek, et al. 1998).

2.2.2. Funciones cognitivas

Los efectos de los episodios de hipoglucemias leves y frecuentes son acumulativos, lo que hace que el funcionamiento cerebral se vea alterado. Lo mismo ocurre si los niveles de glucemia están frecuentemente elevados, aunque esta elevación sea moderada. El cerebro se forma principalmente durante los primeros diez años de la vida. El cerebro infantil tiene la habilidad de poder desarrollar conexiones para utilizarlas más adelante. Toda experiencia vivida origina una conexión nueva o refuerza una ya existente. Cuantas más experiencias tenga un niño más conexiones se producirán en su cerebro, así a mayor número de conexiones cerebrales el cerebro tendrá más formas de entender vivencias futuras. Con el paso de los años, el aprendizaje de nuevas experiencias y el desarrollo de nuevas conexiones son más difíciles. Para un adecuado desarrollo cerebral los niveles cerebrales de adrenalina, noradrenalina, insulina, glucosa, etc tienen que estar dentro de unos límites. Si esto no es así, se podrían producir alteraciones en su desarrollo, no alcanzándose el adecuado funcionamiento cognitivo.

La base neurobiológica de la atención es doble ya que implica dos procesos: el grado de vigilia o vigilancia general y la atención selectiva a un determinado lugar, aspecto, u objeto de percepción. Tanto la vigilancia activa en su conjunto, como la atención selectiva implican un aumento de la activación de las zonas cerebrales encargadas del procesamiento de la información. (Spitzer, 2005). Durante un episodio de hipoglucemia el estado atencional se ve alterado, volviendo a la normalidad cuando se vuelve de nuevo al estado de normoglucemia. Sin embargo, la hiperglucemia no parece afectar el estado atencional de las personas que la padecen.

La diabetes puede producir alteraciones en el funcionamiento cognitivo de las personas que la padecen. Ryan et al. en 1984 y en 1985 encontraron diferencias significativas entre jóvenes diabéticos al compararlos con no diabéticos. Estas diferencias aparecían en medidas de inteligencia verbal y en tareas de coordinación viso-motora. A su vez, los niños diagnosticados antes de los 5 años de edad manifestaban déficit cognitivos significativos cuando

eran evaluados en la adolescencia. Esto podía deberse a los episodios de hipoglucemia sufridos antes de la maduración del sistema nervioso central. Estos episodios de hipoglucemia aparecían con una gran frecuencia en el grupo de niños diagnosticados antes de los 4 años de edad, lo que sugiere que la hipoglucemia severa puede originar un empeoramiento del funcionamiento cognitivo (Rovet et al. 1987).

Variables como la edad que tiene la persona cuando se le diagnostica la diabetes y el control metabólico de la enfermedad influyen en el funcionamiento cognitivo de estos enfermos. Ryan ante la presunción de que la diabetes mellitus pudiera asociarse a cambios neuroconductuales y neuropsicológicos (atención, memoria, velocidad mental y motora, coordinación mano-ojo), tanto en niños como en adultos diabéticos, realizó un estudio en el que comparaba niños diabéticos con adultos diabéticos. En este trabajo se observó que los principales riesgos neuroconductuales para los niños y adolescentes diabéticos son la edad en la que se realiza el diagnóstico de la enfermedad y el tener problemas escolares. Los niños con un diagnóstico temprano de la enfermedad mostraban un mayor número de alteraciones cognitivas en todas las medidas realizadas. Los niños diabéticos con problemas de atención en la escuela puntuaban más bajo en test verbales y de aprovechamiento escolar. Los adultos diabéticos tienen como principal factor de riesgo el mal control metabólico de la diabetes, lo que origina una mayor posibilidad de mostrar pequeños cambios en medidas de eficiencia mental, sobre todo en tareas que requieren un procesamiento de la información. Las hipoglucemias pueden afectar el funcionamiento cognitivo en las personas diabéticas de cualquier edad (Ryan, 1988). Prescott et al. compararon un grupo de diabéticos con un mal control metabólico de la diabetes con otro grupo bien controlados. Se les pasó un test de memoria formado por diez listas de palabras. Estas palabras les eran leídas para evitar los problemas que podían surgir por déficit en la visión que pueden tener. Se quería evaluar los efectos que la duración de la diabetes puede tener en la función mnémica de los diabéticos. Los resultados indicaron que la duración de la enfermedad estaba inversamente relacionada con las puntuaciones obtenidas. El funcionamiento cognitivo no estaba afectado por el grado de control metabólico de la diabetes. Estos resultados

hicieron concluir a los autores que la afectación cognitiva que muestran las personas diabéticas, que en un principio se achacaba a la enfermedad, es más probable que sea un daño neurológico orgánico. A lo que más afecta la organicidad de la enfermedad es a la función abstracta. Esto se podría asociar con el perjuicio específico de la codificación de la información (Prescott, et al. 1990). Northan et al. examinaron la relación entre variables de la enfermedad, ejecución neuropsicológica y estatus psicosocial. Estudiaron dos parámetros, el control metabólico reciente y el control metabólico a largo plazo. El funcionamiento neuropsicológico se evaluó con tests estandarizados de inteligencia, memoria, aprendizaje, destreza viso-gráfica, flexibilidad mental y habilidad para solucionar problemas. La conclusión a la que llegaron fue que no existía ninguna relación entre funcionamiento neuropsicológico y variables como edad de comienzo de la enfermedad o nivel de control metabólico (Northan, et al., 1992).

Años más tarde Northan et al. quisieron identificar los predictores de los cambios neuropsicológicos relacionados con la diabetes Tipo 1 en los dos primeros años de evolución de la enfermedad. Estudiaron 116 niños cuyas edades estaban entre los 3 y los 14 años. Se les evaluó en dos ocasiones: en el momento del diagnóstico y dos años después. Se examinaron las relaciones que pueden existir entre variables como edad de diagnóstico e historia de control metabólico en los dos primeros años de evolución de la enfermedad. Los resultados alcanzados mostraban que estas variables de la enfermedad eran buenos predictores de los cambios en las puntuaciones obtenidas en los tests neuropsicológicos en los dos primeros años de evolución. La edad de comienzo de la diabetes es un predictor negativo para los cambios en el CI. Tanto las hipoglucemias severas y recurrentes como la hiperglucemia crónica se asocian con una reducción en las puntuaciones de memoria y en la capacidad de aprendizaje. Las conclusiones a las que se llegan son que la relación entre control metabólico y riesgo neuropsicológico no es lineal tanto en los niños con hipoglucemias recurrentes y severas como en los que tenían hiperglucemia crónica y que los cambios mostraron estos niños cuando tenían puntuaciones más bajas en sus perfiles neuropsicológicos negativos, y cuando

el diagnóstico de la diabetes era temprano, afectan particularmente a la adquisición de tareas visoespaciales (Northan, et al. 1999).

No hay consenso acerca de la afectación que los episodios de hipoglucemia tienen sobre el funcionamiento cognitivo de los diabéticos. Hay autores (Lingenfelser et al. 1992; Sanchon et al. 1992; Gschwend et al. 1995, Desrocheer, et al. 2004) que indican que la hipoglucemia afecta al funcionamiento cognitivo de una manera permanente. Otros autores (Ryan, et al. 1993; Kramer et al. 1998; Austin et al. 1999; Wysocki et al. 2003) manifiestan que los episodios de hipoglucemia no causan un deterioro en el funcionamiento cognitivo. Una tercera consideración es la que indica que los efectos que tiene la hipoglucemia sobre el funcionamiento cognitivo son transitorios, es decir, sus efectos se mantienen hasta que se vuelve a los niveles de normoglucemia (Reich et al. 1990; Waye, 1990).

Hemos podido observar una cierta controversia entre si ataques repetitivos de hipoglucemia severa pueden o no producir deterioro cognitivo y cómo variables como hipoglucemia, control metabólico de la enfermedad y tiempo de evolución influyen significativamente en el desarrollo cognitivo de los niños diabéticos. En los estudios en los que se ha encontrado que la función cognitiva de los diabéticos está alterada se comprobó que los pacientes con un pobre control metabólico presentaban una gran alteración de la función cognitiva cuando se comparaban con otros niños diabético que tenían un adecuado control metabólico de la enfermedad. Para comprobar estas hipótesis Meneilly et al. estudiaron 16 personas diabéticas que compararon con 16 personas no diabéticas. A ambos grupos se les pasó una batería de tests neuropsicológicos en dos ocasiones: con un intervalo de tiempo de al menos dos semanas. Las pruebas se les volvieron a pasar después de tomar una dosis estable de medicación al menos durante seis meses. Los resultados mostraron que había un descenso rápido y significativo de los niveles de glucemia después del tratamiento. Tras seis meses de medicación el grupo diabético presentó una mejora en sus puntuaciones. Ante estos resultados se aprecia que el obtener una mejora en el control glucémico produce efectos

beneficiosos en la función cognitiva de las personas diabéticas (Meneilly, et al., 1993).

El tiempo de reacción ante cualquier actividad se ve influido también por las hipoglucemias. Para evaluar los efectos que pueden tener los episodios de hipoglucemia en el funcionamiento cognitivo de los niños diabéticos Ryan et al. estudiaron una muestra de 11 niños con diabetes mellitus insulino dependiente. Su rango de edad estaba comprendido entre los 11 y los 18 años. A todos ellos se les diagnosticó la enfermedad entre los 2 y los 10 años. Se les pasó una batería de tests cognitivos. Estas pruebas se les administraron cuatro veces: en estado de normoglucemia, como línea base; al inicio y al final de un episodio de hipoglucemia y en el momento de restaurarse de nuevo el estado de normoglucemia. Los resultados mostraron que el tiempo de reacción cambiaba cuando se modificaban los niveles de glucosa en plasma, siendo más lento en las dos medidas en estado de hipoglucemia. En la ejecución del test del trazo (TMT), se observó un empeoramiento clínicamente significativo durante la fase de hipoglucemia. La realización del test de colores y palabras de Stroop fue significativamente más lenta en estado de hipoglucemia, sin embargo, en los periodos de normoglucemia no se observaron cambios significativos. En los resultados obtenidos en las Escalas de Inteligencia de Wechsler para niños y adultos (WISC y WAIS respectivamente) se apreció un número relativamente importante de coeficientes de correlación alterados. Los autores concluyen que el episodio de hipoglucemia estaba asociado con una reducción significativa de la eficiencia mental en las personas diabéticas y que la completa restauración del funcionamiento cognitivo tras un episodio de hipoglucemia no se asocia totalmente con la restauración de la normoglucemia (Ryan, et al. 1990).

El estudio realizado por Deary et al. en 1992 se examina el papel que pueden tener las influencias biológicas y ambientales en la inteligencia. La historia previa de episodios de hipoglucemias severas y recurrentes se evaluó mediante una entrevista estructurada. Los autores observaron que la frecuencia de las hipoglucemias severas se mantenía después de 18 meses. El descenso producido en la puntuación del C.I. también se mantenía. Ante estos resultados se concluye que: los ataques repetidos de hipoglucemias severas

estaban asociados con un descenso de la puntuación en el CI que la frecuencia de las hipoglucemias severas estaba relacionada significativamente con el tiempo de reacción y con el umbral de rapidez de procesamiento de la información visual y que en una muestra con una distribución normal en las puntuaciones obtenidas en C.I. las medidas de inteligencia correlacionaban significativamente con tests cognitivos elementales, especialmente en tareas de procesamiento visual. Driesen et al. quisieron evaluar la posible influencia que la hipoglucemia puede tener en la velocidad del procesamiento de los diabéticos. Los resultados mostraron la existencia de un aumento significativo del tiempo de reacción en estado de hipoglucemia moderada. Se observaron diferencias significativas en el estado de hipoglucemia, no influyendo en estas diferencias las cifras de glucosa que en este momento se tuviera, y el tiempo de reacción tanto en tareas complejas como sencillas fue igualmente sensible al enlentecimiento cognitivo que se asoció con la hipoglucemia (Driesen, et al. 1995).

La memoria también se ve afectada por la hipoglucemia. Wredling et al. compararon a 17 diabéticos Tipo 1 con una historia previa de hipoglucemias severas y recurrentes, con un grupo sin historia de hipoglucemias. Su objetivo era estimar la ejecución que los diabéticos tienen en tests neuropsicológicos. Los resultados mostraron que los diabéticos con una historia previa de hipoglucemias severas y recurrentes obtenían puntuaciones más bajas en pruebas de habilidad motora, memoria a corto plazo, memoria asociativa y tareas visoespaciales que aquellos que no la tenían. Estos autores evaluaban tareas de resolución de problemas en general. Los pacientes diabéticos con una historia previa de hipoglucemia, presentaron una frecuencia elevada de alteraciones en tareas de resolución de problemas, lo que sugiere una afectación del lóbulo frontal. La afectación cognitiva que presentan los diabéticos Tipo 1 con una historia previa de hipoglucemia tiene un factor de selección ya que no todas las funciones cognitivas se ven alteradas, y que los episodios de hipoglucemia severa y recurrente tienen como resultado una afectación cognitiva permanente (Wredling, et al. 1990).

Wolters et al. realizaron un estudio comparando niños no diabéticos con niños diabéticos tanto con un comienzo precoz como tardío de la enfermedad para estudiar la memoria a corto plazo y las estrategias que utilizan para recordar palabras. Los resultados mostraron que los niños con un comienzo precoz de la enfermedad usaban estrategias similares a las utilizadas por los otros dos grupos aunque recordaban un menor número de palabras que los diabéticos con un comienzo tardío de la diabetes y que los no diabéticos. Los niños con un pobre control metabólico de la enfermedad no utilizan, o utilizan menos, estrategias para aumentar el recuerdo que los niños con un buen control metabólico (Wolters, et al. 1996).

Dey et al. en 1997 estudiaron, si las posibles complicaciones de la diabetes pueden afectar al SNC. Para ello evaluaron neuropsicológicamente a personas menores de 55 años que padecían DMNID comparándolas con personas no diabéticas. A todos los participantes se les realizaron las siguientes pruebas: examen cognoscitivo mini mental y una batería de tests neurocognitivos. Los resultados indicaron que siete pacientes mostraban un empeoramiento cognitivo durante sus actividades diarias. En las puntuaciones del mini mental no se encontraron diferencias significativas entre ambos grupos. El grupo diabético mostró un empeoramiento en tareas de atención y memoria. No se apreciaron diferencias significativas en pruebas de comprensión, nombramiento, construcción y calculo. Variables como duración de la enfermedad, o niveles de HbA_{1c} no correlacionaban con los parámetros de la función cognitiva. Los autores concluyeron que el empeoramiento del SNC, junto con un empeoramiento de ciertas habilidades cognitivas, podría manifestarse en personas relativamente jóvenes con una larga evolución de la enfermedad (Dey, et al., 1997).

Hershey et al. quisieron averiguar si la hipoglucemia severa se puede asociar con el deterioro de la memoria a largo plazo. Para ello estudiaron a 69 niños diabéticos durante un periodo de tiempo de quince meses. A todos les pasaron pruebas de memoria espacial, memoria verbal, velocidad motora y atención. Los resultados mostraron que la hipoglucemia severa estaba relacionada con una peor ejecución en tareas de memoria a largo plazo

(Hershey, et al. 1997, 2004). Northan et al. describieron los perfiles neuropsicológicos en niños con diabetes Tipo 1. A todos los participantes se les realizó una evaluación previa en el momento del diagnóstico y 6 años después. Se compararon sus perfiles neuropsicológicos con los de un grupo de niños no diabéticos. Se estudiaron variables como edad de diagnóstico de la diabetes, control metabólico y estatus neuropsicológico. Después de seis años de evolución de la enfermedad el grupo diabético realizó peor pruebas de inteligencia, atención, velocidad de procesamiento, memoria a largo plazo, memoria inmediata, función ejecutiva y tareas cognitivas. Las pruebas de atención, velocidad de procesamiento y tareas ejecutivas estaban significativamente afectadas en los niños diabéticos con un comienzo precoz de la enfermedad (antes de los cuatro años). Los episodios de hipoglucemia severa se asociaron con puntuaciones bajas en el cociente intelectual verbal y total del WISC. Las conclusiones a las que llegaron fueron que los perfiles neuropsicológicos de los niños diabéticos a los dos años del diagnóstico de la enfermedad muestran una afectación leve de las regiones cerebrales temporal, anterior y media, y que la hipoglucemia severa, sobre todo en niños pequeños, puede explicar estos déficit (Northan, et al., 2001).

Lynch et al. estudiaron distintas modalidades de memoria y del aprendizaje en niños con diabetes mellitus insulín dependiente: memoria verbal, memoria visual, y atención/concentración. Los autores, además, validaron otros dos factores alternativos que consistían en una combinación de memoria/aprendizaje y de atención/concentración. Los resultados muestran que estos tres factores podrían proporcionar una adecuada caracterización de la memoria y del aprendizaje en los niños diabéticos. Este hecho aparece en algunos niños con diabetes, particularmente en aquellos que han tenido un diagnóstico temprano de la enfermedad y en los que han tenido ataques de hipoglucemia severos. Esto puede mostrar perfiles específicos que resultan de una ausencia de diferencias entre memoria verbal y visual (Lynch et al., 2004).

La mejora de la acción de la glucosa en la memoria es un tema estudiado desde hace años. En humanos se necesita menos dosis de glucosa que en animales para que el efecto de la glucosa en la memoria sea óptimo.

Muchas tareas en humanos están dificultadas por la afectación de la atención. Hay varias hipótesis sobre las bases fisiológicas de la afectación de la glucosa en la memoria como por ejemplo que las inyecciones de glucosa podrían atenuar sus déficit en el hipocampo. Estos déficit pueden deberse a cambios en los transportadores cerebrales de glucosa hipocámpica. Ya que ciertos neurotransmisores, como la acetilcolina, dependen directamente de la glucosa para su síntesis, se piensa que es la glucosa la que facilita la síntesis de los neurotransmisores aunque no se ha estimado qué niveles de glucosa son necesarios para que se produzca esta síntesis. Sin embargo, se han propuesto mecanismos periféricos, incluida la posibilidad de que la sensibilidad de las neuronas a la glucosa pueda servir como sensor para la producción de la glucosa necesaria para originar cambios neuronales eventuales, que podrían facilitar el procesamiento de la memoria. Los resultados podrían ser importantes ya que estos mecanismos sugieren que es la dosis de glucosa la que explica los efectos de la misma sobre el funcionamiento cerebral. Esto puede ser un avance para la hipótesis que afirma que la glucosa tiene efectos tanto a nivel de sistema nervioso central como del sistema nervioso periférico. La afectación de la memoria estaría unida a una alteración de los niveles de glucosa. Esta afectación es mínima en jóvenes pero aumenta en personas mayores de 65 años. Otro dato importante es que el tratamiento con medicamentos que afectan a la regulación de la glucosa también producen alteraciones cognitivas en las personas con diabetes (Messier, 2004).

Para comprobar que la insulina mejoraba la función de la memoria Benedict et al. administraron insulina intranasal durante ocho semanas para ver como influía tanto en la memoria a corto como a largo plazo. Utilizaron dos grupos de personas. Un primer grupo al que se le administraba insulina y otro al que le era administrado un placebo. Los autores encontraron que la memoria a largo plazo mejoraba significativamente tras ocho semanas de administración intranasal de insulina (Benedict, et al. 2004). Papanikolaou et al. indicaron que una cifra alta de glucosa postprandial estaba asociada con un empobrecimiento de la memoria verbal, Estos autores mostraron que el consumir 50 gr. de hidratos de carbono de asimilación lenta era mejor para el desarrollo cognitivo en el periodo postprandial en los adultos con diabetes Tipo 2, sobre todo en los

que experimentaban grandes elevaciones de los niveles de glucemia (Papanikolaou, et al. 2006).

Ante la falta de consenso sobre si la administración de glucosa mejora o no el rendimiento mnémico. Brandt et al. realizaron un estudio para investigar si la memoria se beneficia de los efectos de la glucosa producida por las emociones. Realizaron dos investigaciones. Una en la que presentaban palabras positivas y neutras sin administración de glucosa y otra en la que se administraba glucosa. Los resultados mostraron que el efecto de la glucosa facilitaba la memoria. Sería interesante estudiar si la asociación entre respuesta y administración de la glucosa es pertinente cuando la información se empieza a procesar en un estado emocional normal (Brandt et al. 2006).

Skenazy et al. usaron la forma abreviada del MMPI, la batería neuropsicológica Hastead-Reitan, la escala de inteligencia de Wechsler para adultos (WAIS) y la escala Wechsler de memoria para estudiar el ajuste psicológico y la ejecución neuropsicológica en pacientes diabéticos. Todas las pruebas se administraron a 39 pacientes diabéticos, a 20 enfermos crónicos no diabéticos y a 24 controles no diabéticos. Los resultados mostraron que el grupo no diabético obtuvo puntuaciones significativamente más altas que las obtenidas por los otros dos grupos. Entre los dos grupos de personas enfermas no se obtuvieron diferencias significativas. Los dos grupos con enfermedades obtuvieron puntuaciones significativamente más altas en las subescalas de hipocondriasis, depresión e histeria de la forma abreviada del MMPI. Los autores también encontraron una pobre adecuación a la ejecución neuropsicológica en las personas diabéticas (Skenazy, y Bigler, 1985).

La influencia que puede tener la insulina sobre la función cognitiva de los diabéticos ha originado gran preocupación. Muestra de ello es el trabajo realizado por Stolk et al. quienes estudiaron la asociación que hay entre insulina y función cognitiva. Reunieron a 5.510 personas mayores de 55 años. A todas les analizaron los niveles de insulina en suero dos horas después de una ingesta de glucosa. La función cognitiva se midió a través de la prueba mini mental. Los resultados mostraron la existencia de una asociación entre

aumento de la insulina postpandrial y disminución de la función cognitiva, pero solo en las mujeres. Esto sugiere que el aumento de insulina en suero se asocia con una disminución de la función cognitiva y con un aumento de los cuadros de demencia principalmente en mujeres (Stolk, et al., 1997).

Como se ha comprobando en toda esta exposición. tanto la hiperglucemia crónica como las hipoglucemias severas y recurrentes están implicadas en la aparición de daño cerebral en pacientes diabéticos. A pesar de esto, no se han descrito con exactitud los correlatos estructurales que lo originan y todavía no se sabe con rigor que cambios funcionales específicos ocurren en el cerebro ni como afectan estos cambios a la población diabética. En la tabla 4 se muestran las alteraciones cerebrales que pueden producir tanto la hipoglucemia como la hiperglucemia.

TABLA 4: ALTERACIONES CEREBRALES PRODUCIDAS POR LAS HIPOGLUCEMIAS Y POR LAS HIPERGLUCEMIAS

HIPOGLUCEMIA	HIPERGLUCEMIA
<ul style="list-style-type: none"> • Altera el funcionamiento del SNC. • Alteración de las funciones neuropsicológicas cognitivas. • Alta incidencia de accidentes cerebro vasculares. • Enlentecimiento de la eficiencia mental. • Alteración del EEG. • Afecta principalmente al hipocampo aunque también puede afectar al cortex cerebral y al cuerpo estriado. • Las áreas cerebrales más sensibles son la frontal, la parieto-occipital y la temporal. • Grave disfunción cerebral. • Cuando la hipoglucemia es crónica altera el transporte de la glucosa y el metabolismo microvascular. • Reducción de la tasa del metabolismo cerebral. 	<ul style="list-style-type: none"> • Altera el funcionamiento del SNC. • Grave disfunción cerebral. • Reduce la tasa del metabolismo cerebral. • Altera el flujo sanguíneo cerebral. • Alteraciones vasculares. • Alteraciones en el transporte de los nutrientes. • Alteraciones en la señal celular y de la neurotransmisión. • Afectación del desarrollo cerebral como consecuencia de la alteración de la síntesis de los componentes estructurales incluyendo la mielina.

La diabetes insípida no tiene nada que ver con la diabetes mellitus. Consiste en un fallo en la alteración de la vasopresina que es la encargada de regular la producción de la orina en los riñones. Su control puede presentar frecuentemente una alteración de la habilidad cognitiva como consecuencia de las hormonas necesarias para su tratamiento. Este hecho justifica el examen de la función cognitiva cuando se hace un diagnóstico de este tipo de diabetes. También sería necesario hacer un estudio clínico para investigar si la diabetes insípida se puede asociar con una alteración de las funciones cognitivas superiores (Nabe et al. 2007).

2.3. Asimetría cerebral y diabetes

Determinadas variables como la duración de la enfermedad y la edad de diagnóstico de la diabetes pueden influir en la definición de la dominancia cerebral de las personas diabéticas. La duración de la enfermedad es el factor que mejor predice la ejecución en tareas cognitivas relacionadas con el hemisferio izquierdo como las de formación de conceptos verbales, destreza lectora y deletreo, habilidad secuencial y manipulación rápida con la mano dominante. La edad de diagnóstico de la diabetes influye en la ejecución de tests con tareas que miden el funcionamiento del hemisferio cerebral derecho. Estas son tareas que requieren la identificación de estímulos visuales, así como destreza en resolución de problemas visoespaciales de memoria y de manipulación rápida con la mano dominante.

El sexo es una variable que influye en la asimetría cerebral (Skenazy et al., 1984; Rovet, et al. 1987). Estos autores indicaron que los varones diabéticos realizaban peor que los no diabéticos tareas de movimiento de los dedos tanto de la mano dominante como de la no dominante, también realizaron peor pruebas de fuerza con ambas manos y cometieron más errores somatosensoriales. Las mujeres sin embargo, no presentaban estas diferencias (Skenazy, Bigler, 1984). Rovet et al advirtieron que las hipoglucemias pueden influir en la asimetría cerebral de las personas diabéticas ya que pueden contribuir a un descenso del rendimiento cognitivo particularmente del

hemisferio derecho. Su investigación mostró que los niños que tenían un comienzo temprano de la enfermedad, y sobre todo las niñas, obtuvieron puntuaciones más bajas que los otros grupos en tests visoespaciales, no así en tareas de habilidad no verbal. Por otra parte, las niñas con un comienzo temprano obtuvieron puntuaciones más bajas en tareas espaciales sin tener en cuenta la historia previa de convulsiones debidas a los episodios de hipoglucemia previos. Los niños con un comienzo temprano obtuvieron puntuaciones más bajas únicamente si la hipoglucemia había cursado con convulsiones. Las convulsiones y la edad de comienzo de la diabetes están asociadas con una pobre ejecución en tareas espaciales (Rovet, et al., 1987).

Los efectos de la hipoglucemia en la asimetría cerebral de las personas diabéticas también fue estudiada por Reich et al. Estos autores estudiaron a niños en edad escolar a los que se les aplicó una batería de tests neuropsicológicos durante un episodio de hipoglucemia. En esta situación se apreciaron déficit cognitivos lo que hacía suponer que el impacto de una hipoglucemia puede afectar principalmente a la ejecución de la mano dominante. También observaron que los niños que habían experimentado episodios moderados de hipoglucemia mostraban una disminución de la ejecución de tareas cognitivas si eran comparados con diabéticos que no habían sufrido estos episodios previos de hipoglucemia y/o con no diabéticos en tareas de resolución de laberintos o al escribir su nombre. Esto solo ocurría si esta acción se realizaba con la mano dominante (Reich et al., 1990).

Variables como el tiempo de evolución de la enfermedad y la edad de diagnóstico influyen en la asimetría cerebral de los diabéticos (Ryan et al. 1985). Comprobaron que los diabéticos con un comienzo temprano de la enfermedad insertaban clavijas tanto con la mano dominante como con la no dominante más lentamente que los no diabéticos. Las conclusiones obtenidas muestran que la edad de diagnóstico y la duración de la enfermedad afectan al funcionamiento neuropsicológico de las personas diabéticas. La duración de la enfermedad es la variable que mejor predice la ejecución en los tests que requieren un alto sobreaprendizaje, y destreza verbal. La edad de comienzo predecía puntuaciones alteradas en los tests de procesamiento de la

información. Resultados opuestos a los anteriormente expuestos son los obtenidos por Jarjour et al. En este estudio se hipotetizó la existencia de una asimetría hemisférica junto con un aumento elevado del flujo sanguíneo cerebral en el hemisferio derecho durante la hipoglucemia. También se comprobó que este aumento del flujo sanguíneo cerebral era mayor en la sustancia gris (Jarjour, et al. 1995).

En la investigación realizada por López, et al. en 1996 con 16 niños (8 niños y 8 niñas) diabéticos que fueron comparados con una muestra de 21 niños (10 niños y 11 niñas) no diabéticos igualados en edad y nivel socioeconómico y sin ningún tipo de patología, se observó la existencia de un amplio predominio de casos de dominancia diestra en el grupo diabético. También se advirtió un buen grado de definición de la lateralidad en las personas diabéticas. Estos datos refuerzan la hipótesis de la ausencia de deterioro cerebral, ya que la existencia de una formula de lateralidad más inconsistente o el incremento de la zurdería es habitual en los niños con disfunción o lesión cerebral. En la evaluación de los tiempos de reacción los autores apreciaron la existencia de una tendencia, en las personas diabéticas que habían sufrido ataques de hipoglucemia severos, a presentar un mayor número de respuestas cruzadas, es decir, de respuestas que se originaban en el lóbulo izquierdo para estímulos del lóbulo derecho y viceversa (López, et al. 1996).

3. Neurofisiología y neuroimagen funcional en la diabetes

Los receptores cerebrales de la insulina están ampliamente localizados por todo el cerebro, encontrándose una mayor densidad de ellos en el bulbo olfatorio, en el hipotálamo, en el hipocampo y en el sistema límbico. Los pacientes con DMID que han tenido una historia de hipoglucemias severas y recurrentes se han asociado con un empeoramiento de la función cognitiva. La hipoglucemia influye en el funcionamiento cerebral debido a la capacidad que tiene el cerebro para poder utilizar el oxígeno adecuadamente con niveles bajos

de glucemia. Kern, et al. han demostrado que la insulina puede tener efectos beneficiosos tanto en el funcionamiento cerebral, como en la estimulación neuronal. A su vez, esta estimulación neuronal protege al tejido cerebral contra la isquemia. También disminuye el aprendizaje espacial. Se evaluaron los potenciales evocados auditivos en una tarea de vigilancia, pasando pruebas de recuerdo de palabras y de atención selectiva (test de colores y palabras Stroop). Obtuvieron las medidas de una fase de línea base y cada 90 minutos durante un tiempo de 360 minutos, mientras se les administraba, diferentes dosis de insulina. Los resultados obtenidos indicaron que la insulina tiene efectos positivos en la función cognitiva. Kern, et al. (2001). de Jong, (1950, 1977); y Bhardwaj, (1999), han investigado sobre este tema, comprobando que las alteraciones neurofisiológicas, en un principio, son reversibles. Sin embargo, si la persona diabética continúa teniendo ataques tanto de hiperglucemia como de hipoglucemias severas y repetitivas dichas alteraciones podrían llegar a ser irreversibles.

3.1 Electroencefalografía

Los primeros estudios que se han realizado sobre electroencefalografía y diabetes se realizaron alrededor de 1942. Uno de los primeros es el realizado por Eeg-Olofson et al. en 1966. En esta investigación se quería estudiar las alteraciones que, por motivo de la diabetes, pueden aparecer en el electroencefalograma, en el electromiograma y en la velocidad de conducción nerviosa de las personas diabéticas. Estudiaron a 85 niños con DMID. Su edad oscilaba entre los 2 y los 16 años. La duración de la enfermedad estaba entre los 0 y los 14 años, siendo la media de 4,6 años. En el 59% de los casos la diabetes fue diagnosticada entre el año y los nueve años de edad y el 41% restante se diagnosticó entre los 9 y los 15 años. Ningún participante tenía complicaciones debidas a la diabetes. A todos los participantes se les registró un EEG. A 58 de los participantes se les tomó la velocidad de conducción nerviosa en el peritoneo y en 62 casos se tomó la velocidad de conducción cubital. Ese grupo se comparó con un grupo no diabético igualado en variables como edad, sexo, nivel sociocultural etc. Los resultados mostraron que en el

EEG se observó una actividad α lenta en los diabéticos. Hay una reducción significativa de la velocidad de conducción nerviosa en el grupo diabético tanto en el tubo perineal como en el cubital. El análisis electromiográfico mostró alteraciones en el 5% de los casos. Se apreciaron EEG alterados en el 33% de los diabéticos y en el 13% de los no diabéticos. No hubo relación entre estas alteraciones y edad, edad de comienzo de la enfermedad, duración de la diabetes o control metabólico. Cuando había una historia previa de comas hipoglucémicos la actividad α fue más lenta si se comparaba con la del grupo no diabético, siendo más significativa esta diferencia por debajo de los nueve años de edad (Eeg-Olefsson y Peterson, 1966).

Haumont et al. encontraron una correlación significativa y positiva entre la presencia de alteraciones en el EEG y el grado de control metabólico de la diabetes. Sin embargo, no se observó un aumento significativo de estas alteraciones en relación con la duración de la enfermedad. Este estudio se realizó con 61 niños y adolescentes diabéticos (36 varones y 25 mujeres). Su edad estaba comprendida entre 1 y 22 años. El tiempo de evolución de la enfermedad oscilaba entre los 4 meses y los 12 años. A todos se les realizó un EEG. Se observaron alteraciones en el EEG en el 26% de la muestra diabética estudiada (muchos de los cuales fueron diagnosticados antes de los 5 años) frente al 7% de los no diabéticos. Se observó que la incidencia de EEG con alteraciones era mayor en el grupo diabético con un pobre control metabólico cuando la comparación se hacía con pacientes diabéticos con un buen control de la enfermedad. Se apreció que la duración de la enfermedad no guardaba relación con las alteraciones en los EEG. Con estos resultados se puede concluir que tanto las hipoglucemias sufridas por los diabéticos como la encefalopatía diabética pueden producir daño neuropsicológico, y que la duración de la enfermedad no condiciona el registro del EEG (Haumont, et al. 1979).

Pramming et al. estudiaron a trece personas con DMID a las que se les provocó gradualmente una hipoglucemia. Durante la disminución de la glucemia y una vez alcanzados los niveles de normoglucemia se les registró un EEG continuo. Los resultados mostraron que no se producían cambios en el

EEG cuando los niveles de glucosa en sangre estaban por encima de 3 mmol/l. Con una media de glucosa en sangre de 2.0 mmol/l la actividad de la onda α descendía bruscamente. Se observó que la actividad de la onda θ aumentaba reflejándose una diferencia neuronal en el cortex, y que cuando las concentraciones de glucemia eran bajas los cambios en el EEG mostraban una afectación importante de las estructuras cerebrales. La normalidad en el EEG se restablecía con una concentración de glucosa en sangre de 2.0 mmol/l. No se encontró una correlación significativa entre concentración de glucemia, comienzo de cambios en el EEG, edad, duración de la diabetes, dosis de insulina, niveles de HbA_{1c}, valor del descenso de la glucosa en sangre y aparición de síntomas y signos de hipoglucemia (Pramming, et al 1988).

Hallazgos similares fueron encontrados por Tribl et al. Examinaron a 14 personas con DMID (8 varones y 6 mujeres) con una media de edad de 33,1 años. Se les realizó un EEG bajo dos condiciones: en estado de normoglucemia y en estado de hipoglucemia. Siete participantes tuvieron un buen reconocimiento de las hipoglucemias y el resto reconocían mal su sintomatología. Los resultados mostraron que durante la hipoglucemia se producía un descenso de la actividad de la onda α y un aumento en la de la onda δ . El aumento de la actividad de la onda τ fue muy significativo. El parámetro más relevante se encontraba en la ratio α - δ . En estado de hipoglucemia moderada se apreció un aumento de la actividad de las ondas δ y τ y se apreció una actividad máxima en la región fronto-lateral. En estado de hipoglucemia severa hubo un enlentecimiento máximo de las frecuencias en las regiones posteriores del cerebro (centro-temporal y parieto-occipital). Las diferencias entre los grupos con buen y mal reconocimiento de la hipoglucemia fueron más pronunciadas durante la hipoglucemia moderada en C₃, C₄ y P_z. Ante estos resultados se puede concluir que los cambios aparecidos en el EEG se corresponden con un síndrome orgánico cerebral temporal (Tribl, et al, 1996).

En 2000 Howorka et al. estudiaron los parámetros de vigilancia en el EEG de las personas diabéticas en situación de hipoglucemia y los compararon

con los de personas no diabéticas. Estudiaron a 13 personas diabéticas con una historia previa de hipoglucemias severas y recurrentes, a 14 diabéticos Tipo 1 sin historia previa de hipoglucemia y a un número igual de no diabéticos. Los dos grupos diabéticos estaban igualados en nivel de HbA_{1c}. Los resultados obtenidos mostraron que: los pacientes con historia de hipoglucemia presentaban una reducción y un enlentecimiento de la función de la onda β . Los diabéticos sin historia hipoglucémica únicamente mostraron una reducción de la onda β . Había un enlentecimiento significativo de todas las ondas en los pacientes con hipoglucemia al compararlos con los que no la tenían. Las personas que habían tenido hipoglucemias previas, cuando no estaban en este estado, presentaban una reducción significativa de la vigilancia cuando se comparaban con los otros dos grupos participantes (Howorka, et al., 2000).

Como se ha podido observar, las personas diabéticas muestran ciertas alteraciones en el EEG, sobre todo si tienen una historia previa de hipoglucemias severas y repetitivas. Las alteraciones son más significativas cuando el registro se realiza en estado de hipoglucemia.

3.2 Potenciales evocados

Los potenciales evocados (PE) representan una técnica no invasiva utilizada ampliamente para detectar lesiones neurológicas, especialmente cuando estas no se manifiestan clínicamente. Se denomina PE a todas las modificaciones de la actividad eléctrica del sistema nervioso producidas por algún estímulo físico, psíquico o de la combinación de ambos. Estos fenómenos bioeléctricos se registran en el cuero cabelludo y se pueden promediar dando lugar a ondas con picos positivos y negativos de una determinada amplitud y que se suceden de acuerdo a unas latencias específicas. Una división de los potenciales evocados es la siguiente:

- A) Potenciales evocados tempranos, exógenos o de latencia corta: actúan entre 1 –10 ms. y dan lugar a ondas positivas que se definen como Onda I, II, III, IV, V, VI y VII.

- B) Potenciales evocados medios: aparecen entre 10 y 100 ms. Dan lugar a ondas positivas y negativas que se identifican como No, Po, Na, Pa, Nb y Pb.
- C) Potenciales evocados tardíos o endógenos: aparecen a partir de los 100 ms. originando ondas positivas y negativas de las cuales las más importantes son: N100, P100, N200, P300

Los PE también pueden clasificarse en función del tipo de estímulo utilizado:

- a) Potenciales evocados auditivos (PEA): estimulación auditiva.
- b) Potenciales evocados visuales (PEV): estimulación visual.
- c) Potenciales evocados somatosensoriales (PES): estimulación eléctrica próxima a un músculo.

Tanto los estudios electrofisiológicos como los de neuroimagen funcional que utilizan potenciales evocados muestran que las personas diabéticas presentaban latencias y amplitudes alteradas, lo que se asoció con las hipoglucemias que padecen estos enfermos y con alteraciones en el fluido sanguíneo cerebral (Lovasik et al. 1988; McCrimmon et al. 1996; Verrotti et al. 2000).

Al estudiar los potenciales evocados en los pacientes diabéticos se ha demostrado la existencia de alteraciones en los circuitos neuronales tanto aferentes como eferentes. Se ha observado que el tiempo de conducción central está ligeramente prolongado en los diabéticos, y que la memoria sensitiva primaria está más afectada probablemente como consecuencia de la axonopatía central-periférica distal. Las alteraciones del SNC son más frecuentes en los pacientes diabéticos que presentan neuropatía periférica y los potenciales evocados pueden estar alterados incluso en pacientes sin neuropatía. Aunque tanto los potenciales evocados visuales como los auditivos y los somatosensoriales suelen presentar alteraciones conjuntas, en ocasiones estas alteraciones se muestran aisladas.

Los estudios electrofisiológicos mediante la utilización de PE, tratan de objetivar el daño que la diabetes puede producir en el SNP y en el SNC. Se ha visto que tanto el uso de PEV, como de PEA y de PES pueden ser válidos para conocer cómo es la distribución de estas alteraciones en los pacientes diabéticos. Las alteraciones pueden aparecer en un estadio temprano de la enfermedad y mantenerse en el tiempo. Los pacientes con DMID que han tenido una historia de hipoglucemias severas y recurrentes han mostrado un ligero empeoramiento de la función cognitiva (Comi, 1997).

Para estudiar la afectación de la función cognitiva en las personas con DMID Pozzesere et al. investigaron la influencia de la diabetes en las funciones mnémicas y cognitivas superiores. Seleccionaron a 16 personas diabéticas insulín dependiente y las compararon con un grupo de personas no diabéticas. Se les registraron potenciales evocados de latencia corta, potenciales evocados visuales y potenciales evocados auditivos. Se controlaron variables como la edad, el tiempo de duración de la diabetes y el grado de control metabólico de los pacientes. Los resultados mostraron que los valores de la onda P300 estuvieron aumentados significativamente en los pacientes diabéticos cuando se comparaban con los resultados obtenidos por el grupo no diabético. Tres diabéticos mostraron valores por encima de rango de los valores normales. Una persona diabética mostró registros alterados de los PEV mientras que las alteraciones electrofisiológicas o psicométricas no correlacionaban claramente con el tiempo de duración de la enfermedad. Las funciones cognitivas superiores pueden estar afectadas por la diabetes como lo demuestran el análisis de la P300 y el test de memoria a corto plazo. El análisis electrofisiológico endógeno realizado mostró cambios neuropsicológicos que no eran detectados mediante tests psicométricos. Las alteraciones de los potenciales evocados estaban presentes en la mitad de los pacientes diabéticos. Las alteraciones en el SNC presentaban una distribución desigual en la diabetes (Pozzesere, et al. 1991).

Otros estudios electrofisiológicos (Kurita et al., 1995; Maeztu et al. 1995) han revelado que existe un empeoramiento tanto en los PEV como en los PEA del tronco del encéfalo y en los PES en las personas que padecen diabetes

mellitus. Estas alteraciones las pueden sufrir tanto las personas con DMID como las que padecen DMNID pudiendo producirse alteraciones en las funciones cognitivas superiores. Esto queda avalado con la presencia de latencias en la P300 significativamente más largas en las personas diabéticas.

Kramer et al. quisieron comprobar si los episodios de hipoglucemia que padecen los pacientes diabéticos producen o no disfunción cognitiva. Estudiaron a 108 personas con DMID (40 varones y 68 mujeres). La media de su edad era de 36 años. Todos habían sido diagnosticados antes de los 50 años. Este grupo se comparó con un grupo no diabético compuesto por 108 personas. A todos se les pasó un registro de potenciales evocados. Los resultados mostraron que no había diferencias significativas en la latencia y en la amplitud de la onda P300. Al comparar los grupos no diabético y diabético se observó que la latencia de la onda P300 fue significativamente más retardada en el grupo diabético. Las personas con DMID mostraron una tendencia al enlentecimiento en la ejecución de la parte A del test del sendero. Estos resultados indican una disfunción cognitiva cerebral en las personas diabéticas (Kramer, et al., 1998).

Se ha comprobado que los tiempos de reacción y los PE son significativamente más lentos durante los estados de hipoglucemia. Lobman et al. analizaron la adaptación cognitiva en pacientes diabéticos comparándolos con un grupo no diabético. El análisis cognitivo lo hicieron utilizando los siguientes componentes: selección de estímulos, selección de respuestas y velocidad de reacción encontrándose la persona en estado de hipoglucemia. También estudiaron el tiempo de reacción de los potenciales evocados. El número de participantes fue de 12 diabéticos y de 12 no diabéticos. A todos se les pasaron las pruebas en estado de hipoglucemia. Los resultados demostraron que los tiempos de reacción y los potenciales evocados tanto en la selección de estímulos como en la selección de respuestas estaban significativamente demorados durante la hipoglucemia en ambos grupos. Los potenciales evocados tempranos permanecieron inalterados, lo que sugiere que la hipoglucemia produce una demora en la selección de estímulos, que origina un retraso en los procesamiento de control y motor. Las personas

diabéticas mostraron una negatividad temprana que cambiaba en el cortex frontal así como una mejor adaptación al estado de hipoglucemia en la zona del cortex frontal. Una vez alcanzado el estado de normoglucemia, tanto la selección de estímulos, como la selección de respuesta, y el tiempo de reacción volvían a la línea base en el grupo diabético. Se observó que entre las personas no diabéticas la selección de respuestas y el tiempo de reacción todavía se mantenían retrasados al volver a la línea base (Lobman, et al., 2000).

La hipoglucemia es una alteración que afecta al SNC. La influencia directa que puede tener en la función nerviosa periférica aún no está bien conocida. Wysocka-Mincewicz et al. realizaron un estudio para comprobar la influencia que puede tener la hipoglucemia tanto severa como moderada en la función del sistema nervioso periférico y en las vías visuales y auditivas. Estudiaron niños con diabetes mellitus Tipo 1 de 10 años de edad y al menos tres años de evolución de la enfermedad. Los resultados mostraron que los subgrupos que habían tenido episodios de hipoglucemia presentaban un retraso significativo en todos los parámetros de conducción nerviosa. La latencia en la onda III de los potenciales evocados auditivos y en el intervalo I - III de los grupos con historia de hipoglucemia fue significativamente más prolongada. En los potenciales evocados visuales estos autores no detectaron diferencias. Esto hace concluir que los episodios frecuentes de hipoglucemia moderada son un factor de riesgo importante que dañan el SNC y el SNP si se comparan con los efectos que pueden tener varias hipoglucemias severas (Wysocka-Mincewicz, et al. 2007).

3.2.1 Potenciales Evocados Visuales

Aunque los estudios sobre los Potenciales Evocados Visuales (PEV) son muy comunes, las investigaciones de los PEV en la diabetes mellitus son escasas y los resultados obtenidos en ellas son variables. En pacientes con una larga evolución de la diabetes, la incidencia de alteraciones de los PEV es alta aunque estas alteraciones son mayores en el electroretinograma (Jiménez

et al. 2003). Autores como Lip y Yang (2001) indicaron que las alteraciones que presentaban los enfermos diabéticos se podrían considerar como un índice de la función visual de las personas con DMNID. El grado de alteración que estas personas podían alcanzar estaría relacionado tanto con el nivel de la glucemia basal, como con lesiones en los nervios periféricos o con la retinopatía diabética. Según autores como Pierzchala et al. (2002) dichas alteraciones afectan negativamente tanto a la velocidad del flujo sanguíneo de las arterias carótidas y oftálmicas como a las vías visuales produciendo la alteración de los PEV (Jimenez et al. 2003).

Uno de los primeros trabajos sobre PEV y diabetes es el realizado por Puvanendran et al. En esta investigación, y ante la afirmación de que es común creer que la neuropatía óptica diabética es muy rara y la pérdida de visión que se puede producir en la diabetes se atribuye a otras causas, los autores quisieron comprobar si esta hipótesis era cierta o no. Para ello estudiaron a 16 personas con diabetes (10 hombres y 6 mujeres) sin retinopatía ni ningún otro tipo de enfermedad ocular y con un aprendizaje visual normal. Este grupo fue comparado con otro de 35 personas no diabéticas. Su edad oscilaba entre los 16 y los 60 años. Los autores querían estudiar la afectación del nervio óptico usando potenciales evocados visuales producidos por un modelo de estimulación cambiante. Los resultados obtenidos fueron que la latencia estaba aumentada más de una desviación típica en 13 diabéticos (51%). Esta latencia aumentaba en más de tres desviaciones típicas en 10 de las personas diabéticas (62,5%). Los aumentos de la latencia se asociaron frecuentemente con una marcada reducción de la amplitud del campo visual. Se apreció una buena correlación entre conducción del nervio óptico y del nervio periférico sensorial. No se observó correlación entre duración de la enfermedad y control metabólico. Esto demuestra que hay una alta correlación entre alteraciones de los PEV y diabetes (Puvanendran, et al, 1983).

En un trabajo realizado por Cirillo et al. se estudió a 30 niños y adolescentes diabéticos insulín dependientes. De ellos 13 eran varones y 17 mujeres. El rango de edad oscilaba entre los 7 y los 12 años. La duración media de la enfermedad variaba entre el año y los 12 años. El grupo no

diabético lo formaban 28 personas (15 hombres y 13 mujeres). Su rango de edad estaba entre los 5 y los 26 años. Los resultados mostraron que dos de los pacientes presentan signos claros de alteración neuronal, como la pérdida de los signos precursores del estado de hipoglucemia, la presencia de historia de neuropatía óptica retrobulbar, parestesia frecuente y pérdida de sensibilidad. En el grupo diabético se detectó hipotensión ortostática. La latencia de la P100 fue de $108,4 \pm 5,5$ ms. en el grupo no diabético y de $116 \pm 9,5$ ms en el diabético. Se apreciaron diferencias significativas entre diabéticos y no diabéticos en la latencia de los PEV solo en las mujeres. Entre los diabéticos no se encontró correlación significativa entre latencia de la P100 y variables como edad, duración de la enfermedad y media de HbA_{1c} (Cirillo, et al. 1984).

Yaltkaya et al. realizaron una investigación que tenía como objetivo estudiar como la diabetes puede afectar al SNC. Estudiaron a 25 pacientes diabéticos (15 hombres y 10 mujeres). El rango de edad oscilaba entre los 12 y los 78 años. El 80% de los pacientes padecía neuropatía periférica. La duración de la diabetes oscilaba entre el año y los 15 años con una media de 6 años. El grupo no diabético lo formaban 30 personas (15 varones y 15 mujeres). El rango de edad de estas personas se encontraba entre los 17 y los 72 años. A todos los participantes se les registraron PEV con un modelo ajedrezado presentado en una pantalla de televisión en blanco y negro. Se midieron las ondas P70, P100, N90 y N140, Los resultados mostraron que el potencial de la N90 no mostraba diferencias significativas entre ambos grupos. En la onda P100 se apreciaron diferencias significativas entre los dos grupos respecto a su potencial. La diferencia de potencial de la N140 entre ambos grupos también fue significativa. Se apreciaron diferencias significativas entre los dos grupos en la latencia interpicos de las ondas N90 y N140. En el nervio sural se apreciaron latencias más largas y amplitudes más pequeñas en el grupo diabético en la onda P300. El grupo experimental presentaba un retraso en la latencia de la onda P100 y mostró una correlación significativa con la duración de la enfermedad. Estos resultados podrían deberse a problemas en la mielinización causados por la enfermedad (Yaltkaya, et al. 1988).

Lovasik et al. realizaron un estudio electrofisiológico de la función visual en jóvenes con diabetes mellitus insulino-dependiente. Examinaron la función neural en la retina mediante un electrorretinograma y midieron las vías macula-corticales mediante PEV. Estudiaron a 30 personas con diabetes juvenil. Este grupo fue comparado con otro de personas no diabéticas. La duración media de la diabetes fue de 5,6 años. Los resultados de esta investigación mostraron que había pequeñas diferencias en amplitud y en las características corticales de los potenciales retinianos. Hay una respuesta más corta de la onda β del retinograma. Se encuentra una amplitud más larga en los potenciales evocados oscilatorios. Estos resultados pueden ser los signos tempranos de un aumento del fluido sanguíneo cerebral por autorregulación vascular para compensar la hipoxia generalizada. Los estudios longitudinales son importantes para determinar tanto el significado fisiológico de estos hallazgos como el valor pronosticado de los potenciales evocados en la diabetes (Lovasik, Spafford, 1988). Algan et al. realizaron una investigación con 50 pacientes diabéticos de los cuales 31 padecían diabetes Tipo 1 y 19 diabetes Tipo 2. Su media de edad era de 39,8 años y la de la duración de la enfermedad de 10,4 años. Este grupo fue comparado con otro formado por 54 personas no diabéticas. Los resultados obtenidos ponen de manifiesto que la latencia de la onda P100 fue significativamente más larga en los pacientes diabéticos. El 28% de los diabéticos mostró latencias de la onda P100 por encima del rango normal. No se encontraron correlaciones entre latencia de la onda P100 y tipo o duración de la diabetes, control metabólico, o presencia de complicaciones degenerativas. En el grupo no diabético no se apreciaron diferencias significativas en las latencias de la onda P100 entre sexos o entre los registros del ojo derecho y del ojo izquierdo. La diferencia en la latencia en la onda P100 no fue significativamente relevante entre los dos tipos de diabetes, sin embargo, fue más corta en los diabéticos con un peor control metabólico (Algan, et al. 1989).

Papakostopoulos et al. llevaron a cabo un estudio comparativo de la pupilometría, electrorretinograma, y PEV entre personas diabéticas y no diabéticas. Estudiaron a 24 personas no diabéticas y a 56 diabéticas. Se les realizó una pupilometría, un electrorretinograma y PEV. De los 56 pacientes

diabéticos, 34 no tenían retinopatía diabética. Con estos datos formaron tres grupos: no diabéticos, diabéticos sin retinopatía y diabéticos con retinopatía. Los tres grupos tenían una media de edad de 30 años. El promedio de la duración de la diabetes para el grupo sin retinopatía fue de 6 años y para los diabéticos con retinopatía fue de 17,7. Los resultados mostraron que la onda β del electroretinograma fue significativamente más pequeña en el grupo sin retinopatía cuando se comparaba con el grupo no diabético. Esta misma onda β fue significativamente más pequeña en los pacientes con retinopatía cuando eran comparados con el grupo que no la padecía. Los PEV estuvieron significativamente más retrasados en los dos grupos diabéticos cuando eran comparados con el grupo no diabético. Las diferencias en los PEV no fueron significativas entre los dos grupos diabéticos. El grupo diabético con retinopatía mostró un diámetro pupilar significativamente más pequeño que los otros dos grupos. En la pupilometría con luz continua el diámetro pupilar fue significativamente mayor en el grupo sin retinopatía que en el grupo no diabético. La pupila de los diabéticos fue significativamente menos reactiva que la de los no diabéticos. Las pupilas de los pacientes con retinopatía eran menos reactivas a la luz que las de los diabéticos sin retinopatía (Papakostopoulos, et al. 1991).

Ziegler et al. quisieron comprobar si los PEV mejoraban en personas diabéticas pobremente controladas después de un corto periodo de tiempo con un estricto control metabólico. Para lograr este objetivo estudiaron a 12 diabéticos mal controlados. De ellos 7 eran insulino dependientes y 5 no insulino dependientes. Excluyeron a los pacientes con neuropatía o retinopatía diabética manifiesta. Este grupo se comparó con un grupo de 12 personas no diabéticas. Se registraron PEV antes y después de 72 horas de la normalización de la glucemia, En el grupo diabético se determinó el nivel de HbA_{1c} mediante cromatografía líquida de alta ejecución. Los resultados muestran que la latencia de la onda P100 era más larga en el grupo diabético. Cuatro personas diabéticas presentaron alteraciones en los PEV. Después de un estricto control metabólico, la media de la latencia de la onda P100 en el grupo diabético fue significativamente más corta, aunque sus valores fueron significativamente más largos que los obtenidos por el grupo no diabético. No

se encontró ninguna correlación entre el descenso de los niveles de glucosa en sangre y las alteraciones encontradas en los PEV. La normalización de la glucemia a corto plazo se asoció con una alteración de la latencia de la onda P100 en pacientes diabéticos sin complicaciones metabólicas. Esto hace pensar que los PEV alterados pueden ser reversibles (Ziegler, et al. 1994).

Uccioli et al. quisieron evaluar si las alteraciones electrofisiológicas de la función visual aparecen en los pacientes diabéticos recién diagnosticados. Estudiaron un grupo de personas diabéticas insulino dependiente y lo compararon con otro de personas no diabéticas. La media de edad del grupo no diabético fue de 28,7 años y la del grupo diabético de 25,2 años. La media de la duración de la enfermedad era de 5,3 años. El grupo diabético presentaba un control metabólico estable (HbA_{1c} 7,5%). Tanto los electrorretinogramas con flash como los potenciales oscilatorios fueron similares en los dos grupos. En condiciones basales los PEV mostraron que la latencia de la onda P100 estaba significativamente incrementada en el grupo diabético frente al no diabético. La amplitud de las ondas N75 y P100 fue similar en ambos grupos. El tiempo de recuperación de los potenciales visuales retinianos después de la estimulación luminosa resultó equivalente entre los dos grupos. La alteración presentada en los PEV sugiere una afectación temprana de la conducción del nervio óptico, y que tanto el mantenimiento de los flashes electrorretinográficos como la corta evolución de la enfermedad no originan cambios fisiopatológicos en la capa externa de la retina o en la función macular (Uccioli, et al. 1995).

Moreo et al. hicieron un estudio longitudinal para evaluar una posible progresión de las alteraciones neurológicas y de los PEV y pronosticar la estabilidad o severidad que la diabetes puede producir en las vías ópticas. Estudiaron a 18 personas (11 hombres y 7 mujeres) con DMNID y a 35 personas no diabéticas (20 varones y 15 mujeres). La media de edad del grupo diabético era de 51,1 años y la del no diabético de 49 años. La media de la duración de la diabetes era de 7,9 años. Todos los diabéticos estaban tratados con antidiabéticos orales. Se realizó un registro de PEV y otro de velocidad de conducción nerviosa en dos ocasiones: una de línea base y otra pasados cuatro años del diagnóstico de la enfermedad. En el primer registro la

latencia de la onda P100 estaba significativamente más retrasada en el grupo diabético. Se detectaron indicios de neuropatía periférica en cinco pacientes y en dos de ellos se encontraron alteraciones neuropsicológicas sin presentar signos clínicos de neuropatía. En el segundo registro se observó que no había alteraciones significativas en la latencia de la onda P100 en los pacientes diabéticos al compararlos con los resultados obtenidos en la línea base. El número de pacientes con signos clínicos y/o alteraciones neurofisiológicas sin signos clínicos o con enfermedad neurológica periférica aumentó a siete. Las alteraciones de los PEV permanecían estables en el tiempo, y la enfermedad neurológica periférica progresó y presentó una correlación positiva en el control metabólico (Moreo, et al. 1995).

Überall et al. quisieron estudiar los PEV en los diabéticos. Evaluaron a 29 adolescentes con DMID comparándolos con otros 29 adolescentes no diabéticos. Los participantes tenían que cumplir los siguientes criterios de inclusión: tener controladas las complicaciones clínicas de la diabetes; nula o baja secreción de insulina; 10 o menos años de edad en el momento del diagnóstico; un periodo de evolución de la enfermedad superior a los 5 años; no tener ningún tipo de alteración visual (campo visual, actividad visual) y tener un examen neurológico normal. Los criterios de exclusión fueron: haber padecido episodios recurrentes de cetoacidosis, tener episodios de hipoglucemias severas y recurrentes, mostrar alteraciones en el nervio periférico, padecer algún tipo de demencia, padecer enfermedad cerebrovascular, presencia de desordenes psiquiátricos; padecimiento de enfermedad inflamatoria o neoplásica del SNC; mostrar alteraciones cromosómicas estructurales y existencia de daño cerebral perinatal. El rango de edad del grupo diabético estaba entre los 7,86 y los 24,32 años siendo su media de 15,83 años. La edad del diagnóstico estaba dentro del rango de 0,83 a 10,61 años, teniendo una media de 5,86 años. La media de la duración de la enfermedad fue de 9,96 años siendo su rango de 5,32 a 21,12 años. El grupo diabético estaba formado por 16 mujeres 13 hombres. El rango de edad del grupo no diabético era de 8,1 a 24,24 con una media de 15,92 años. Ninguno de los componentes del grupo no diabético tenía historia de diabetes desconocida y no tenían los criterios de inclusión utilizados para el grupo

diabético. Se les pasaron PEV. Los resultados muestran que no había diferencia en la latencia del primer componente cortical de los PEV (P 50). Se apreció un importante retraso en la latencia de las ondas N80, P100, N150, P200. Los componentes de los potenciales de eventos relacionados (P300) en el grupo diabético presentaban una latencia significativamente más prolongada que la del grupo no diabético. El grupo diabético presentaba latencias significativamente más largas en las ondas P100, N150, P200, y P300. Ninguna media, electrofisiológica o psicométrica, correlacionaba con variables como edad de comienzo de la enfermedad, tiempo de evolución de la diabetes, control metabólico o presencia de neuropatía periférica. Estos hallazgos muestran que las funciones cognitivas superiores están frecuentemente afectadas en adolescentes con un comienzo prepuberal de la diabetes. El análisis neuropsicológico de los potenciales evocados muestra menores restricciones neurocognitivas en el grupo diabético, no afectando al resultado psicométrico. El 70% del grupo diabético presentó parámetros neurofisiológicos alterados. Las alteraciones en el SNC que afectan a la neurocognición, no correlacionan con parámetros metabólicos, pese a que es un predictor importante de los resultados del SNC sugiriendo que las influencias multifactoriales pueden afectar la neurocognición de las personas con DMID (Überall, et al. 1996).

McCrimmon et al. estudiaron el procesamiento visual de las personas diabéticas durante un episodio de hipoglucemia. Por estudios anteriores se sabía que durante un episodio de hipoglucemia se origina un empeoramiento de la ejecución de la conducción visual. Se estudiaron 20 personas no diabéticas (18 hombres y 2 mujeres). Su media de edad era de 26 años y el rango era de los 23 a los 30 años. Todas tuvieron un nivel intelectual alto. Ningún participante presentó una historia médica previa de hipoglucemias severas, ni antecedentes familiares de diabetes, tampoco tomaban medicación, a excepción de la insulina, necesaria para el control de la diabetes. Se les estudió en tres ocasiones: línea base, estado de normoglucemia, y con un episodio de hipoglucemia, con un tiempo intermedio de dos semanas. Se les pasaba diferentes pruebas de procesamiento de la información visual, test de función cognitiva general, y pruebas de sensibilidad y contraste de la actividad

visual. También se pasó un cuestionario sobre síntomas de hipoglucemia. A consecuencia de la hipoglucemia se produjo una alteración de la ejecución cognitiva general. Se apreció un deterioro altamente significativo en la realización de todas las tareas de procesamiento de la información. Y un deterioro significativo de la sensibilidad de contraste. No se encontraron efectos significativos de la hipoglucemia en medidas clínicas estándar de actividad visual o de visión estereoscópica. Estos resultados son congruentes con otras evidencias como se mostró en los estados iniciales del procesamiento de la información visual que es susceptible de deterioro cerebral general (McCrimmon, et al. 1996).

Parisi et al. evaluaron las posibles alteraciones del funcionamiento del sistema visual a distintos niveles en pacientes con DMID utilizando varias pruebas electrofisiológicas. El objetivo era evaluar el funcionamiento de la retina, de la mácula, y la amplitud del campo visual una vez que la alteración electrofisiológica se ha diagnosticado en personas con DMID sin retinopatía diabética, utilizando para ello, un protocolo neuropsicológico. Estudiaron a 12 personas no diabéticas y a 42 con diabetes mellitus. Los pacientes diabéticos no presentaban síntomas ni signos de retinopatía diabética. El grupo diabético se dividió en función de la duración de la enfermedad en 4 grupos en función de la edad de 1 a 5 años, de 6 a 10 años, de 11 a 15 años y de 16 a 20 años. Se administraron las siguientes pruebas: electroretinograma, potenciales oscilatorios y potenciales evocados visuales. Las pruebas se realizaron en dos momentos: en condiciones basales y después de recibir un estrés luminoso. Los resultados alcanzados fueron: en el grupo diabético el electroretinograma y los PEV estaban significativamente alterados. En el grupo de 11 a 15 años y en el de 16 a 20 años se presentaron más alteraciones en los registros de los potenciales oscilatorios. Posteriormente se incluyó en el estudio un grupo de enfermos diabéticos con antecedentes de retinopatía, observando que los parámetros electrofisiológicos mostraban un mayor número de alteraciones en este grupo cuando se comparaba con los otros dos grupos. Las funciones retinianas, de la mácula, y las de las vías visuales estaban significativamente alteradas en los pacientes con DMID que padecían retinopatía sin influir en ello el tiempo de duración de la enfermedad. La progresión del empeoramiento

empieza en la conducción nerviosa de las vías visuales continuando en la capa más interna de la retina y la macula y termina en las capas media y externa de la retina (Parisi, et al. 1997).

Alessandrini et al. quisieron comprobar la presencia de alteraciones de los movimientos sacádicos oculares en pacientes diabéticos y ver que relación podían tener con la función de las vías visuales. Estudiaron a 20 personas con DMID sin complicaciones de la enfermedad y con un control metabólico estable y los compararon con 21 personas no diabéticas igualadas en edad y sexo. Se les registraron los movimientos sacádicos oculares y los PEV. Las personas con DMID mostraban una latencia significativamente más larga de los movimientos sacádicos. En el grupo diabético se observó que los PEV mostraban un retraso significativo de las latencias de las ondas N75, P100 y N145. En el grupo diabético las amplitudes estaban significativamente reducidas en las ondas N75, P100 y N145. Entre los diabéticos no se encontró relación entre parámetros de los movimientos sacádicos oculares y los PEV. La velocidad y exactitud de los movimientos sacádicos fueron similares en ambos grupos. El empeoramiento de los PEV se puede relacionar con la disfunción de las vías visuales que pueden padecer las personas diabéticas (Alessandrini, et al. 1999).

Y ¿qué sucede con los PEV de los jóvenes que acaban de ser diagnosticados de diabetes? Para responder a esta pregunta Verotti et al. realizaron una investigación. Examinaron los PEV en condiciones basales y después de un estado de estrés luminoso en 30 personas (16 hombres y 14 mujeres) con DMID de diagnóstico reciente. Su media de edad era de 16,6 años. Los criterios de inclusión fueron: tener una edad entre 10 y 19 años; que la agudeza visual fuera de 20/20 o mejor; que los errores de refracción fueran menores de ± 1 dioptrías esférica y cilíndrica; tener una presión intraocular menor de 20 mmHg, compensación ocular media, y ausencia de otras patologías oculares. Este grupo fue comparado con otro de 30 personas no diabéticas. Se excluyó a todo participante que tomara cualquier tipo de sustancia que pudiera influir en la función cardíaca, vascular o autonómica. Los PEV se registraron en dos ocasiones: la primera en el momento del diagnóstico

y la segunda transcurridos seis meses. Los resultados mostraron que antes del control glucémico la latencia de la onda P100 fue más larga en el grupo diabético. No se encontraron correlaciones significativas entre el tiempo de latencia de la onda P100 de los PEV y variables como edad, duración de la enfermedad y media de HbA_{1c}. Después del estrés luminoso se observó que el tiempo de recuperación era similar en ambos grupos, y se apreció un aumento significativo de la latencia de la onda P100 en el grupo diabético. En la segunda evaluación se apreció que no había diferencias entre los dos grupos ni en latencia ni en amplitud. Si se comparaba con los datos de la línea base se observó que la latencia del grupo diabético era significativamente más baja. En el grupo no diabético no se apreciaron modificaciones en los resultados entre los dos momentos del estudio. El tiempo de recuperación del estrés luminoso fue equivalente en ambos grupos. Las alteraciones tempranas en el nervio óptico se pueden detectar al comienzo de la enfermedad por lo que un buen control glucémico es importante para invertir estas alteraciones (Verotti, et al. 2000).

La diabetes, tras años de evolución, puede producir alteraciones en la retina que a su vez originan alteraciones visuales. Para evaluar las alteraciones visuales que preceden a la retinopatía diabética Mendoça et al. utilizaron métodos electrofisiológicos. Registraron PEV en pacientes con diabetes mellitus Tipo 1 y en voluntarios sin diabetes. La agudeza visual y el umbral de contraste se determinaron objetivamente. Había disociación entre el test de Snellen y los PEV estimados en los pacientes diabéticos. Se observó una saturación a niveles bajos de contraste del estímulo. La sensibilidad al contraste estaba alterada significativamente en todo el grupo diabético (Mendoça, et al. 2001).

Aunque la afectación del SNC es una complicación de la diabetes, su patofisiología no parece estar clara. Parece que es multifactorial, afectando factores vasculares y metabólicos. Ante esto Varkonyi et al. realizaron una investigación en la que estudiaron a 12 pacientes con DMID (5 hombres y 7 mujeres) con una media de edad de 46,3 años. La media de la duración de la enfermedad era de 24,1 años. De este estudio se excluyeron a los pacientes

que presentaban retinopatía periférica, un empeoramiento de la actividad visual o una disfunción neuronal de origen no diabético. En el registro de los PEV realizado se observó que había correlaciones significativas entre las puntuaciones obtenidas y las latencias de la onda P100 en ambos ojos. La alteración de las vías visuales se consideró como un signo temprano de las alteraciones electrofisiológicas visuales. El empeoramiento de los PEV se podría considerar como una manifestación central temprana de la neuropatía diabética (Varkonyi, et al. 2002 a).

Hay autores que han especulado que la insulina podría disminuir la amplitud y la latencia de la P300 durante la presentación de un estímulo visual (Benedict et al. 2006). Para demostrarlo registraron PEV utilizando 32 electrodos. La amplitud de la P300 cuando se medía durante la identificación de un objeto familiar, era significativamente más corta en la región parietal tanto cuando se aplicaba insulina como cuando no se aplicaba. Por lo tanto, los autores llegaron a la conclusión de que la insulina no tiene efectos sobre los potenciales evocados visuales.

Gregori et al. investigaron los déficit visuales subclínicos que pueden aparecer tanto en la diabetes Tipo 1 como en la diabetes Tipo 2 y qué relación pueden tener con la neuropatía periférica. En este trabajo compararon a personas con diabetes Tipo1 y Tipo2 con personas sin diabetes. Midió la luminosidad y la cromaticidad de los potenciales evocados visuales empleando gráficas en blanco y negro, gris y negro, rojo y gris y azul y amarillo. Registraron los picos de las latencias de los potenciales evocados visuales positivos y la onda negativa de la cromaticidad de los potenciales evocados visuales. Los resultados muestran que los potenciales evocados visuales eran más lentos en los diabéticos Tipo 2 y que la cromaticidad era más lenta en el grupo de diabéticos Tipo 1 cuando se comparaba con los diabéticos Tipo 2 y con los no diabéticos. Tras estos resultados los autores concluyen que el sistema visual está afectado en las personas con diabetes tanto si tienen neuropatía como si no la padecen (Gregori, et al, 2006).

Los PEV en las personas diabéticas presentan alteraciones en las ondas de estas respuestas como consecuencia del mal control de la enfermedad. Otro tipo de variables como tiempo de evolución de la diabetes o edad de diagnóstico tienen poca influencia en estos resultados.

3-2.2 Potenciales evocados auditivos

Los potenciales evocados auditivos (PEA) exploran la transmisión de un mensaje auditivo por las estructuras del tronco cerebral. En ellos se tiene en cuenta el alargamiento del periodo IV (normalmente inferior a 4,5 mm/sg) y la diferencia de la latencia de la onda V dependiendo del lado estimulado.

Fedele et al. estudiaron a 30 personas (15 mujeres y 15 hombres) con DMID normo oyentes. Su rango de edad estaba entre los 15 y los 41 años, siendo su media de 29 años. El rango de duración de la enfermedad se encontraba entre los 0,2 y los 32 años, alcanzando una media de 11,6 años. El rango de edad del grupo de los hombres estaba entre los 17 y los 41 años y el de las mujeres entre los 15 y los 41. Se registraron PEAs utilizando tres tasas de diferentes estímulos repetitivos de 11, 37 y 87 cps. Este grupo se comparó con otro formado por 20 personas no diabéticas. Antes de realizar el estudio, se investigó en el grupo diabético el control metabólico y la prevención de las complicaciones de la diabetes. Los resultados alcanzados muestran que las latencias de los PEA estaban significativamente alteradas en el grupo diabético. El tiempo de transmisión periférica (onda I) y el tiempo de transmisión central (ondas I – V) estaban significativamente retrasados en el grupo diabético. Al aumentar las ratios de los estímulos se aprecia un aumento significativo en el desplazamiento de las ondas I – V en el grupo diabético. No se valoró una correlación significativa entre nivel de glucosa, duración de la enfermedad, o presencia de complicaciones de la diabetes (Fedele, et al. 1984).

Ante el hecho de que la DMID puede afectar al SNC y lo poco que se sabe sobre como afecta a la función del SNC el grupo de Harkins investigaron

los PEA en personas diabéticas. Estudiaron a 10 personas no diabéticas y 10 personas con DMID. Para formar el grupo diabético se emplearon los siguientes criterios de inclusión: ser diagnosticado de DMID desde la aparición de los primeros síntomas de la enfermedad; no tener historia de neuropatía; el peso corporal tenía que estar dentro del rango del peso ideal; y no padecer otros desordenes metabólicos o neurológicos. Los pacientes diabéticos tenían una media de la duración de la enfermedad de 7,8 años. La media de edad de los participantes era de 26 años. Se les realizaron registros de PEA. Se registraron cuatro potenciales evocados consecutivos. Las latencias interondas mostraron que el intervalo entre las ondas I y V de los PEA tuvo una latencia significativamente más larga en el grupo diabético, y que el intervalo entre las ondas P10 – P14 de los PES mostró una latencia significativamente más larga en el grupo diabético (Harkins, et al.1985).

Jones et al. quisieron evaluar el impacto que la hipoglucemia moderada tiene en la función del SNC en adultos no diabéticos. Estudiaron a 14 personas adultas. De ellas 10 eran hombres y 4 mujeres. Su edad estaba entre los 20 y los 24 años. Se registró la onda P300 a través de registros de PEA. Estos registros se realizaron en dos momentos: uno en estado de normoglucemia y otro durante un estado inducido de hipoglucemia. Los electrodos se situaron en la posición C_z y P_z situando un electrodo en una oreja y el electrodo tierra en la otra oreja. Un par de electrodos bipolares se situaron encima y debajo del ojo derecho para registrar las interferencias oculares. La onda P300 se obtuvo con una tarea de categorización auditiva. La onda P300 de los potenciales evocados registrada durante los estados de hipoglucemia y de normoglucemia muestra que la respuesta media no cambió desde la línea base durante las tres primeras horas. Cuando la glucosa en plasma alcanzaba los 3 mM en la hipoglucemia la amplitud media de la onda P300 estaba reducida cuando se comparaba con el estado de normoglucemia. El componente de la onda V del potencial evocado estaba alterado en siete de las ocho personas. La latencia de la onda P300 estaba significativamente aumentada y su amplitud disminuida. Los cambios producidos en las respuestas del tallo cerebral y en las respuestas corticales, se invirtieron al restaurarse la normoglucemia. Una

hipoglucemia ligera produce importantes alteraciones en las respuestas de los tallos cerebrales y corticales con estímulos auditivos (Jones, et al. 1990).

Nakamura et al. investigaron las posibles alteraciones neurofisiológicas en personas con diabetes mellitus. Estudiaron 53 pacientes diabéticos a los que les registraron PEA del tronco encefálico. A 12 pacientes, que habían mostrado alteraciones en estos registros, se les realizó una resonancia magnética para poder confirmar la existencia o no de lesiones en el SNC. Los resultados mostraron que había múltiples microlesiones en la protuberancia, el tálamo y el centro sinovial. Dos de los pacientes mostraron microlesiones en el tronco del encéfalo, lo que podría producir latencias interpico prolongadas en los PEA registrados en el tronco del encéfalo. Los resultados de la resonancia magnética indicaban que las alteraciones de los potenciales evocados auditivos en los diabéticos podrían estar producidas tanto por macroangiopatía como por microangiopatía (Nakamura, et al. 1991 b).

Pozzesere et al. estudiaron la influencia que puede tener la diabetes en las funciones cognitivas y en las funciones mnémicas superiores. Estudiaron 16 personas con DMID y 16 personas no diabéticas. El grupo diabético lo formaban 11 hombres y 5 mujeres. La media de edad era de 32,2 años, siendo su rango de 20 a 64 años. Tenían una duración de la enfermedad entre 1 y 27 años. El grupo no diabético estaba formado por 11 hombres y 5 mujeres. La media de su edad era de 33,4 años. El nivel educacional también se tuvo en cuenta en ambos grupos. Todos los participantes pasaron un examen neurológico con resultados normales. Los pacientes diabéticos se excluían si tenían una historia previa de cetoacidosis o cetonuria repetitiva, si habían experimentado hipoglucemias repetitivas y severas, o si presentaban disfunción del nervio periférico. También se excluyeron del estudio aquellas personas que sufrían demencia y/o enfermedad cardiovascular o desórdenes psiquiátricos. Mientras que se realizaban las pruebas ningún paciente presentó episodios de hipoglucemias ni cetoacidosis. La onda P300 se registró mediante estímulos auditivos presentados bilateralmente. Los resultados mostraron que los valores de la onda P300 estaban significativamente aumentados en el grupo con DMID. Tres pacientes mostraron valores por encima del rango de los valores de

referencia. No hubo tendencia a alteraciones en las latencias de la onda P300 de los potenciales evocados ni en los valores de los tests psicométricos. Las alteraciones mostradas en las pruebas electrofisiológicas o psicométricas no correlacionaban claramente con la duración de la enfermedad o con el nivel de control metabólico a corto plazo. Las funciones cognitivas superiores pueden estar afectadas por la diabetes. El análisis electrofisiológico endógeno puso de relieve la existencia de cambios neuropsicológicos que no son detectables mediante tests psicométricos usuales Sin embargo si se presentan alteraciones en los potenciales evocados auditivos en la mitad de los pacientes diabéticos, y las alteraciones en el SNC están desigualmente distribuidas en el grupo con diabetes (Pozzesere, et al. 1991).

Kurita et al. quisieron investigar la influencia que puede tener la diabetes en la función electrofisiológica cognitiva superior. Formaron dos grupos: uno formado por 40 personas con DMID (26 hombres y 14 mujeres), su edad estaba entre los 32 y los 67 años, y otro grupo, no diabético, formado por 20 personas. La duración de la diabetes estaba entre 0,1 y 28 años y el rango de HbA_{1c} oscilaba entre el 8% y el 15.9%. Se pasaron pruebas de neuroimagen funcional y registros de PEA, PES, y PEV. Los resultados alcanzados mostraron que las personas diabéticas obtuvieron latencias de la onda P300 más largas que las personas no diabéticas. La latencia de la onda P300 en el grupo diabético no correlacionaba con los niveles de glucosa en sangre, ni con la duración de la enfermedad. Los diabéticos pueden presentar alteraciones de las funciones cognitivas superiores y de las vías auditivas. Estas alteraciones ocurren a pesar del diagnostico reciente y de la duración de la enfermedad (Kurita; et al. 1995).

Seidl y su equipo quisieron investigar si las personas jóvenes con DMID desarrollaban alteraciones en el SNC y establecer una relación con diferentes parámetros de la enfermedad. Para ello estudiaron a 53 personas con DMID (28 mujeres y 25 hombres). El rango de edad estaba entre los 4,5 y los 18 años. También formaron un grupo no diabético de 53 personas. Como criterios de exclusión se tomaron: tener desordenes clínicos o síntomas de neuropatía periférica o autonómica así como otro tipo de patologías neurológicas; tener

retinopatía o alteraciones visuales; padecer problemas de audición; sufrir de hipertensión arterial y adolecer de alteraciones de la función renal y/o hepática. El rango de duración de la diabetes se hallaba entre el mes de vida y 15 años. La media de edad del diagnóstico de la enfermedad fue de 8,2 años, estando su rango entre los 2,5 y los 15 años. El grupo diabético quedó dividido en dos subgrupos: el primero formado por 32 niños con una media de edad de 13,5 años y con un tiempo de duración de la enfermedad igual o superior a los dos años. El segundo subgrupo estaba constituido por 21 niños con una media de edad de 9,7 años y con una duración de la diabetes inferior a los 2 años. Se les registraron PEA y PEV. Los PEA se recogieron con chasquidos alternativos a través de auriculares. A su vez los PEV recogían las respuestas frente a un estímulo con una tasa de 1ciclo./sg. Tanto oídos como ojos se estimularon alternativamente. Los resultados muestran que los pacientes del primer grupo presentaron un aumento de la latencia de la onda P100 de los PEV y la latencia interpico I – V de los PEA también aparecía alterada. El segundo grupo tuvo resultados dentro de los límites normales al compararlos con el grupo no diabético. En el grupo diabético con un mayor tiempo de evolución de la enfermedad se observó que tanto la duración de la enfermedad como la edad de diagnóstico no correlacionaban con un aumento de la latencia de la onda P100. Los pacientes que tuvieron una historia previa de episodios de hipoglucemia severa tenían aumentadas las latencias cuando se compararon con los pacientes sin episodios de hipoglucemia. Se concluye que en la DMID los factores de riesgo más importantes para desarrollar alteraciones en el SNC son la duración de la enfermedad y la frecuencia de episodios de hipoglucemia severa (Seidl, et al. 1996).

Aunque se sabe que la diabetes puede alterar la función nerviosa periférica y que se han registrado retrasos en los potenciales evocados en las vías centrales en los pacientes con diabetes, la patofisiología de estas alteraciones no está clara. Varkonyi et al. quisieron caracterizar la función aferente del tronco encefálico mediante el registro de potenciales evocados auditivos en personas con una diabetes de larga evolución. Estudiaron a 12 pacientes con diabetes mellitus Tipo 1. Todos los pacientes tenían una audición normal. Su media de edad fue de 42,1 años. La media de la duración de la

enfermedad fue de 2,3 años. Se evaluaron las características cuantitativas de la función del tronco encefálico mediante el registro de PEA. Se determinaron tanto las latencias como las amplitudes interpicos de las ondas I, II, III, IV y V. Los resultados indicaron que había correlaciones positivas entre puntuaciones autonómicas y latencias de larga evolución de las ondas III y V. También se apreció una relación negativa entre los resultados y los tests cardiacos que se les pasaron a los participantes. Las alteraciones de las ondas III y V también se registraron durante el análisis de las latencias interpico de los potenciales del tronco encefálico. Se encontraron correlaciones positivas entre puntuaciones autonómicas y latencias interpico entre las ondas I – III y I – V. Las latencias de las ondas III y V se asociaron con alteraciones de la autonomía cardiovascular y de la sensibilidad del nervio periférico que son una forma progresiva de la neuropatía diabética. Las alteraciones de las ondas III y V indican un empeoramiento de la función auditiva del tronco encefálico originada por unas manifestaciones centrales tempranas de la neuropatía diabética (Varkonyi, et al. 2002 b).

Ante los resultados obtenidos por los autores que han estudiado los PEA en las personas diabéticas habría que indicar que estos registros también se ven alterados en la población diabética, aunque con menor intensidad que los registros de los PEV.

3.2.3 Potenciales Evocados Somatosensoriales (PES)

El registro de los Potenciales Evocados Somatosensoriales (PES) es complejo debido a la amplia distribución espacial de las estructuras que los generan. Esta distribución incluye la fosa supraclavicular, la parte posterior del cuello y el cuero cabelludo. A su vez se han identificado diversas ondas relacionadas con las diferentes etapas de la vía somatosensorial. Una latencia retrasada o una amplitud disminuida de los PES indican un trastorno de los sistemas nerviosos central y periférico. La lesión se puede localizar en diferentes zonas como los nervios, las raíces nerviosas o la médula espinal.

Ya que una de las complicaciones que puede producir la DMID es la neuropatía diabética hemos realizado un estudio sobre las investigaciones realizadas acerca de la neuropatía diabética y su posible detección mediante los registros de PES.

La DMID puede influir en el SNC y se sabe poco sobre como influye. Para estudiar esta afectación, el grupo de Harkins estudió los PES en personas diabéticas. Investigaron a 10 personas sin diabetes y a 10 personas con DMID. El grupo diabético tuvo la velocidad de conducción del nervio medial significativamente más lenta que el grupo no diabético. Las personas diabéticas tuvieron latencias más largas en los potenciales evocados somatosensoriales (P14). El intervalo entre las ondas P10 – P14 de los PES tuvo la latencia significativamente más larga en el grupo diabético (Harkins, et al.1985).

Pozzessere et al. realizaron una investigación para obtener información electrofisiológica de las posibles alteraciones neurológicas que puede producir la diabetes. Estudiaron a 25 personas diabéticas y las compararon con 40 no diabéticas. Ambos grupos fueron divididos en cuatro: Grupo 1: formado por 17 pacientes con DMID (7 hombres y 10 mujeres). Su edad estaba entre los 18 y los 32 años. La duración de la diabetes estaba entre los 0,6 y los 4 años. El rango de los valores de la glucemia era de 5 a 21 mmol/l y de la hemoglobina glicosilada de 5,5% a 15,7%. Grupo 2: formado por 14 diabéticos no insulino dependientes de los que 4 eran varones y 10 mujeres. Su edad estaba comprendida entre los 41 y los 58 años. La duración de la enfermedad se encontraba entre 1 y 4 años. El tratamiento de la diabetes era solo mediante dieta. El valor de su glucemia se encontraba entre los 4 y los 24 mmol/l y el de la hemoglobina glicosilada entre 5,3% y el 11%. Grupo 3: formado por 20 personas no diabéticas entre los 17 y los 33 años de edad. De ellos 13 eran hombres y 7 mujeres. Su distribución fue similar a la del grupo 1. Y un cuarto grupo formado por 20 personas (6 hombres y 14 mujeres) no diabéticas comparables al grupo 2 de pacientes. Su edad estaba entre los 40 y los 61 años.. Para formar el grupo diabético se siguieron los siguientes criterios de inclusión: que el diagnóstico clínico de la diabetes se hubiera hecho dentro de los últimos cuatro años; no mostrar síntomas de radiculopatía diabética y/o

polineuropatía distal; ausencia de enfermedad inflamatoria vascular o neoplasia a nivel del SNC o deformidad espinal severa; ausencia de nefropatía y obesidad mórbida; tests oftalmológico y auditivo normales; y no estar embarazada. Se les registró PEV, PEA del tronco encefálico y PES. Los resultados muestran que en el grupo 1 se aprecian alteraciones significativas en las latencias de los PEV, PES mediano y tibial comparándolas con los grupos no diabéticos. En el grupo 2 se aparecen alteraciones similares a las observadas en las latencias de los valores de los PEA del tronco encefálico. Se encontró una correlación significativa entre los valores de la hemoglobina glicosilada y las alteraciones de los PEA y de los PES. Los valores de la glucemia correlacionaban con las alteraciones de los PES. Estos resultados permiten concluir que las alteraciones neurofisiológicas están presentes a distintos niveles tanto en pacientes con DMID como con DMNID a los pocos años de ser diagnosticada la enfermedad y que estas alteraciones parecen correlacionar con el nivel de control metabólico que alcanzan los pacientes (Pozzessere, et al. 1988).

Prozessere et al. quisieron comprobar que los hallazgos de registros alterados de PEV, de PEA del tronco encefálico y de PES se encuentran en las fases iniciales tanto de la diabetes Tipo 1 como de la diabetes Tipo 2. Para comprobar esta hipótesis realizaron una investigación cuyo objetivo era evaluar la variación de las alteraciones neurológicas a lo largo del tiempo. Realizaron un estudio longitudinal con personas diabéticas en las primeras fases de la enfermedad utilizando un análisis de potenciales evocados. Estudiaron a 21 pacientes diabéticos. Se aplicaron los siguientes criterios de inclusión: haber sido diagnosticados dentro de los cuatro años anteriores, tener una exploración neurológica con resultados negativos; no tener enfermedades neoplásicas, vasculares e inflamatorias del SNC; ausencia de deformidad grave de la columna vertebral; ausencia de neuropatía diabética; no padecer de obesidad mórbida; tener pruebas oftalmológicas y auditivas normales; y no estar embarazada. A los pacientes se les dividió en dos grupos: Grupo 1: constituido por 9 pacientes con diabetes Tipo 1 (3 mujeres y 6 hombres). Su media de edad era de 24,8 años, y la media de la duración de la enfermedad fue de 2,3 años. Y el segundo grupo: integrado por 12 pacientes diabéticos Tipo 2 (8

mujeres y 4 hombres). La media de su edad era de 49,9 años y la media de la duración de la enfermedad era de 3 años. Se les registraron PEV, PEA del tronco encefálico, PES_m (velocidad de conducción del plexo braquial) y PES_t (velocidad de conducción periférica tobillo-caudal). Estos datos se compararon con los obtenidos por dos grupos de personas no diabéticas. Los resultados muestran la presencia de un aumento patológico de la latencia de la onda P100 en dos pacientes del grupo diabético 1 y en dos pacientes del grupo diabético 2. Los PES presentaron alteraciones en dos personas del grupo no diabético 1 y en tres del grupo no diabético 2. Al realizar el segundo registro se obtuvieron los siguientes resultados: los PES_m permanecieron alterados en una persona del grupo diabético 1, apareciendo un segundo paciente en este mismo grupo, y en el grupo diabético 2, una tercera persona mostró alteraciones. En los PES_t surgen alteraciones en los mismos pacientes del grupo diabético 1 y del grupo diabético 2, aparte de los tres pacientes que presentaron alteraciones anteriormente, apareció una persona más con un registro alterado. A la vista de estos resultados podría parecer que el daño en el SNC de los diabéticos es persistente y constante y tiende a mostrar una afectación segmental de distintos niveles de los tramos nerviosos (Pozzessere, et al. 1989).

En la misma línea está el estudio de Nakamura et al., quisieron investigar los PES del nervio tibial posterior y del nervio medial. Estudiaron a 34 pacientes con diabetes (14 hombres y 20 mujeres). 9 padecían DMID y 25 DMNID. La edad de estas personas oscilaba entre los 16 y los 75 años. La duración de la diabetes estaba comprendida entre los 3 meses y los 30 años. El grupo no diabético lo formaban 28 voluntarios (14 hombres y 14 mujeres). Se les registraron PES tanto en el nervio tibial posterior como en el nervio mediano. Los resultados mostraron que en 18 diabéticos la latencia cortical de la onda P37 en el nervio tibial fue mayor que en el grupo no diabético. Se encontraron correlaciones positivas entre la latencia de la onda P37 y el tiempo de evolución de la diabetes, y la velocidad de conducción del nervio motor y del nervio tibial posterior. Los PES del nervio tibial posterior no se detectaron en 21 pacientes. Tanto la retinopatía como la neuropatía diabética tendieron a aumentar según se incrementaba la latencia de la onda P37. concluyendo que

la onda P37 es un importante parámetro para evaluar la neuropatía diabética (Nakamura, et al. 1989).

Sabiendo que la neuropatía distal, tanto sensorial como periférica, es una complicación común de la diabetes, Bartolomei et al. realizaron un estudio de esta alteración con población diabética. Evaluaron a 29 pacientes diabéticos (13 mujeres y 16 hombres). Su edad oscilaba entre los 10 y los 33 años. Todos tenían DMID y ninguno padecía otra enfermedad. Este grupo fue comparado con otro de voluntarios no diabéticos con una edad comprendida entre los 18 y los 40 años. Se les realizó un registro de los PES. Los resultados mostraron que: 18 pacientes tuvieron PES alterados; y que las patologías encontradas en el grupo diabético muestran una mayor frecuencia de alteraciones del plexo braquial y del caudado (Bartolomei, et al. 1991).

Para establecer si el SNC mostraba alteraciones como retraso en los PES en las personas diabéticas, Ziegler et al. estudiaron a 100 personas con DMID como grupo experimental y a otras 51 personas no diabéticas como grupo control. Utilizaron cinco criterios para establecer la neuropatía periférica: conducción nerviosa alterada, disminución del umbral terminal, principios del umbral de vibración, reflejos del tendón y síntomas de neuropatía. A los diabéticos se les clasificó en tres estados dependiendo de que tuvieran o no neuropatía subclínica en: sin neuropatía, con neuropatía subclínica y con neuropatía diabética. Los resultados obtenidos indicaron que 37 pacientes tuvieron alteraciones aunque no presentaban síntomas de neuropatía, otros 37 manifestaron dos o más síntomas de neuropatía, aunque no eran apreciables, y 26 tuvieron dos o más alteraciones junto con sintomatología de neuropatía. En 5 pacientes había neuropatía subclínica, y 7 tenían síntomas de neuropatía. Se apreció la existencia de alteraciones en las latencias poplíteas prolongadas, como mostraba el registro de las ondas N8 y N3, así como el aumento significativo de la amplitud de las ondas N33 y P40 según su progresión de un estado sin neuropatía a una situación con sintomatología clara de neuropatía, en pacientes sin diagnóstico claro de neuropatía, sin verse aumentado en los otros dos estados de experimentación. Los componentes de los PES estaban significativamente asociados con los índices de

funcionamiento que se mostraban en los registros periféricos y autonómicos. Se apreció una mayor relación entre las latencias de los PES y la duración de la enfermedad. Se concluyó que el grado de disfunción a lo largo de las vías somatosensoriales aferentes en pacientes diabéticos insulín dependientes depende del estado de la neuropatía periférica y que este hecho no está relacionado con el control de la diabetes o con su duración. Esto puede estar caracterizado principalmente por alteraciones en el complejo cortical sensorial y retraso en la transmisión periférica. Se detectaron severos déficit en la conducción supraespinal de las personas con diabetes (Ziegler, Mühler, Dannehl, et al. 1993).

Fierro et al. realizaron un estudio de seguimiento neurofisiológico en personas diabéticas. Estudiaron a 30 pacientes diabéticos insulín dependientes tomando los siguientes criterios de inclusión: no tener más de 30 años de edad; duración de la enfermedad no inferior a 10 años; no tener signos clínicos de retinopatía; no padecer de hipertensión; no tener síntomas de nefropatía; no estar embarazada; no tener neuropatía periférica y no tomar medicación alguna a excepción de la insulina. Con el fin de investigar si un año de mejora del control metabólico de la diabetes puede influir en la mejora del daño progresivo del SNC a todos los participantes se les realizó un registro de los PES al comienzo de la investigación y un año después de este comienzo. Los PES en el nervio medial y en el nervio tibial mostraron un enlentecimiento significativo. Las latencias de los PES se vieron alteradas en los pacientes con una sintomatología manifiesta de neuropatía. En el segundo registro, los resultados permanecieron inalterados apareciendo nuevos casos de alteraciones. Los PES de los nervios tibial y medial no correlacionaron con las latencias de la P100. Los pacientes fueron divididos en dos grupos según la media de HbA_{1c} obtenida durante un año, según que sus resultados fueran mayores o menores del 8%. Al comparar los dos registros realizados se observó la existencia de un aumento significativo de la latencia de los PES en los nervios medial y tibial. Finalmente no se apreciaron diferencias significativas al comparar los valores neuropsicológicos en los distintos grupos. Con estos resultados se comprueba que las alteraciones en las vías somatosensoriales persisten a lo largo del tiempo. Sin embargo, un estricto control glucémico

puede influir y retrasar la progresión de la afectación de la conducción central (Fierro, et al. 1999).

3.3 Neuroimagen funcional

Estas técnicas empiezan a utilizarse a partir de 1970, ya que se empieza a necesitar un conocimiento más exhaustivo tanto de la anatomía cerebral como de su funcionamiento. Estas pruebas se extienden a la investigación, al diagnóstico y a la rehabilitación neuropsicológica. Proporcionan mapas del sistema nervioso en función de la perfusión sanguínea, del metabolismo de la glucosa, del consumo de oxígeno y de la actividad de los neurotransmisores. Las técnicas de neuroimagen funcional se utilizan para diversos aspectos: confirmar la existencia de un tumor cerebral, estudio de la epilepsia o confirmar la muerte cerebral. Estas técnicas son: Medida del Flujo Sanguíneo Cerebral Regional (ESCr), Tomografía por Emisión de Foton Simple (SPECT), Tomografía por Emisión de Positrones (PET), Resonancia Magnética Funcional (RMF).

Chabriat, al estudiar las posibles alteraciones cerebrales que pueden sufrir los diabéticos mediante la técnica de Resonancia Magnética (RM) apreció que no existían diferencias significativas entre diabéticos con historia de comas hipoglucémicos y diabéticos sin historia de comas hipoglucémicos (Chabriat, et al. 1994). Un estudio realizado por Überal utilizando PET con adolescentes mostró que a pesar de que no había diferencias entre diabéticos y no diabéticos en tareas psicométricas, los adolescentes diabéticos tuvieron latencias de la P300 significativamente más largas sugiriendo que la diabetes produce cambios en el funcionamiento cerebral (Überall, et al., 1996). Estas alteraciones podían deberse a la desmielinización subclínica hecho que impediría una correcta conducción de los estímulos. Perros et al. vieron que las alteraciones cerebrales obtenidas mediante resonancia magnética son comunes en pacientes con DMID de larga evolución sugiriendo un envejecimiento temprano del cerebro. Tampoco encontraron diferencias significativas al utilizar la Tomografía de Emisión de Positrones (PET) entre los

dos grupos diabéticos (insulinodependientes y no insulinodependientes) ni al compararlos con un grupo de personas no diabéticas de la misma edad. En este trabajo también se pasaron una serie de pruebas neuropsicológicas en las que no se apreciaron diferencias significativas en el funcionamiento cognitivo entre los dos grupos (Perros, et al. 1997).

El flujo sanguíneo cerebral también puede ser un indicador de alteraciones neurofisiológicas. Estudios realizados por Tallroth et al. (1992) y por MacLeod et al. (1994) para estudiar el flujo sanguíneo cerebral mediante Tomografía de Emisión de Positrones (PET) mostraron que los diabéticos que tenían una historia previa de episodios de hipoglucemias severas y repetitivas tuvieron serias alteraciones en el cortex prefrontal y en el cortex calcarino aunque estas últimas fueron menos severas.

En el trabajo de Nakamura et al. se pudo apreciar por medio de resonancia magnética que en pacientes con PEA y PES alterados aparecían múltiples y microlesiones en la protuberancia y en el tálamo. Los mismos autores encontraron que las latencias de los PEV y de los PES eran significativamente más lentas que en los sujetos sin diabetes. Estas alteraciones podrían deberse a una desmielinización subclínica que impediría la correcta conducción de los estímulos. Se vio que el flujo sanguíneo cerebral estaba aumentado en el cortex frontal superior y en el tálamo, y estaba disminuido en el putamen. Si se comparan los dos hemisferios cerebrales se apreciaba que el flujo sanguíneo cerebral era significativamente más alto en el hemisferio derecho (Nakamura, et al, 1991 b).

Para comprobar que el transporte de la glucosa sanguínea cerebral está reducido en las personas con diabetes Tipo 1 mal controladas, Fanelli et al. estudiaron a 7 pacientes con diabetes Tipo 1 (4 mujeres y 3 hombres). La media de edad de este grupo era de 35 años. La media de hemoglobina glicosilada era de 10,1%. Este grupo fue comparado con otro no diabético. El grupo no diabético lo formaban 9 personas (4 mujeres y 5 hombres). Su media de edad era de 29 años. Los criterios de inclusión para el grupo diabético fueron que el nivel de HbA_{1c} > 9,0%; ausencia de retinopatía proliferativa no

tratada, de neuropatías autonómicas, de nefropatía, y no haber sufrido hipoglucemias severas durante el año anterior al estudio. La media de la duración de la enfermedad fue de 20,7 años. Todas estas personas tuvieron antecedentes de retinopatía, no padeciendo ninguna de ellas retinopatía proliferativa. Ningún enfermo diabético tuvo proteinuria ni microalbuminuria en suero. Todos los diabéticos identificaban correctamente los síntomas de hipoglucemia. A ambos grupos se les realizó una PET. Los resultados obtenidos muestran que la disminución de la glucemia produce un aumento de las concentraciones de epinefrina en plasma en ambos grupos. Cuando la persona se encuentra en estado de hipoglucemia los niveles de epinefrina plasmática son significativamente más bajos en el grupo diabético. En los diabéticos, los niveles de insulina libre en plasma fueron más altos y los niveles de péptido C fueron significativamente más bajos. Los niveles de glucagón, polipéptido pancreático, hormona del crecimiento y cortisol en plasma fueron similares en ambos grupos en situación basal sin embargo, en estado de hipoglucemia moderada los niveles de glucagón, hormona del crecimiento, cortisol y epinefrina fueron más bajos. Los niveles de polipéptido pancreático también eran más bajos en el grupo diabético. Las puntuaciones de los niveles de los transportadores de glucosa cerebral en sangre fueron similares en los dos grupos, y la media de estos niveles presentó diferencias significativas entre ambos grupos. No se observaron diferencias en las tasas de metabolismo de la glucosa cerebral ni en el de fluido de sangre cerebral. El volumen de sangre cerebral fue ligeramente más alto en el grupo no diabético. Tampoco se observaron diferencias significativas entre las muestras en la proporción de transportador de la glucosa sanguínea cerebral para el metabolismo de dicha glucosa (Fanelli, Dence, Markham et al., 1999).

En el estudio de Lobmann se vio que en estado de hipoglucemia el flujo sanguíneo cerebral en el cortex frontal superior estaba aumentado y en el tálamo derecho estaba reducido, así como en el cíngulo derecho posterior y en el putamen (Lobmann, et al. 2000).

Como hemos podido comprobar, las personas diabéticas que han sufrido episodios de hipoglucemia severos y repetitivos tienen más alteraciones

cerebrales que las que las que no las han tenido, pudiendo ser detectadas mediante diferentes registros.

4. OBJETIVOS E HIPÓTESIS DE TRABAJO

La diabetes es una patología que está alcanzando niveles de pandemia afectando cada vez a más personas. Actualmente se estima que en España hay entre 1.500.000 y 2.000.000 de diabéticos. Sus implicaciones tanto biomédicas como sociales cada vez son más importantes ante el hecho de que su mal control metabólico puede originar problemas en la calidad de vida de las personas que la padecen afectando a sus relaciones sociales y al rendimiento escolar de los niños y jóvenes que la padecen.

Debido a la escasez de estudios en torno a los aspectos neuropsicológicos y neurofisiológicos de la diabetes, el objetivo de esta investigación es aportar información sobre estos aspectos en relación con esta enfermedad. Efectivamente, existe mucha literatura en torno a la diabetes y sus correlatos médicos, sin embargo, sus aspectos neurofisiológicos y neuropsicológicos han sido insuficientemente estudiados. Otra razón que nos ha llevado a realizar este estudio es ver si existe, o no, algún tipo de relación entre el tiempo de evolución de la diabetes y el control metabólico de la misma y sus efectos sobre el sistema nervioso central y las funciones cognitivas superiores. Como consecuencia nos planteamos los siguientes objetivos e hipótesis de trabajo para la presente investigación.

4.1 Objetivos

- 1) Profundizar en el conocimiento de los aspectos neuropsicológicos y neurofisiológicos de la Diabetes Mellitus Tipo 1 en la infancia.
- 2) Evaluar las consecuencias que el tiempo de evolución de la diabetes y su control metabólico tienen sobre las funciones neurocognitivas superiores y el rendimiento cognitivo de los niños diabéticos comparándolos con niños no diabéticos.

- 3) Evaluar el rendimiento cognitivo en un grupo de niños diabéticos contrastándolos con niños no diabéticos.

4.2 Hipótesis

1. El grupo diabético obtendrá puntuaciones más bajas en pruebas neuropsicológicas que el no diabético.
2. El grupo diabético de inicio tardío obtendrá mejores puntuaciones que el grupo diabético precoz en pruebas neuropsicológicas.
3. El grupo diabético tendrá amplitudes menores y latencias más demoradas que el grupo no diabético en los potenciales evocados auditivos y visuales.
4. El grupo diabético precoz tendrá latencias más demoradas y amplitudes menores en los potenciales evocados auditivos y visuales que el grupo diabético con un diagnóstico tardío.
5. El grupo diabético obtendrá puntuaciones más elevadas en variables de personalidad como: neuroticismo, extroversión, psicoticismo y conducta antisocial, que el no diabético.
6. El grupo diabético alcanzará peores puntuaciones que el no diabético en pruebas de lectura y escritura.
7. El grupo diabético presentará una lateralidad más inconsistente que el grupo no diabético.

II. MATERIAL Y MÉTODO

1. Muestra

En el estudio participaron un total de 85 niños y niñas, con edades comprendidas entre los 6 y los 16 años (media = 9,92, DT = 2,53). De los 85 casos estudiados, 43 (50,6%) eran niños no diabéticos y formaban el grupo de comparación. Los otros 42 (49,4%) padecían diabetes mellitus Tipo 1 y formaban el grupo diabético. En cuanto al género, 50 eran varones (58,8%) y 35 mujeres (41,2%).

El grupo de comparación estaba compuesto por 27 niños y 16 niñas con una media de edad de 9,55 años (DT = 2,68).

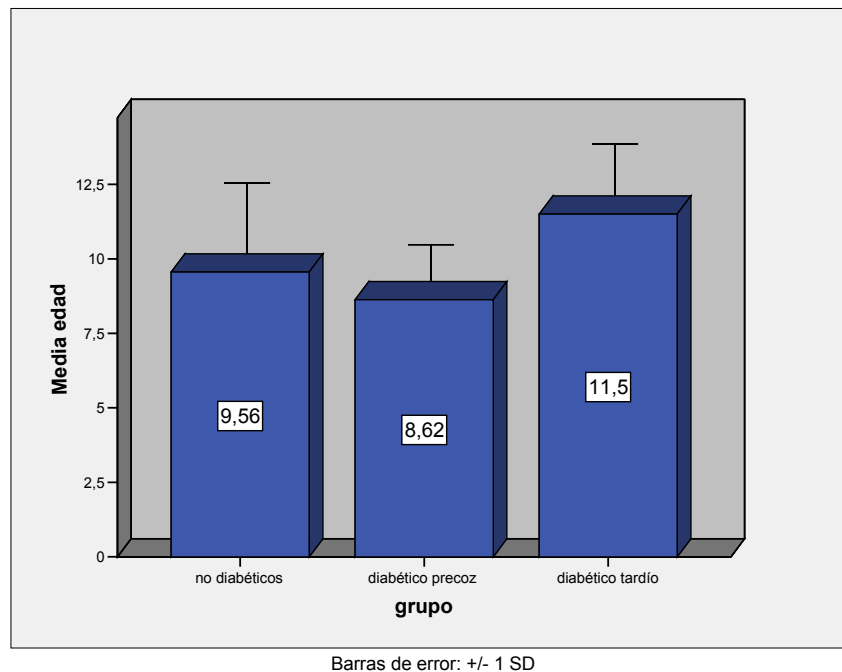
La muestra de niños con diabetes se dividió en dos grupos teniendo en cuenta la edad en la que se había realizado el diagnóstico de la enfermedad. Un grupo estaba formado por niños y niñas cuyo diagnóstico se había realizado antes de los 5 años (diabéticos precoces). El otro estaba formado por los que habían sido diagnosticados después de esta edad (diabéticos tardíos).

El grupo diabético precoz estaba compuesto por 16 sujetos (7 niños y 9 niñas) con una media de edad de 8,62 años y una desviación típica de 1,54. El grupo diabético tardío estaba formado por 26 sujetos (10 niñas y 16 niños) con una media de edad de 15,34 años y una desviación típica de 1,96. La distribución de los sujetos se puede ver en la tabla 5 y en la figura 2.

Tabla 5: DISTRIBUCIÓN DE LOS GRUPOS

GRUPO	VARONES	MUJERES	TOTAL	PORCENTAJE
NO DIABÉTICO	27	16	43	50,58
DIABÉTICO	23	19	42	49,41
DIABÉTICO PRECOZ	7	9	16	18,82
DIABÉTICO TARDÍO	16	10	26	30,58
TOTAL	50	35	85	100

Figura 2: MEDIAS DE EDAD EN CADA UNO DE LOS GRUPOS



La muestra de sujetos diabéticos procedía de la Asociación de Diabéticos Españoles (ADE) a través sus delegaciones de Madrid y de Móstoles y de pacientes diabéticos atendidos en el Servicio de Pediatría del Hospital Universitario Clínico de San Carlos de Madrid. El grupo de comparación fue seleccionado al azar entre los alumnos del Colegio Público “Gonzalo Fernández de Córdoba” de Madrid.

Los criterios para la selección de niños diabéticos fueron los siguientes:

1. Tener un diagnóstico médico confirmado de diabetes Mellitus Tipo 1.
2. No presentar ningún tipo de complicación médica derivada de la diabetes como retinopatía o neuropatía.
3. No padecer alteraciones neurológicas, deficiencia mental o física que pudieran interferir en la realización de las pruebas.
4. No haber sufrido pérdida de conocimiento originado por un episodio de hipoglucemia.

2. Instrumentos de medida

Cuestionario de Personalidad EPQ-J.

Para nuestra investigación utilizamos la edición de 1995 (EPQ-J Cuestionario de Personalidad para Niños y Adultos, Madrid. TEA Ediciones, 1995) que consta de cuatro escalas:

Neuroticismo (N): Una puntuación alta en esta escala define a una persona ansiosa, preocupada, con cambios de humor y deprimida. Estas fuertes reacciones emocionales le impiden lograr una adecuada adaptación con su medio.

Extroversión (E): Una persona extrovertida es sociable, arriesgada, impulsiva, despreocupada, con dificultad para controlar sus sentimientos adecuadamente. En contraposición, las personas introvertidas se caracterizan por ser más tranquilas, retraídas, reservadas e introspectivas.

Dureza (P): A la persona que obtiene una puntuación alta en esta escala se la define como solitaria, con falta de sentimientos y empatía hacia los demás, despreocupada del resto de las personas. Los niños que tienen una puntuación alta en esta escala suelen ser solitarios, “raros”, fríos, con falta de sentimientos hacia sus compañeros y agresivos.

Sinceridad (S): Esta escala mide la tendencia a la mentira que tienen algunas personas. En la versión española se mide el grado de sinceridad.

Conducta antisocial (CA): Mide la tendencia a presentar conductas contrarias a lo socialmente admitido y la dificultad que tienen ciertas personas para interiorizar las normas sociales.

Figura compleja de Rey.

Esta prueba evalúa la capacidad visoperceptiva y la memoria visual, así como las posibles alteraciones producidas por daño o disfunción cerebral. El test consta de dos partes: en primer lugar el niño tiene que copiar el modelo y al cabo de 3 minutos, como máximo, debe reproducirla de memoria (Rey. Test de copia y de Reproducción de memoria de figuras geométricas complejas. Madrid TEA Ediciones 1999). A consecuencia de falta de tiempo en la disposición de las instalaciones del Hospital Clínico de San Carlos de Madrid esta prueba solo se le pasó a 10 personas (23,80%) del grupo diabético y a 10 personas (44,18%) del grupo no diabético.

Cuestionario de Lateralidad Usual (CLU).

Esta prueba está inspirada en el cuestionario de lateralidad de Edimburgo (Olfield, 1997). El CLU ha sido utilizado en España en diversas investigaciones (Portellano: García–Moreno, Zahonero et al., 1995; López, Portellano y Barrreda, 1996; de Santos, Millán y Portellano, 1996; Portellano y Millana, 1997; Portellano y Robles, 1998; Fernández de Pierola, Muñoz y Portellano, 2000; Millana 2004; Portellano, Martinez, Fernández, et al., 2007).

El CLU es una prueba de evaluación de la lateralidad que consta de 18 elementos para determinar el predominio manual (10 elementos), ocular (4 elementos), y podálico (4 elementos). Cada elemento se valora del siguiente modo:

D: Cuando la actividad propuesta se realiza siempre con la derecha.

D/ I: Cuando se realiza la actividad indistintamente con la derecha o con la izquierda.

I: Cuando la actividad se realiza siempre con la izquierda.

El tiempo de aplicación de esta prueba es de 5 minutos aproximadamente. (Ver el cuestionario completo en el apéndice)

En primer lugar se evaluaba el dominio manual mediante la realización de 10 pruebas: escribir, dibujar, lanzar una pelota con una mano, usar una raqueta, repartir cartas, encender una cerilla, usar un destornillador, cortar con una tijera, cepillarse los dientes y clavar con un martillo.

A continuación se medía el dominio ocular a través de tres pruebas: mirar por una cerradura, apuntar con un arma, y mirar a través de un calidoscopio.

Para finalizar esta prueba se medía la lateralidad pédica teniendo el niño que realizar dos ejercicios: golpear un balón y saltar a la pata coja.

Test de análisis de Lecto-escritura de Toro y Cervera.

La prueba consta de dos escalas: una de lectura y otra de escritura (Toro y Cervera, 1995). La escala de lectura está dividida en diferentes subtests que evalúan la habilidad lectora de letras, silabas, palabras y textos, así como el grado de comprensión lectora. La lectura se mide leyendo oralmente un texto cuya cantidad de palabras y complejidad depende de la edad del niño y en ella se valoran los tipos de errores que comete: vacilaciones, inversiones, omisiones, sustituciones, adicciones, etc. A continuación el niño lee un texto en silencio y posteriormente se le hacen una serie de preguntas relativas al texto que acaba de leer para ver el grado de comprensión lectora.

La escala de escritura está compuesta por tres pruebas: copia, dictado y escritura espontánea. En nuestra investigación no se aplicó el TALE en su totalidad, ya que la primera parte de ambas escalas no se consideró relevante para el objetivo de nuestro estudio.

Test Discriminativo Neuropsicológico Rápido (QNST).

Se trata de una prueba de evaluación neuropsicológica global para niños de 5 a 18 años (Mutti, Sterling y Spalding, 1998). Valora distintas áreas de integración neurológica y su relación con el aprendizaje; control muscular; coordinación del sentido rítmico-temporal; organización espacial; percepción visual y auditiva; y problemas de atención. Los subtests de los que consta la prueba son:

- Habilidad manual.
- Reconocimiento y reproducción de figuras.
- Movimientos manuales rápidos.
- Reconocimiento de formas en la palma de la mano.
- Dedo a la nariz.
- Hacer círculos con los dedos.
- Estimulación doble y simultánea del dorso de la mano y de la mejilla.
- Movimientos oculares.
- Patrones de sonido.
- Extensión de brazos y piernas.
- Andar con un pie detrás del otro.
- Saltar alternativamente con un pie y otro.
- Discriminación derecha-izquierda.
- Irregularidades conductuales a lo largo de la prueba.

Como sucedió con la prueba de Copia de una Figura Compleja de REY este test únicamente se le pasó a 10 sujetos diabéticos (23,80%) y a 10 niños no diabéticos (23,25%).

Escala de Inteligencia de Wechsler para Niños revisada (WISC-R).

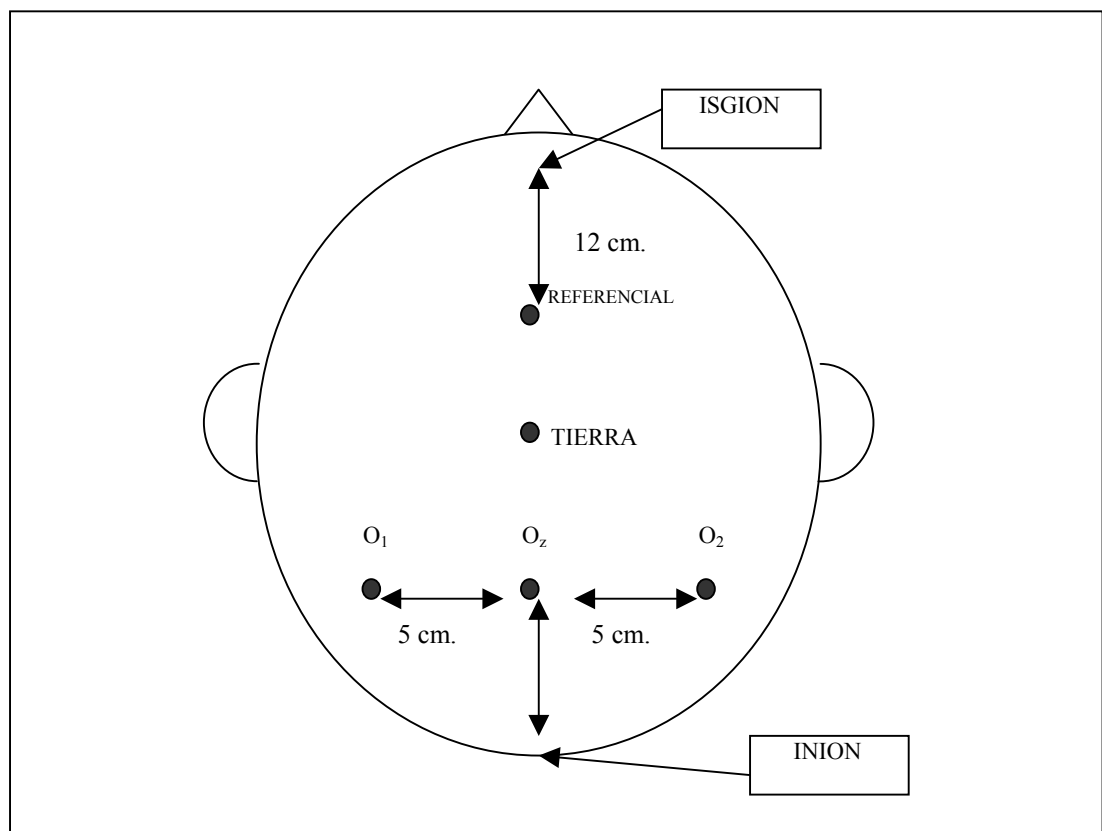
Se aplicó la Escala de WISC-R completa, utilizando la adaptación española (Wechsler, 1995). Su baremación esta realizada mediante puntuaciones típicas ponderadas y cocientes intelectuales independientes para las escalas, verbal y manipulativa con su cociente intelectual y un cociente intelectual total de la prueba. Por razones ajenas a nuestra voluntad y como ocurrió en las pruebas de Copia de una Figura Compleja de Rey y en el QNST, esta prueba únicamente se aplico en su totalidad a 10 personas (23,80%) del grupo diabético y a 10 personas (23,25%) del grupo no diabético.

Potenciales Evocados Visuales.

Los Potenciales Evocados Visuales (PEV) se recogen tras una estimulación de las vías ópticas. Las áreas retinianas se dirigen hacia los cuerpos geniculados laterales del tálamo y desde ahí se proyectan sobre la corteza occipital de una forma altamente organizada.

Se registró la onda P100 de los PEV mediante el programa informático ATI instalado en un ordenador NEC MultiSync 4 FG. Para poder obtener los PEV se utilizaron 5 electrodos colocados de la siguiente forma: el referencial se colocó a unos 12 centímetros del Isgión, la tierra se puso aproximadamente en el centro del cuello cabelludo, el O_z estaba situado a unos 5 centímetros del Inión y los puntos O_1 y O_2 estaban a unos 5 centímetros a derecha e izquierda, respectivamente del O_z . En la figura 7 se muestra gráficamente la colocación de los electrodos.

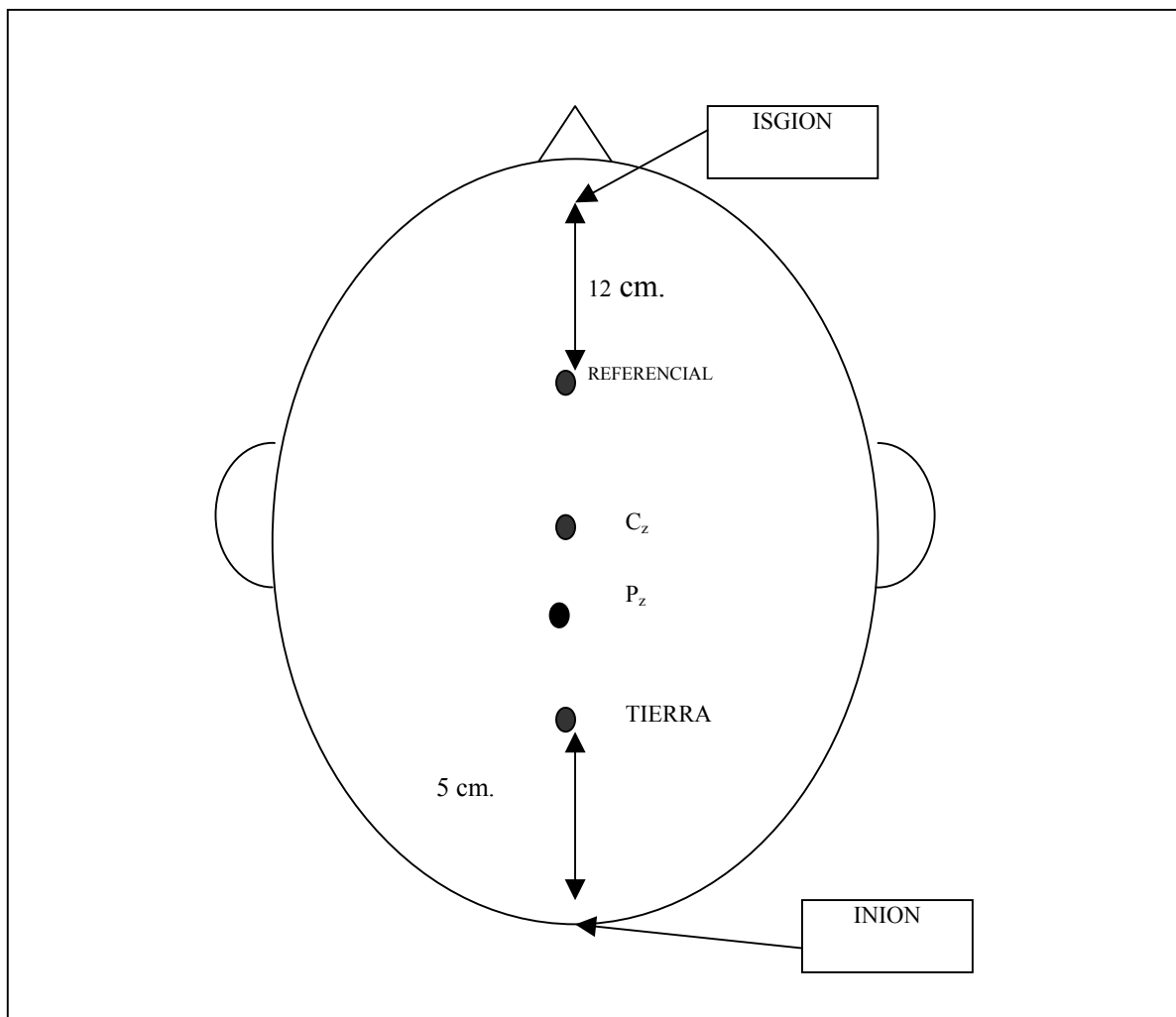
Figura 3: POTENCIALES EVOCADOS VISUALES



Potenciales Evocados Auditivos.

Se evaluó la onda P300 de los Potenciales Evocados Auditivos (PEA). Al igual que en el caso de los PEV, la obtención de la P300 se realizó a través del programa informático ATI en un ordenador NEC MultiSync 4 FG. La onda P300 de los PEA se registró a través de cuatro electrodos: el referencial estaba situado, como en el caso de los Potenciales Evocados Visuales, a unos 12 centímetros del Isgión, el C_z se encontraba aproximadamente en el centro del cuero cabelludo y a unos 2 centímetros aproximadamente de él se encontraba el P_z . La tierra estaba situada a unos 5 centímetros del Inion. En la figura 8 se muestra gráficamente la colocación de los electrodos.

Figura 4: POTENCIALES EVOCADOS AUDITIVOS



En la tabla 6 se muestra la totalidad de las pruebas utilizadas para realizar la investigación.

Tabla 6:

PRUEBAS REALIZADAS Y FUNCIONES COGNITIVAS QUE EVALUAN

PRUEBA	FUNCIÓN COGNITIVA
PEV	Atención. Velocidad de procesamiento.
PEC	Atención. Velocidad de procesamiento.
EPQ-J	Evaluación de neuroticismo, extraversión y psicoticismo o dureza, sociabilidad y conducta antisocial.
Figura de Rey	Trastornos neuropsicológicos relacionados con problemas de carácter perceptivo o motriz. Grado de desarrollo y maduración de la actividad gráfica.
CLU	Lateralidad manual, ocular y podálica
TALE	Nivel de lectura y escritura.
QNST	Signos Neurológicos Menores

(Continúa)

Tabla 6 (continuación)

PRUEBAS REALIZADAS Y FUNCIONES COGNITIVAS QUE EVALUAN

ESCALA DE INTELIGENCIA DE WECHSLER PARA NIÑOS REVISADA	
PRUEBA	FUNCIÓN COGNITIVA
INFORMACIÓN	Cantidad de información general que procede del entorno. Memoria a largo plazo y capacidad para utilizarla. Memoria semántica.
SEMEJANZAS	Abstracción. Conceptualización. Categorización. Memoria semántica.
ARÍTMETICA	Resolución de problemas relacionados con la concentración, el razonamiento, el cálculo numérico y el manejo de símbolos.
VOCABULARIO	Habilidades verbales básicas. Conocimiento de palabras. Memoria semántica. Nivel cultural.
COMPRENSIÓN	Razonamiento inductivo y deductivo. Comprensión de las costumbres y situaciones sociales. Memoria a largo plazo. Experiencias de la vida cotidiana.
DÍGITOS	Memoria a corto plazo, inmediata y de repetición. Atención sostenida. Almacenamiento y manipulación de datos. Memoria auditiva inmediata. Memoria operativa
FIGURAS INCOMPLETAS	Percepción visual. Aptitud espacial. Procesamiento holístico.

(Continúa)

Tabla 6: (continuación)

PRUEBAS REALIZADAS Y FUNCIONES COGNITIVAS QUE EVALUAN

ESCALA DE INTELIGENCIA DE WECHSLER PARA NIÑOS REVISADA	
PRUEBA	FUNCIÓN COGNITIVA
HISTORIETAS	Percepción visual. Organización de series mediante una secuencia lógica. Conocimiento de las secuencias sociales. Habilidad para formar hipótesis. Flexibilidad. Capacidad para la captación causa-efecto.
CUBOS	Planificación. Resolución de problemas. Capacidad de construcción tridimensional. Comprensión de las relaciones espaciales.
ROMPECABEZAS	Organización visual. Coordinación visomotora. Ensamblaje de partes en un todo organizado.
CLAVES	Atención sostenida. Concentración. Velocidad de procesamiento de la información. Memoria visual inmediata. Capacidad de recuerdo inmediato (atención y recuerdo).
LABERINTOS	Función Ejecutiva. Anticipación. Previsión. Memoria de trabajo. Control visomotor.

3. Procedimiento.

El día señalado, los niños que iban a ser evaluados acudían al servicio de Neurofisiología Clínica del Hospital Clínico de San Carlos de Madrid. Tras firmar el consentimiento informado se les pidió a los padres que contestaran un cuestionario sobre diferentes aspectos evolutivos de su hijo (embarazo, educación, aspectos médicos, etc.). A los padres de niños diabéticos también se les preguntaba sobre aspectos específicos de la enfermedad del hijo (ver cuestionario en el anexo). Todas las pruebas se aplicaron en sesión de mañana y de forma individual. El orden de su administración se determinó de modo aleatorio. La duración de las sesiones de aplicación de pruebas era variable, dependiendo de la edad y la idiosincrasia de cada niño. Por término medio, el tiempo de cada sesión no superaba en ningún caso las 5 horas incluidos los periodos de descanso necesarios.

Como se han indicado con anterioridad al explicar las pruebas realizadas, a todos los participantes de esta investigación no se les pudo aplicar todos los tests. Esto fue debido a que al inicio del estudio disponíamos de un tiempo limitado que posteriormente pudo ampliarse. Al no poder disponer del tiempo necesario para pasar la totalidad de las pruebas, decidimos suprimir las subescalas de dígitos y laberintos de la escala de inteligencia de Wechsler para niños revisada (WISC-R), ya que ambas son pruebas complementarias. Posteriormente, se pudo disponer de más tiempo, por lo que decidimos incluir estas dos subescalas y también el Test de copia de una figura compleja de Rey y el Test Neuropsicológico Rápido de Mutti, Sterling y Spalding (QNST). Con ello la información sobre cómo puede afectar la diabetes al desarrollo cognitivo de los niños que la padecen sería más completa.

4. Análisis Estadístico

Ante las dificultades encontradas a la hora de la formación de los grupos participantes en el estudio respecto a poder igualarlos, tanto en edad como en

número de participantes procedimos a controlar estas diferencias utilizando un Análisis de Covarianza (ANCOVA). Es un estudio no experimental de “caso-control” de grupos no aleatorios.

Las variables empleadas en esta investigación fueron como variables dependientes la existencia o no de diferentes aspectos de déficit cognitivo medido mediante las diferentes pruebas administradas en el estudio. Como variables independientes se han tomado la diabetes y su edad de diagnóstico. Como posible variable de confusión se ha considerado la edad de los niños. El nivel educativo se ha equiparado con la edad. La edad se controló mediante la realización de un AMCOVA (análisis multivariante de covarianza).

Un resumen de las variables de la investigación se muestra en la tabla 7.

Tabla 7: VARIABLES DE LA INVESTIGACIÓN

VARIABLES INDEPENDIENTES	VARIABLES DEPENDIENTES	VARIABLES DE CONFUSIÓN
<p>Padecer o no diabetes.</p>	<p>Déficit cognitivo medido mediante pruebas neuropsicológicas y neurofisiológicas.</p>	<p>Edad del niño.</p>
<p>Edad de diagnóstico de la diabetes.</p>		

Al apreciar la existencia de diferencias en las edades de los grupos que resultaron estadísticamente significativas [$F(2 \text{ y } 82) = 8,99, p < .001$], siendo los diabéticos tardíos mayores que los sujetos de los otros dos grupos ($p < .001$ en los contrastes a posteriori de Bonferroni), se consideró la necesidad de controlar el efecto de la edad en los contrastes de diferencias entre grupos.

En todos los casos se realizó un contraste general con análisis de covarianza, eliminando el efecto de la edad. En los casos en los que se encontraron diferencias estadísticamente significativa se llevaron a cabo dos tipos de contrastes a posteriori.

- Contraste de Helmert, que compara la media de un nivel del factor (no diabéticos) con la media de los niveles posteriores (en este caso los dos grupos diabéticos).
- Contraste simple: compara la media de cada nivel con la media de un nivel especificado, adecuado cuando hay grupo de comparación o contraste, en este caso, el grupo de no diabéticos.

En los casos en que las variables están correlacionadas se aplicó un contraste multivariante (MANCOVA) sobre el conjunto, seguido del contraste univariante. En todos los casos se presenta la matriz de correlaciones entre las variables sometidas conjuntamente al MANCOVA para los grupos estudiados (no diabéticos, diabéticos, diabéticos precoces y diabéticos tardíos).

Para contrastar la hipótesis nula de que las matrices de covarianza observadas de las variables dependientes son iguales en todos los grupos se realizó la prueba de Box. Posteriormente, para contrastar la hipótesis nula de que las varianzas de la variable dependiente son iguales a lo largo de todos los grupos se realizó el contraste de Levene.

Los análisis de la investigación fueron realizados con el paquete estadístico SPSS 14.0 para Windows.

III. RESULTADOS

Para una mayor claridad y facilidad de comprensión en la exposición de los resultados se han unificado los datos obtenidos en las hipótesis 1 y 2 y en las hipótesis 3 y 4.

Hipótesis 1

El grupo diabético obtendrá puntuaciones más bajas en pruebas neuropsicológicas que el no diabético.

Hipótesis 2

El grupo diabético de inicio tardío obtendrán mejores puntuaciones que el grupo diabético precoz en pruebas neuropsicológicas.

La tabla 8 muestra los estadísticos descriptivos de la escala verbal del WISC-R.

Tabla 8: ESTADÍSTICOS DESCRIPTIVOS WISC-R verbal DE LOS GRUPOS ESTUDIADOS

	Grupo	Media	Desv. típ.	N
Información	No diabéticos	13,91	6,20	43
	Diabéticos	14,52	4,61	42
	Diabético precoz	11,31	3,75	16
	Diabético tardío	16,50	3,96	26
Semejanzas	No diabéticos	12,67	6,61	43
	Diabéticos	14,31	5,41	42
	Diabético precoz	11,19	4,87	16
	Diabético tardío	16,23	4,86	26
Aritmética	No diabéticos	11,39	3,62	43
	Diabéticos	11,98	2,77	42
	Diabético precoz	10,19	2,20	16
	Diabético tardío	13,08	2,53	26
Vocabulario	No diabéticos	29,49	15,14	43
	Diabéticos	33,83	11,25	42
	Diabético precoz	27,06	10,10	16
	Diabético tardío	38,00	9,94	26

(Continúa)

Tabla 8: ESTADÍSTICOS DESCRIPTIVOS WISC-R verbal DE LOS GRUPOS ESTUDIADOS (continuación)

	Grupo	Media	Desv. típ.	N
Comprensión	No diabéticos	13,77	6,83	43
	Diabéticos	16,07	5,10	42
	Diabético precoz	13,62	5,11	16
	Diabético tardío	17,58	4,56	26
CI verbal	No diabéticos	107,16	21,96	43
	Diabéticos	108,79	14,77	42
	Diabético precoz	108,37	13,97	16
	Diabético tardío	111,11	12,07	26

La prueba de Box para la escala verbal del WISC-R nos da una significación de 0,01. Este resultado significa que las matrices de covarianza observadas de las variables dependientes son homogéneas en todos los grupos estudiados.

El contraste de Levene sobre la igualdad de varianzas que controla la hipótesis nula de que las varianzas de la variable dependiente son iguales a lo largo de todos los grupos nos da como resultados unos p-valores de 0,11 para información; de 0,57 para semejanzas; 0,01 para aritmética; de 0,70 para vocabulario y de 0,88 para comprensión. Por lo tanto el supuesto de homogeneidad entre las varianzas se cumple.

Para ver el efecto que pueden tener la pertenencia a un grupo u otro eliminando el efecto de la edad se hizo un contraste multivariado (MANCOVA) puesto que las variables están correlacionadas. Los resultados aparecen en la tabla 9.

Tabla 9: CONTRASTES MULTIVARIADOS^d DEL WISC-R VERBAL DE LOS GRUPOS ESTUDIADOS.

Efecto		Valor	F	Gl de la hipótesis	Gl del error	Significación	Eta al cuadrado parcial	Parámetro de no centralidad	Potencia observada ^a
Edad	Lambda de Wilks	0,34	29,24	5,00	77,00	0,00	0,65	146,21	1,00
Grupo	Lambda de Wilks	0,93	0,60	10,00	154,00	0,81	0,04	6,05	0,31

a Calculado con $\alpha = 0,05$

Como se puede observar, la edad ejerce un efecto estadísticamente significativo ($\lambda = 0,34$; $F(5 \text{ y } 77)$, $p = 0,00$), pero no así el grupo que no muestra diferencias entre no diabéticos y diabéticos.

El efecto de la edad es estadísticamente significativo en todas las variables, como puede observarse en la tabla 10 que presenta los análisis univariantes.

El grupo no es significativo en ninguna de las variables.

Tabla 10: PRUEBAS DE LOS EFECTOS INTER-SUJETOS DEL WISC-R VERBAL DE LOS GRUPOS ESTUDIADOS

Fuente	Variable dependiente	Suma cuadrados tipo III	Gl	Media cuadrática	F	Significación	Eta al cuadrado parcial	Potencia observada ^a	R ² edad
Edad	Información	1289,23	1	1289,23	112,49	0,00	0,58	1,00	0,63
	Semejanzas	1300,63	1	1300,626	71,19	0,00	0,47	1,00	0,52
	Aritmética	255,89	1	255,89	39,36	0,00	0,33	1,00	0,40
	Vocabulario	7683,67	1	7683,67	104,57	0,00	0,56	1,00	0,61
	Comprensión	774,97	1	774,97	29,94	0,00	0,27	1,00	0,33
Grupo	Información	15,26	2	7,63	0,67	0,52	0,02	0,16	
	Semejanzas	0,77	2	0,39	0,02	0,98	0,00	0,05	
	Aritmética	4,33	2	2,16	0,33	0,72	0,01	0,10	
	Vocabulario	24,50	2	12,25	0,17	0,85	0,00	0,07	
	Comprensión	28,80	2	14,40	0,56	0,58	0,01	0,14	
Error	Información	928,33	81	11,46					
	Semejanzas	1479,87	81	18,27					
	Aritmética	526,67	81	6,50					
	Vocabulario	5952,01	81	73,48					
	Comprensión	2096,80	81	25,89					

^a calculado con $\alpha = 0,05$

En el contraste de Helmert que compara el grupo no diabético con el grupo diabético y posteriormente el grupo diabético precoz con el grupo diabético tardío no se obtuvieron resultados estadísticamente significativos en ninguna de las subescalas verbales de esta prueba.

Dado que no existen diferencias entre los grupos no presentamos los contrastes posteriores ni de variables de grupos.

La tabla 11 refleja los estadísticos descriptivos de la escala manipulativa del WISC-R.

Tabla 11: ESTADÍSTICOS DESCRIPTIVOS WISC-R MANIPULATIVO DE LOS GRUPOS ESTUDIADOS

	Grupo	Media	Desv. típ.	N
Figuras incompletas	No diabéticos	17,37	5,02	43
	Diabéticos	18,05	3,82	42
	Diabético precoz	16,31	4,56	16
	Diabético tardío	19,19	2,87	26
Historietas	No diabéticos	26,95	10,27	43
	Diabéticos	27,76	8,58	42
	Diabético precoz	24,31	10,74	16
	Diabético tardío	29,88	6,27	26
Cubos	No diabéticos	32,65	13,53	43
	Diabéticos	30,74	13,54	42
	Diabético precoz	22,12	11,73	16
	Diabético tardío	36,04	11,89	26
Rompecabezas	No diabéticos	21,90	5,93	43
	Diabéticos	21,90	4,11	42
	Diabético precoz	20,69	4,30	16
	Diabético tardío	22,65	3,90	26

(Continua)

**Tabla 11: ESTADÍSTICOS DESCRIPTIVOS WISC-R MANIPULATIVO
GRUPOS ESTUDIADOS (continuación)**

	Grupo	Media	Desv. típ.	N
Claves	No diabéticos	43,60	15,67	43
	Diabéticos	46,48	14,30	42
	Diabético precoz	39,25	8,07	16
	Diabético tardío	51,58	15,37	26
CI manipulativo	No diabéticos	110,07	12,72	43
	Diabéticos	112,42	16,97	42
	Diabético precoz	104,00	20,46	16
	Diabético tardío	111,73	16,39	26
CI total	No diabéticos	110,84	20,72	43
	Diabéticos	110,74	13,80	42
	Diabético precoz	106,94	11,41	16
	Diabético tardío	113,08	14,81	26

A continuación realizamos la prueba de Box que contrasta la hipótesis nula de que las matrices de covarianza observadas de las variables dependientes son homogéneas en todos los grupos. La prueba de Box para la escala manipulativa del WISC-R nos da una significación de 0,80. Este resultado indica que las matrices de covarianza observadas de las variables dependientes son homogéneas en todos los grupos estudiados.

Para contrastar la hipótesis nula de que las varianzas de la variable dependiente son iguales a lo largo de todos los grupos se realizó la prueba de contraste de Levene. El contraste de Levene para esta escala nos da como resultados unas significaciones de 0,73 para figuras incompletas; de 0,12 para historietas; de 0,64 para cubos; de 0,27 para rompecabezas y de 0,74 para claves. Ante estos resultados cabría decir que el contraste de la hipótesis nula da como resultado que las varianzas de la variable dependiente son homogéneas a lo largo de todos los grupos.

Para ver el efecto que pueden tener tanto la edad como la pertenencia a un grupo u otro se hizo un contraste multivariado. Los resultados aparecen en la tabla 12.

Tabla 12: CONTRASTES MULTIVARIADOS^d DEL WISC-R MANIPULATIVO DE LOS GRUPOS ESTUDIADOS

Efecto		Valor	F	Gl de la hipótesis	Gl del error	Significación	Eta al cuadrado parcial	Parámetro de no centralidad	Potencia observada ^a
Edad	Lambda de Wilks	0,40	23,08	5,00	77,00	0,00	0,60	115,40	1,00
Grupo	Lambda de Wilks	0,89	0,96	10,00	154,00	0,48	0,059	9,60	0,49

a Calculado con $\alpha = 0,05$

En la tabla 13 se reflejan los resultados de las pruebas de los efectos intersujeto del WISC-R manipulativo entre los grupos estudiados.

**Tabla 13: PRUEBAS DE LOS EFECTOS INTER-SUJETOS DEL WISC-R
MANIPULATIVO DE LOS GRUPOS ESTUDIADOS.**

Fuente	Variable dependiente	Suma cuadrados tipo III	Gl	Media cuadrática	F	Significación	Eta al cuadrado parcial	Potencia observada	R ² edad
Edad	Figuras incompletas	519,06	1	519,06	39,72	0,00	0,33	1,00	0,37
	Historietas	1583,80	1	1583,80	23,06	0,00	0,22	1,00	0,25
	Cubos	4990,45	1	4990,45	48,71	0,00	0,38	1,00	0,46
	Rompecabezas	496,39	1	496,39	24,51	0,00	0,23	1,00	0,25
	Claves	8078,79	1	8078,79	71,79	0,00	0,47	1,00	0,52
Grupo	Figuras incompletas	1,14	2	0,57	0,04	0,96	0,001	0,06	
	Historietas	13,33	2	6,66	0,10	0,91	0,002	0,06	
	Cubos	657,98	2	328,99	3,21	0,04	0,07	0,60	
	Rompecabezas	24,59	2	12,29	0,61	0,54	0,01	0,15	
	Claves	2,43	2	1,22	0,01	0,99	0,00	0,05	
Error	Figuras incompletas	1058,46	81	13,07					
	Historietas	5562,20	81	68,67					
	Cubos	8298,03	81	102,44					
	Rompecabezas	1640,56	81	20,25					
	Claves	9114,84	81	112,53					

a calculado con $\alpha = 0,05$

b R cuadrado = 0,37 (R cuadrado corregida = 0,34)

c R cuadrado = 0,25 (R cuadrado corregida = 0,23)

d R cuadrado = 0,46 (R cuadrado corregida = 0,44)

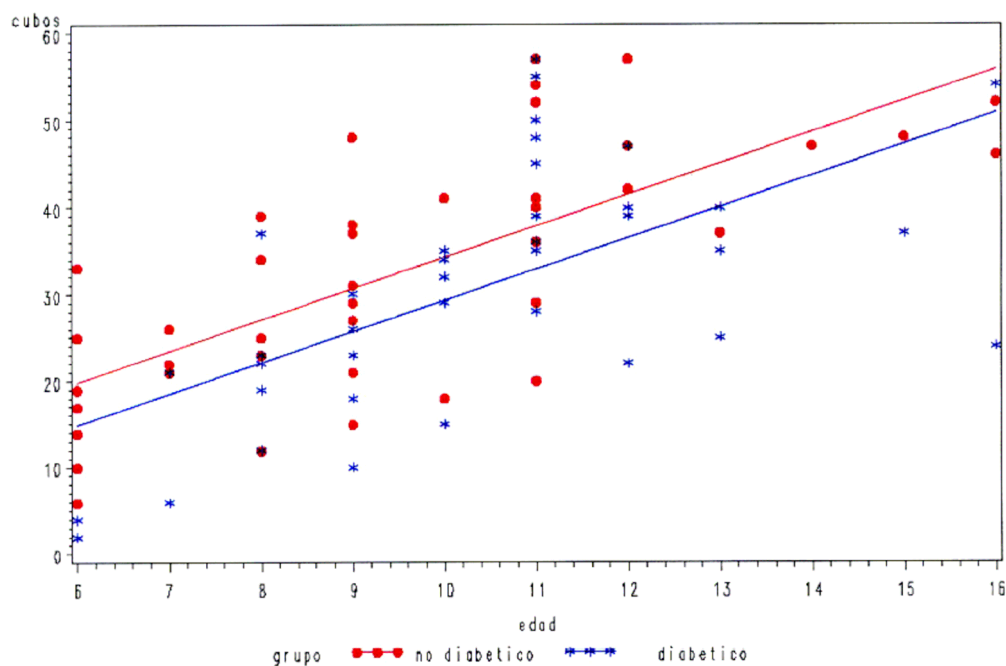
e R cuadrado = 0,25 (R cuadrado corregida = 0,22)

f R cuadrado = 0,52 (R cuadrado corregida = 0,50)

La edad introduce efectos estadísticamente significativos ($\lambda = 0,400$, $F(5 \text{ y } 77) = 23,08$, $p < 0,001$). El efecto de grupo no resulta estadísticamente significativo ($\lambda = 0,89$, $F(10 \text{ y } 154) = 0,96$, $p = 0,48$). La potencia es baja (0,49). Dada la no presencia de diferencias globales estadísticamente significativas, no se procede a la presentación de los contrastes individuales.

El contraste de Helmert que compara los grupos diabético y no diabético muestra que hay resultados estadísticamente significativos únicamente en la subescala manipulativa de cubos del WISC-R con una significación de 0,021. En la figura 5 se muestran gráficamente estos resultados.

Figura 5: GRÁFICA DE LA PRUEBA DE CUBOS



Como las pruebas del test neuropsicológico rápido (QNST), del test de copia de una figura compleja de Rey, y de las subescalas de dígitos y laberintos de la escala de inteligencia de Wechsler para niños revisada (WISC-R), no se pudo pasar a la totalidad de la muestra por causas ajenas a nuestra voluntad (tiempo) hemos puesto sus resultados en las tablas 36 y 37 de las páginas 273 y 274 del anexo.

Hipótesis 3

El grupo diabético tendrá amplitudes menores y latencias más demoradas que el grupo no diabético en los potenciales evocados auditivos y visuales.

Hipótesis 4

El grupo diabético precoz tendrán latencias más demoradas y amplitudes menores en los potenciales evocados auditivos y visuales que el grupo diabético con un diagnóstico tardío.

En la tabla 14 se reflejan los estadísticos descriptivos de los PEA de los grupos estudiados.

Tabla 14: ESTADÍSTICOS DESCRIPTIVOS DE LOS POTENCIALES EVOCADOS AUDITIVOS DE LOS GRUPOS ESTUDIADOS

	Grupo	Media	Desv. típ.	N
PEA latencia	No diabéticos	309,004	41,23	36
	Diabéticos	295,97	48,11	33
	Diabético precoz	296,54	27,87	12
	Diabético tardío	295,65	57,24	21
PEA amplitud	No diabéticos	3,39	2,62	36
	Diabéticos	4,68	4,34	33
	Diabético precoz	5,71	3,02	12
	Diabético tardío	4,09	4,91	21

Para contrastar la hipótesis nula de que las matrices de covarianza observadas en las variables dependientes son iguales en todos los grupos se realizó la prueba de Box. Dicha prueba de Box para la latencia y amplitud de los potenciales evocados auditivos nos da una significación de 0,06. Este resultado significa que las matrices de covarianza observadas de las variables dependientes no son homogéneas en todos los grupos estudiados.

Se realizó el contraste de Levene sobre la igualdad de las varianzas para contrastar la hipótesis nula de que las varianzas de la variable dependiente son homogéneas a lo largo de todos los grupos. El contraste de Levene para estas mismas variables nos da como resultados unas significaciones de 0,32 para la latencia y de 0,08 para la amplitud. Para los contrastes univariantes y dado que $p < .0,05$ pueden considerarse varianzas homogéneas.

En la tabla 15 se muestran los contrastes multivariados.

Tabla 15: CONTRASTES MULTIVARIADOS^d DE LOS PEA DE LOS GRUPOS ESTUDIADOS

Efecto		Valor	F	Gl de la hipótesis	Gl del error	Significación	Eta al cuadrado parcial	Parámetro de no centralidad	Potencia observada
Edad	Lambda de Wilks	0,99	0,32	2,00	64,00	0,73	0,01	0,64	0,10
Grupo	Lambda de Wilks	0,94	1,04	4,00	128,00	0,39	0,03	4,16	0,32

Calculado con $\alpha = 0,05$

Como se puede observar en la Tabla 15 no hay, en este caso, efectos ni de edad, ni de grupo. Esto hace que no se encuentren diferencias en los contrastes específicos.

El contraste de Helmert que compara el grupo no diabético con el diabético no muestra diferencias estadísticamente significativas ni en latencia ni en amplitud en los Potenciales Evocados Auditivos.

La tabla 16 refleja los estadísticos descriptivos de las latencias de los PEV del ojo izquierdo de todos los grupos.

Tabla 16: ESTADÍSTICOS DESCRIPTIVOS DE LAS LATENCIAS DE LOS POTENCIALES EVOCADOS VISUALES DEL OJO IZQUIERDO DE TODOS LOS GRUPOS

	Grupo	Media	Desv. típ.	N
PEV oi latencia O1	No diabéticos	113,71	11,43	42
	Diabéticos	114,13	20,50	41
	Diabético precoz	113,81	31,59	16
	Diabético tardío	114,34	8,77	25
PEV oi latencia Oz	No diabéticos	111,80	9,55	42
	Diabéticos	110,71	5,78	41
	Diabético precoz	110,70	5,93	16
	Diabético tardío	110,71	5,81	25
PEV oi latencia O2	No diabéticos	114,93	12,97	42
	Diabéticos	115,97	13,40	41
	Diabético precoz	121,42	18,84	16
	Diabético tardío	112,49	6,70	25

A continuación se realizó la prueba de Box para contrastar la hipótesis nula de que las matrices de covarianza observadas de las variables dependientes son iguales en todos los grupos. La prueba de Box para la latencia de los potenciales evocados visuales del ojo izquierdo nos da una significación de 0,00. Este resultado indica que las matrices de covarianza observadas de las variables dependientes son homogéneas en todos los grupos estudiados.

El contraste de Levene para la latencia de los potenciales evocados visuales del ojo izquierdo nos da como resultados unas significaciones de 0,001 para la latencia de la derivación O₁; de 0,24 para la derivación O₂; y de

0,20 para la derivación O₂. Ante estos resultados cabría decir que el contraste de la hipótesis nula da como resultado que las varianzas de la variable dependiente son homogéneas a lo largo de todos los grupos para las derivaciones O₂ y O₂. Para la derivación O₁ las varianzas de la variable dependiente no son homogéneas para todos los grupos.

En la tabla 17 se muestran los contrastes multivariados que muestran los efectos tanto de la edad como del grupo.

Tabla 17: CONTRASTES MULTIVARIADOS^d DE LAS LATENCIAS DE LOS PEV DEL OJO IZQUIERDO DE LOS GRUPOS ESTUDIADOS

Efecto		Valor	F	Gl de la hipótesis	Gl del error	Significación	Eta al cuadrado parcial	Parámetro de no centralidad	Potencia observada
Edad	Lambda de Wilks	0,98	0,61	3,00	77,00	0,64	0,02	1,68	0,16
Grupo	Lambda de Wilks	0,88	1,66	6,00	154,00	0,13	0,06	9,95	0,62

a Calculado con $\alpha = 0,05$

Los resultados de las pruebas de los efectos intersujetos se muestran en la tabla 18.

Tabla 18: PRUEBAS DE LOS EFECTOS INTER-SUJETOS DE LAS LATENCIAS DE LOS PEV DEL OJO IZQUIERDO DE LOS GRUPOS ESTUDIADOS

Fuente	Variable dependiente	Suma cuadrados tipo III	Gl	Media cuadrática	F	Significación	Eta al cuadrado parcial	Potencia observada	R ² edad
Edad	PEV oi latencia O1	378,40	1	378,40	1,37	0,24	0,02	0,21	0,17
	PEV oi latencia Oz	72,02	1	72,02	1,14	0,29	0,01	0,18	0,02
	PEV oi latencia O2	202,53	1	202,53	1,22	0,27	0,01	0,19	0,07
Grupo	PEV oi latencia O1	108,21	2	54,11	0,20	0,82	0,005	0,08	
	PEV oi latencia Oz	24,18	2	12,09	0,19	0,83	0,005	0,08	
	PEV oi latencia O2	477,00	2	238,50	1,44	0,24	0,03	0,30	
Error	PEV oi latencia O1	21796,88	79	275,91					
	PEV oi latencia Oz	5008,33	79	63,40					
	PEV oi latencia O2	13100,66	79	165,83					

a calculado con $\alpha = 0,05$

b R cuadrado = 0,17 (R cuadrado corregida = -0,20)

c R cuadrado = 0,02 (R cuadrado corregida = -0,2)

d R cuadrado = 0,07 (R cuadrado corregida = 0,04)

El contraste de Helmert que compara los grupos no diabéticos y diabéticos muestra que los resultados de las latencias de los Potenciales Evocados Visuales del ojo izquierdo no son estadísticamente significativos en ninguna de las tres derivaciones estudiadas.

En la tabla 19 aparecen los estadísticos descriptivos de las amplitudes de los PEV del ojo izquierdo de los grupos estudiados.

Tabla 19: ESTADÍSTICOS DESCRIPTIVOS DE LAS AMPLITUDES DE LOS POTENCIALES EVOCADOS VISUALES DEL OJO IZQUIERDO DE TODOS LOS GRUPOS.

	Grupo	Media	Desv. típ.	N
PEV oi amplitud O1	No diabéticos	8,96	3,88	41
	Diabéticos	7,06	2,94	41
	Diabético precoz	7,58	3,06	15
	Diabético tardío	6,70	2,93	25
PEV oi amplitud Oz	No diabéticos	13,35	4,89	41
	Diabéticos	11,54	3,72	41
	Diabético precoz	13,65	3,45	15
	Diabético tardío	10,29	3,42	25
PEV oi amplitud O2	No diabéticos	9,83	3,76	41
	Diabéticos	8,64	3,85	40
	Diabético precoz	9,94	4,21	15
	Diabético tardío	7,87	3,49	25

Se realizó la prueba de Box para contrastar la hipótesis nula de que las matrices de covarianza observadas de las variables dependientes son iguales en todos los grupos. La prueba de Box para la amplitud de los potenciales evocados visuales del ojo izquierdo nos da una significación de 0,04. Este resultado significa que las matrices de covarianza observadas de las variables dependientes son homogéneas en todos los grupos estudiados.

Para poder contrastar la hipótesis nula de que las varianzas de la variable dependiente son homogéneas a lo largo de todos los grupos se realizó la prueba de contraste de Levene. El contraste de Levene para las amplitudes de los potenciales evocados del ojo izquierdo nos da como resultados unas significaciones de 0,31 para la amplitud del potencial evocado visual en la derivación O_1 ; de 0,03 para la amplitud del potencial evocado visual en la derivación O_z y de 0,35 para la derivación O_2 . Ante estos resultados cabría decir que el contraste de la hipótesis nula da como resultado que las varianzas de la variable dependiente son homogéneas a lo largo de todos los grupos para los contrastes univariantes.

En la tabla 20 se muestra el contraste multivariado de las variables estudiadas.

Tabla 20: CONTRASTES MULTIVARIADOS^d DE LAS AMPLITUDES DE LOS PEV DEL OJO IZQUIERDO DE LOS GRUPOS ESTUDIADOS

Efecto		Valor	F	Gl de la hipótesis	Gl del error	Significación	Eta al cuadrado parcial	Parámetro de no centralidad	Potencia observada
Edad	Lambda de Wilks	0,89	3,18	3,00	75,00	0,03	0,11	9,55	0,71
Grupo	Lambda de Wilks	0,91	1,19	6,00	150,00	0,31	0,04	7,13	0,46

a Calculado con $\alpha = 0,05$

En la tabla 21 se muestran las pruebas de los efectos intersujetos.

Tabla 21: PRUEBAS DE LOS EFECTOS INTER-SUJETOS DE LAS AMPLITUDES DE LOS PEV DEL OJO IZQUIERDO DE LOS GRUPOS ESTUDIADOS

Fuente	Variable dependiente	Suma cuadrados tipo III	Gl	Media cuadrática	F	Significación	Eta al cuadrado parcial	Potencia observada	R ² edad
Edad	PEV oi amplitud O1	15,93	1	15,93	1,32	0,25	0,02	0,21	0,09
	PEV oi amplitud Oz	130,54	1	130,54	7,88	0,006	0,09	0,79	0,19
	PEV oi amplitud O2	65,03	1	65,03	4,81	0,03	0,06	0,58	0,11
Grupo	PEV oi amplitud O1	60,60	2	30,30	2,52	0,09	0,06	0,49	
	PEV oi amplitud Oz	55,54	2	27,82	1,68	0,19	0,04	0,34	
	PEV oi amplitud O2	20,15	2	10,08	0,75	0,48	0,02	0,17	
Error	PEV oi amplitud O1	925,31	77	12,02					
	PEV oi amplitud Oz	1275,39	77	16,56					
	PEV oi amplitud O2	1040,43	77	13,51					

a calculado con $\alpha = 0,05$

El contraste de Helmert realizado para comparar los grupos no diabético y diabético muestra que únicamente hay diferencias estadísticamente significativas en la amplitud del ojo izquierdo en su derivación O₁ ($p = 0,03$).

En la tabla 22 se reflejan los estadísticos descriptivos de las latencias de los PEV del ojo derecho de los grupos estudiados.

Tabla 22: ESTADÍSTICOS DESCRIPTIVOS DE LAS LATENCIAS DE LOS POTENCIALES EVOCADOS VISUALES DEL OJO DERECHO DE LOS GRUPOS ESTUDIADOS

	Grupo	Media	Desv. típ.	N
PEV od latencia O1	No diabéticos	113,72	10,12	42
	Diabéticos	119,81	11,91	41
	Diabético precoz	124,13	13,85	16
	Diabético tardío	117,04	9,81	25
PEV od latencia Oz	No diabéticos	111,56	7,95	42
	Diabéticos	113,49	7,98	41
	Diabético precoz	113,60	7,88	16
	Diabético tardío	113,42	8,21	25
PEV od latencia O2	No diabéticos	114,74	11,84	42
	Diabéticos	116,80	10,90	41
	Diabético precoz	120,06	13,38	16
	Diabético tardío	114,72	8,62	25

Se realizó la prueba de Box para contrastar la hipótesis nula de que las matrices de covarianza observadas de las variables dependientes son iguales en todos los grupos. La prueba de Box para las latencias de los potenciales evocados visuales del ojo derecho nos da una significación de 0,00. Este resultado significa que las matrices de covarianza observadas de las variables dependientes son homogéneas en todos los grupos estudiados.

Para contrastar la hipótesis nula de que las varianzas de la variable dependiente son iguales a lo largo de todos los grupos se realizó el contraste de Levene. El contraste de Levene para la latencia de los potenciales evocados visuales del ojo derecho nos da como resultados unas significaciones de 0,03 para la derivación O_1 , de 0,80 para la derivación O_z y de 0,10 para la derivación O_2 . Ante estos resultados cabría decir que el contraste de la hipótesis nula da como resultado que las varianzas de la variable dependiente pueden considerarse homogéneas en todos los grupos.

En la tabla 23 se muestran los contrastes multivariados de las variables.

Tabla 23: CONTRASTES MULTIVARIADOS^d DE LAS LATENCIAS DE LOS PEV DEL OJO DERECHO DE LOS GRUPOS ESTUDIADOS

Efecto		Valor	F	Gl de la hipótesis	Gl del error	Significación	Eta al cuadrado parcial	Parámetro de no centralidad	Potencia observada ^a
Edad	Lambda de Wilks	0,98	0,45	3,00	77,00	0,71	0,02	1,37	0,14
Grupo	Lambda de Wilks	0,75	3,85	6,00	154,00	0,001	0,13	23,25	0,96

^a Calculado con $\alpha = 0,05$

La tabla 24 muestra los resultados de las pruebas de los efectos intersujetos.

Tabla 24: PRUEBAS DE LOS EFECTOS INTER-SUJETOS DE LAS LATENCIAS DE LOS PEV DEL OJO DERECHO DE LOS GRUPOS ESTUDIADOS

Fuente	Variable dependiente	Suma cuadrados tipo III	Gl	Media cuadrática	F	Significación	Eta al cuadrado parcial	Potencia observada	R ² edad
Edad	PEV od latencia O1	27,19	1	27,19	0,23	0,63	0,003	0,08	0,12
	PEV od latencia Oz	69,51	1	69,51	1,08	0,30	0,01	0,18	0,28
	PEV od latencia O2	105,16	1	105,16	0,82	0,37	0,01	0,15	0,04
Grupo	PEV od latencia O1	1212,15	2	606,08	5,11	0,01	0,11	0,81	
	PEV od latencia Oz	108,16	2	54,08	0,84	0,43	0,02	0,19	
	PEV od latencia O2	270,07	2	135,04	1,05	0,35	0,03	0,23	
Error	PEV od latencia O1	9361,22	79	118,50					
	PEV od latencia Oz	5072,17	79	64,20					
	PEV od latencia O2	10115,73	79	128,05					

a calculado con $\alpha = 0,05$

El contraste de Helmert que compara los grupos no diabético y diabético muestra que solamente hay diferencias significativas en la latencia del ojo derecho en su derivación O_1 ($p = 0,005$).

En la tabla 25 se muestran los estadísticos descriptivos de las amplitudes de los PEV del ojo derecho de los grupos estudiados.

Tabla 25: ESTADÍSTICOS DESCRIPTIVOS DE LAS AMPLITUDES DE LOS POTENCIALES EVOCADOS VISUALES DEL OJO DERECHO DE LOS GRUPOS ESTUDIADOS

	Grupo	Media	Desv. típ.	N
PEV od amplitud O_1	No diabéticos	13,64	21,32	41
	Diabéticos	7,20	2,97	41
	Diabético precoz	7,49	2,91	16
	Diabético tardío	7,01	3,04	25
PEV od amplitud O_z	No diabéticos	12,76	4,54	41
	Diabéticos	11,24	3,58	41
	Diabético precoz	12,52	3,23	16
	Diabético tardío	10,43	3,61	25
PEV od amplitud O_2	No diabéticos	18,25	56,73	41
	Diabéticos	8,41	3,57	41
	Diabético precoz	8,97	3,49	16
	Diabético tardío	8,04	3,64	25

La prueba de Box para la amplitud de los potenciales evocados visuales del ojo derecho nos da una significación de 0,00. Este resultado significa que las matrices de covarianza observadas de las variables dependientes son homogéneas en todos los grupos estudiados.

Se realizó el contraste de Levene para contrastar la hipótesis nula de que las varianzas de la variable dependiente son iguales a lo largo de todos los grupos. El contraste de Levene para las amplitudes de los potenciales evocados visuales del ojo derecho nos da como resultados unas significaciones de 0,09 para la derivación O_1 ; de 0,12 para la derivación O_z y de 0,31 para la derivación O_2 . Como $p < 0,05$ pueden considerarse homogéneas en todos los grupos.

En la tabla 26 se muestran los contrastes multivariados de las amplitudes de los PEV del ojo derecho.

Tabla 26: CONTRASTES MULTIVARIADOS^d DE LAS AMPLITUDES DE LOS PEV DEL OJO DERECHO DE LOS GRUPOS ESTUDIADOS

Efecto		Valor	F	Gl de la hipótesis	Gl del error	Significación	Eta al cuadrado parcial	Parámetro de no centralidad	Potencia observada ^a
Edad	Lambda de Wilks	0,87	3,80	3,00	76,00	0,01	0,13	11,40	0,80
Grupo	Lambda de Wilks	0,92	1,10	6,00	152,00	0,37	0,04	6,58	0,42

a Calculado con $\alpha = 0,05$

En la tabla 27 se muestran las pruebas de los efectos intersujetos.

Tabla 27: PRUEBAS DE LOS EFECTOS INTER-SUJETOS DE LAS AMPLITUDES DE LOS PEV DEL OJO DERECHO DE LOS GRUPOS ESTUDIADOS

Fuente	Variable dependiente	Suma cuadrados tipo III	GI	Media cuadrática	F	Significación	Eta al cuadrado parcial	Potencia observada ^a	R ² edad
Edad	PEV od amplitud O1	155,67	1	155,67	0,66	0,42	0,008	0,13	0,52
	PEV od amplitud Oz	84,74	1	84,74	5,46	0,02	0,06	0,64	0,13
	PEV od amplitud O2	8484,74	1	8484,74	5,48	0,02	0,06	0,64	0,08
Grupo	PEV od amplitud O1	981,95	2	490,97	2,08	0,13	0,05	4,16	0,42
	PEV od amplitud Oz	28,81	2	13,40	0,86	0,43	0,02	1,73	0,19
	PEV od amplitud O2	5087,06	2	2543,53	1,64	0,20	0,04	3,29	0,34
Error	PEV od amplitud O1	18388,48	78	235,75					
	PEV od amplitud Oz	1211,21	78	15,53					
	PEV od amplitud O2	120754,47	78	1548,13					

a calculado con $\alpha = 0,05$

El contraste de Helmert que compara los grupos no diabético–diabético muestra que hay una tendencia a la diferencia entre los grupos en la amplitud de los Potenciales Evocados Visuales en su derivación O₁ ($p = 0,054$)

Hipótesis 5

El grupo diabético obtendrá puntuaciones más elevadas en variables de personalidad como: neuroticismo, extroversión, psicoticismo y conducta antisocial, que el no diabético.

En la tabla 28 mostramos los estadísticos descriptivos de las diferentes variables de personalidad de los grupos estudiados. Para las variables individuales el efecto de la covariante edad resulta estadísticamente significativo en las variables de Neuroticismo ($p = .05$) y de Sociabilidad ($p < .001$), siendo en el primer caso su efecto de $R^2 = 0,02$ y en el de la sociabilidad de $R^2 = 0,24$.

Tabla 28: ESTADÍSTICOS DESCRIPTIVOS DE LAS VARIABLES DE PERSONALIDAD PARA LOS GRUPOS ESTUDIADOS

Prueba	Grupo	Media	Desviación Típica	F(gl)
Neuroticismo	No diabético	10,14	3,90	0,59 ns (2 y 82)
	Diabético	9,48	3,64	
	Diabético precoz	8,93	3,59	
	Diabético tardío	9,80	3,70	
Extroversión	No diabético	17,89	3,45	1,57 ns (2 y 82)
	Diabético	18,92	3,56	
	Diabético precoz	18,00	4,78	
	Diabético tardío	19,50	2,50	
Psicoticismo	No diabético	2,95	2,38	1,04 (2 y 82)
	Diabético	2,48	2,92	
	Diabético precoz	3,19	4,30	
	Diabético tardío	2,03	1,53	
Sociabilidad	No diabético	8,51	4,83	1,53 (2 y 82)
	Diabético	8,04	4,40	
	Diabético precoz	7,12	5,05	
	Diabético tardío	8,61	3,93	
Conducta Antisocial	No diabético	18,44	3,49	0,63 (2 y 82)
	Diabético	17,85	3,37	
	Diabético precoz	17,31	3,64	
	Diabético tardío	18,19	3,22	

Se realizó la prueba de Box para contrastar la hipótesis nula de que las matrices de covarianza observadas de las variables dependientes son iguales en todos los grupos. La prueba de Box para el cuestionario de personalidad EPQ-J nos da una significación de 0,00. Este resultado significa que las matrices de covarianza observadas de las variables dependientes no son homogéneas en todos los grupos estudiados.

El contraste de Levene para el mismo cuestionario de personalidad nos da como resultados unas significaciones de 0,89 para neuroticismo; de 0,04 para extroversión; de 0,01 para psicoticismo; de 0,28 para sociabilidad y de 0,76 para conducta antisocial. Ante estos resultados cabría decir que el contraste de la hipótesis nula da como resultado que las varianzas de la variable dependiente son homogéneas a lo largo de todos los grupos.

Como se puede observar en la tabla 29 la variable edad introduce efectos significativos ($p < 0,001$) pero no se aprecian efectos de grupo.

Tabla 29: CONTRASTES MULTIVARIADOS^d DE LAS VARIABLES DE PERSONALIDAD GRUPOS ESTUDIADOS

Efecto		Valor	F	Gl de la hipótesis	Gl del error	Significación	Eta al cuadrado parcial	Parámetro de no centralidad	Potencia observada ^a
Edad	Lambda de Wilks	0,67	7,54	5,00	77,00	0,00	0,33	37,68	0,10
Grupo	Lambda de Wilks	0,89	0,96	10,00	154,00	0,48	0,06	9,60	0,49

a Calculado con $\alpha = 0,05$

b Estadístico exacto

c El estadístico es un límite superior para F el cual ofrece un límite inferior para el nivel de significación

d Diseño Intercept+edad+grupo

Para las variables consideradas individualmente, se cumple el supuesto de la homocedasticidad excepto para las variables de extroversión y psicoticismo.

Puesto que no hay diferencias estadísticamente significativas en el contraste global, no se pasa a hacer los contrastes parciales, ni los de las variables individuales.

Hipótesis 6

El grupo diabético alcanzará puntuaciones más bajas que el no diabético en pruebas de lectura y escritura.

En la tabla 30 reflejamos los estadísticos descriptivos ente variables de lecto-escritura para todos los grupos.

Tabla 30: ESTADÍSTICOS DESCRIPTIVOS DE LAS VARIABLES DE LECTOESCRITURA PARA LOS GRUPOS ESTUDIADOS

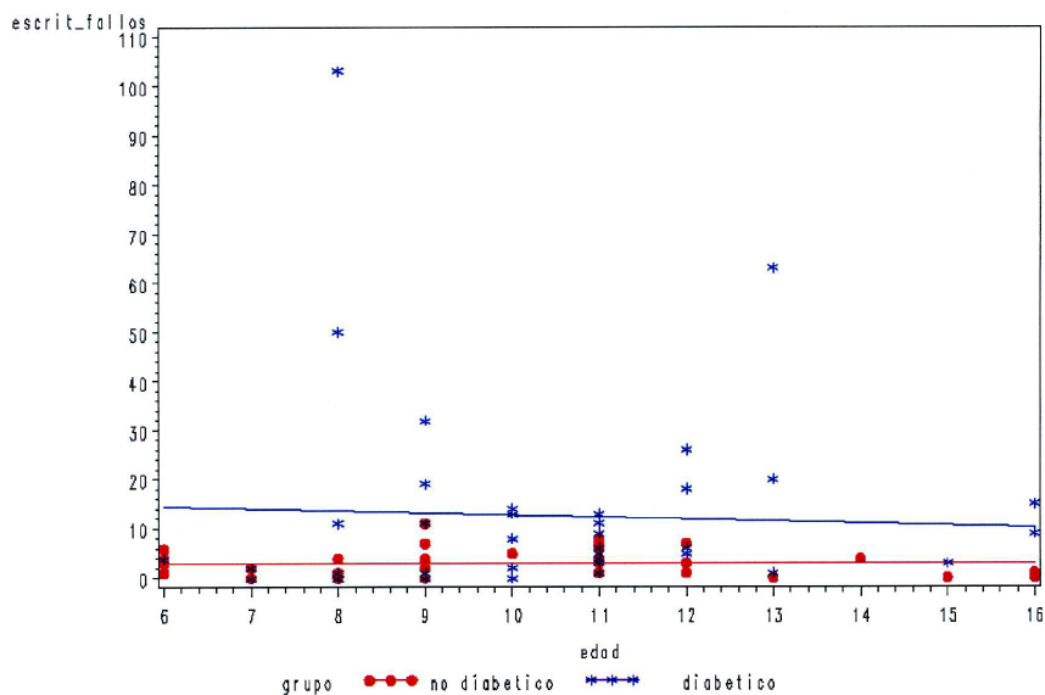
	Grupo	Media	Desv. típ.	N
lectura fallos	No diabéticos	1,32	1,59	41
	Diabéticos	2,14	2,92	42
	Diabético precoz	1,47	1,12	15
	Diabético tardío	1,92	1,72	26
lectura comprensión	No diabéticos	8,01	1,67	41
	Diabéticos	7,43	2,56	41
	Diabético precoz	7,23	1,88	15
	Diabético tardío	7,54	2,91	26
escritura fallos	No diabéticos	3,05	2,97	41
	Diabéticos	12,61	19,45	41
	Diabético precoz	8,07	13,10	15
	Diabético tardío	15,23	22,13	26
escritura número de frases	No diabéticos	3,44	2,58	41
	Diabéticos	3,76	2,22	41
	Diabético precoz	3,07	1,75	15
	Diabético tardío	4,15	2,39	26

Se realizó la prueba de Box para contrastar la hipótesis nula de que las matrices de covarianza observadas de las variables dependientes son iguales en todos los grupos. La prueba de Box para el tests de análisis de lectura y escritura (TALE) nos da una significación de 0,00. Este resultado indica que las matrices de covarianza observadas de las variables dependientes no son homogéneas en todos los grupos estudiados.

Para contrastar la hipótesis nula de que las varianzas de la variable dependiente es igual en todos los grupos se realizó el contraste de Levene. El

contraste de Levene para el TALE nos da como resultados unas significaciones de 0,46 para fallos en lectura; de 0,68 para comprensión lectora; de 0,01 para fallos en escritura y de 0,47 para número de frases escritas. Ante estos resultados cabría decir que el contraste de la hipótesis nula da como resultado que las varianzas de la variable dependiente son iguales a lo largo de todos los grupos con excepción de la prueba de fallos en escritura en la cual la varianzas de la variable dependiente no son homogéneas a lo largo de todos los grupos. La figura 6 representa de manera gráfica estos resultados.

Figura 6: GRÁFICA DE LA PRUEBA DE FALLOS EN ESCRITURA



Posteriormente se realizó un contraste multivariado para comprobar los efectos del estadístico Lambda de Wilks. Los resultados se muestran en la tabla 31.

Tabla 31: CONTRASTES MULTIVARIADOS^d DE LA PRUEBA DE LECTOESCRITURA DE LOS GRUPOS NO DIABÉTICO - DIABÉTICO

Efecto		Valor	F	Gl de la hipótesis	Gl del error	Significación	Eta al cuadrado parcial	Parámetro de no centralidad	Potencia observada ^a
Edad	Lambda de Wilks	0,69	8,27	4,00	75,00	0,00	0,31	33,08	0,10
Grupo	Lambda de Wilks	0,80	2,26	8,00	150,00	0,03	0.11	18,06	0,86

a Calculado con $\alpha = 0,05$

b Estadístico exacto

c El estadístico es un límite superior para F el cual ofrece un límite inferior para el nivel de significación

d Diseño Intercept+edad+grupo

Como podemos observar el estadístico lambda de Wilks muestra efectos estadísticamente significativos para la covariante edad (0,69, F (4 y 75) = 8,27 con $p < 0,001$ y para la pertenencia al grupo (0,80, F (8 y 150) = 2,26 para $p < 0,05$).

Dada la significación de los efectos de grupo, se procedió a establecer los contrastes de Helmert y simple, así como las pruebas para cada una de las variables. Los resultados se muestran en la tabla 32.

Tabla 32: PRUEBAS DE LOS EFECTOS INTER-SUJETOS DE LA VARIABLE DE LECTOESCRITURA GRUPOS NO DIABÉTICO-DIABÉTICO

Fuente	Variable dependiente	Suma cuadrados tipo III	Gl	Media cuadrática	F	Significación	Eta al cuadrado parcial	Potencia observada ^a
Edad	Lectura fallos	19,76	1	19,76	8,92	0,004	0,10	0,84
	Lectura comprensión	38,92	1	38,92	9,08	0,003	0,10	0,84
	Escritura fallos	189,34	1	189,34	0,10	0,32	0,1	0,17
	Escritura N ^a frases	47,26	1	47,26	9,10	0,003	0,10	0,85
Grupo	Lectura fallos	1,64	2	0,82	0,37	0,69	0,01	0,11
	Lectura comprensión	13,61	2	6,80	1,59	0,21	0,04	0,33
	Escritura fallos	2544,48	2	1272,24	6,70	0,002	0,45	0,90
	Escritura N ^a frases	0,27	2	0,14	0,03	0,97	0,001	0,05
Error	Lectura fallos	172,70	78	2,21				
	Lectura comprensión	334,21	78	4,28				
	Escritura fallos	14814,11	78	189,92				
	Escritura N ^a frases	405,15	78	5,19				

a calculado con $\alpha = 0,05$

b R cuadrado = 0,13 (R cuadrado corregida = 0,10)

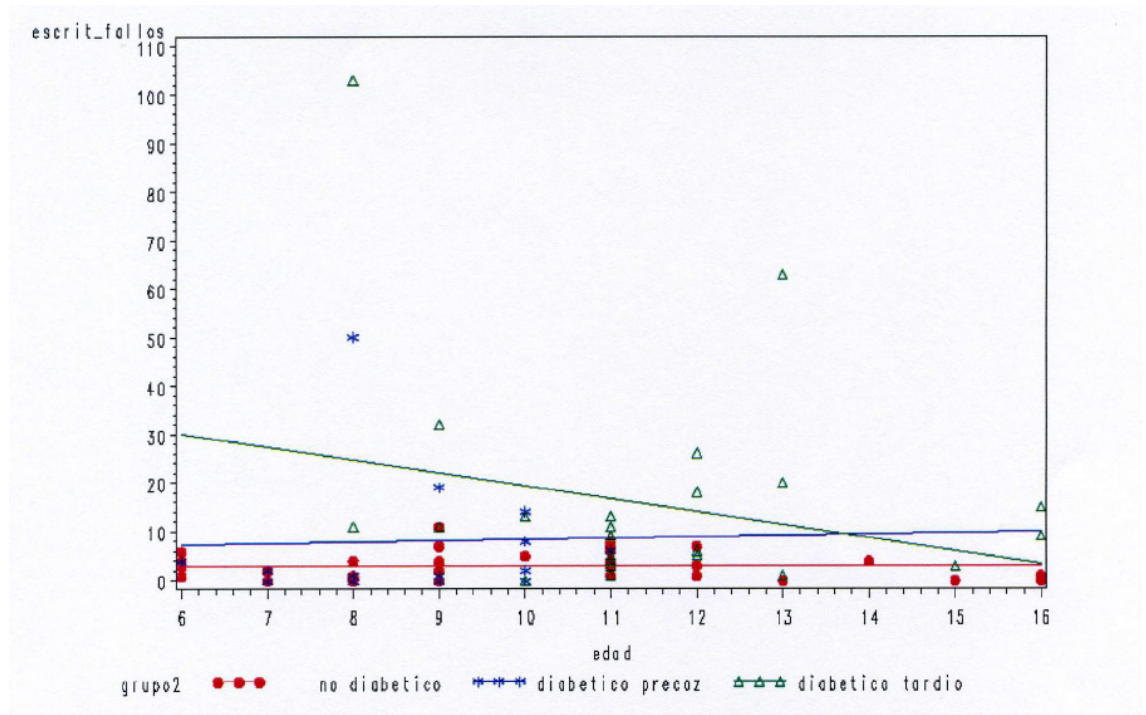
c R cuadrado = 0,12 (R cuadrado corregida = 0,90)

d R cuadrado = 0,15 (R cuadrado corregida = 0,11)

e R cuadrado = 0,13 (R cuadrado corregida = 0,10)

El contraste de Helmert que compara el grupo de no diabéticos con el grupo de diabéticos mostró resultados estadísticamente significativos solamente en Fallos de escritura ($p < .001$). En el contraste que relaciona los dos grupos de diabéticos, es esta misma variable la que muestra resultados próximos a la significación ($p = 0.066$), resultando los diabéticos tardíos con puntuaciones promedio más altas que los precoces. En la gráfica 7 se muestran estos resultados. La figura 7 muestra gráficamente estos resultados

Figura 7: GRÁFICA DE LA PRUEBA FALLOS EN ESCRITURA
GRUPOS DIABÉTICO DIABÉTICO PRECOZ DIABÉTICO
TARDÍO



Hipótesis 7

El grupo diabético presentará una lateralidad más inconsistente que los no diabéticos.

Para la variable lateralidad usual se han analizado como univariante las relaciones con los distintos grupos estudiados. En las tablas expuestas a continuación se muestran estas relaciones.

Al tener la variable de esta hipótesis una valoración diferente a las del resto de variables estudiadas los resultados obtenidos se pueden consultar en el apéndice. (Ver tablas 49 a 59 del apéndice) En este apartado únicamente mostramos la tabla 33 que refleja los estadísticos descriptivos de las variables de personalidad.

Tabla 33: ESTADÍSTICOS DESCRIPTIVOS DEL CUESTIONARIO DE LATERALIDAD USUAL PARA TODOS LOS GRUPOS ESTUDIADOS

Grupo	Media	Desv. típ.	N
No diabéticos	75,37	26,04	43
Diabético	67,31	47,62	42
Diabético precoz	61,17	54,69	16
Diabético tardío	71,08	43,42	26

IV. DISCUSIÓN

Existen numerosos estudios que han investigado el deterioro cognitivo en las personas diabéticas, tanto en adultos como en niños. Algunas investigaciones señalan que la diabetes provoca sutiles déficits en el rendimiento cognitivo. Muchas veces el posible deterioro no ha sido considerado como tal, ya que puede ser confundido con síntomas atribuibles a las hipoglucemias. Algunos autores han mostrado que el deterioro cognitivo es permanente en la diabetes (Northam et al, 1995; Klamer, 1998; Bent et al. 2000; Wessels, et al. 2007) Sin embargo, otros estudios discrepan afirmando que el deterioro cognitivo en la diabetes no se produce y cuando esto ocurre, es reversible (Biessels et al. 1994, Gschwend, 1995, Biorgaas et al. 1997, Austin et al., 1999; Kúbiak, 2004).

El estudio que presentamos, es uno de los primeros que se realizan en nuestro país, ya que se han incluido pruebas, como potenciales evocados, que apenas se han estudiado en una población diabética de características similares a la que hemos analizado.

Nuestra investigación refleja escasas diferencias significativas entre las muestras estudiadas. En la prueba de Cubos de la Escala de Wechsler (WISC-R) se han encontrado diferencias significativas, ya que los diabéticos obtienen peores resultados que el grupo control, sin que se hayan observado diferencias estadísticamente significativas en los restantes subtests de la prueba.

En el análisis de los Potenciales Evocados Visuales, el grupo de diabéticos presenta una latencia más tardía en la onda P300 recogida a través del ojo izquierdo (O_1), así como una latencia más tardía y una mayor amplitud de dicha onda registrada a través del ojo derecho en su derivación O_1 . No se han encontrado diferencias de latencia y amplitud en la onda P100 de los Potenciales Auditivos.

En el Test de Análisis de lectura y escritura (TALE), el grupo de diabéticos comete más errores en la escritura; por otra parte, los niños con diabetes de diagnóstico tardío obtienen mejores resultados en escritura que los diabéticos precoces.

En el Cuestionario de Personalidad EPQJ, el grupo de diabéticos ha obtenido menores puntuaciones que el grupo control en la Escala de Psicopatía.

En el Cuestionario Neurológico Rápido QNST y en la Figura Compleja de Rey no se observaron diferencias entre ambos grupos. Tampoco se observaron diferencias en el tipo de lateralidad.

Se hicieron correlaciones entre la prueba de lateralidad CLU y las distintas pruebas administradas encontrando diferencias significativas siempre a favor del grupo no diabético entre el CLU y la variable de psicoticismo del EPQ-J, fallos en escritura del TALE, la modalidad de memoria de la prueba de copia de una figura compleja de Rey, el QNST, las subescalas de rompecabezas y laberintos del WISC-R y con la latencia de los potenciales evocados auditivos.

Hipótesis 1

Nuestra hipótesis sostenía que el grupo diabético obtendría puntuaciones más bajas en pruebas neuropsicológicas que el grupo no diabético.

Con los datos que aparecen en nuestra investigación se ha comprobado la existencia de escasas diferencias significativas en el rendimiento neuropsicológico entre los dos grupos estudiados. Estas diferencias solamente se han encontrado en la prueba de cubos de la escala manipulativa del test de inteligencia Wechsler para niños revisada (WISC-R). El peor rendimiento que obtienen los niños y niñas diabéticos de nuestro estudio en la prueba de cubos indica una menor eficacia para la planificación y el aprendizaje espacial y visoperceptivo, ya que esta prueba valora la habilidad práctica constructiva.

El que una población infantil como la de nuestro estudio, sin una larga evolución de la diabetes, haya obtenido estos resultados, no puede deberse inicialmente al padecimiento de episodios de hipoglucemia severa y repetitiva. El corto periodo de evolución de la enfermedad hace pensar que no ha transcurrido el tiempo suficiente para que se haya producido el número de episodios de hipoglucemias y de hiperglucemias suficientes, y con la intensidad necesaria, para que puedan originarse estas alteraciones. Por tanto, resulta comprensible que no se hayan observado diferencias en los cocientes intelectuales, ya que, además, en todos los casos se trataba de niños con inteligencia de tipo medio.

Skenazy y Bigler (1984) también encontraron diferencias significativas en pruebas neuropsicológicas entre personas diabéticas y no diabéticas. Estos autores comparaban, dentro del grupo diabético, a personas que tuvieran algún tipo de alteración visual sin que por ello estuvieran visualmente impedidos. El grupo diabético era el que obtenía puntuaciones más alteradas en pruebas de coordinación visomotora, y dentro de este grupo, los que tenían algún tipo de alteración visual presentaban puntuaciones más bajas. Estos sujetos presentaban afectaciones neuropsicológicas en tareas motoras, de eficacia

visual, y de discriminación somatosensorial. Las diferencias neuropsicológicas encontradas en nuestra investigación no se deben a las deficiencias visuales de las personas diabéticas, como dejaba entrever el trabajo de Skenazy y Bigler ya que en nuestra muestra estas alteraciones no existían debido al poco tiempo de evolución de la diabetes que tenían los sujetos de nuestro estudio.

Reaven et al. (1990) encontraron diferencias significativas a favor del grupo no diabético en medidas neuropsicológicas como aprendizaje verbal y razonamiento abstracto. Aunque nosotros también encontramos diferencias en algunos de estos aspectos, pensamos que podrían deberse a otras variables diferentes a las empleadas por estos autores, ya que la edad de los grupos difiere mucho (la edad de la muestra de Reaven era más elevada que la de nuestro estudio) y como consecuencia de esta diferencia también se alteran otras variables como el tiempo de evolución de la enfermedad, la aparición o no de complicaciones a largo plazo, el aumento del número de episodios de hipoglucemia sufridos, etc. En nuestro estudio estas variables están controladas y por lo tanto, no afectan a las distintas áreas neuropsicológicas que pueden verse alteradas por la diabetes. Por lo tanto, en nuestra investigación estas diferencias se pueden achacar a otros aspectos de la enfermedad como el nivel de control metabólico.

Langan et al. (1991) apreciaron que las personas diabéticas con un mayor número de episodios de hipoglucemia obtenían puntuaciones más bajas en pruebas neuropsicológicas como consecuencia de la intensidad y frecuencia de las hipoglucemias sufridas. Nosotros no pudimos comprobar estas conclusiones ya que nuestra muestra no había tenido el número suficiente de hipoglucemias para poder llegar a esta conclusión.

En 1992 Holmes et al. encontraron diferencias significativas cuando correlacionaban diferentes factores estructurales del WISC-R como pueden ser comprensión verbal, y organización conceptual, tomados del trabajo de Kaufman realizado en el año 1975. Estos autores, junto con la escala WISC-R, aplicaron el test gestáltico visomotor de Bender y una prueba de eficiencia lectora. Los investigadores hallaron diferencias en el subtest de Aritmética de la

escala de inteligencia de Wechsler para niños revisada. (WISC-R) Nosotros, sin embargo, encontramos diferencias significativas en la escala manipulativa (subescala de cubos) de la escala de inteligencia de Wechsler para niños revisada (WISC-R).

Nuestros hallazgos están en consonancia con los encontrados en 1984 por Ryan y Vega pese a que su población era únicamente adolescente y tenían un mayor tiempo de evolución de la diabetes. Los resultados obtenidos por estos investigadores muestran que los diabéticos, aunque obtienen puntuaciones dentro del rango de la normalidad, muestran diferencias significativas en las puntuaciones de inteligencia verbal y coordinación visomotora. Estos autores atribuyen sus resultados al hecho de que sus participantes realizan las pruebas en estado de hipoglucemia. Esta conclusión no ha podido ser verificada en nuestro estudio, ya que en ningún caso se produjeron episodios de hipoglucemia espontáneos o inducidos.

Franceschi et al. en 1984 compararon a personas diabéticas con personas no diabéticas. Este estudio mostró que ambos grupos obtenían puntuaciones similares en pruebas psicomotoras y de concentración. Sin embargo, en pruebas de memoria global, razonamiento abstracto y coordinación mano-ojo, el grupo diabético presentó alteraciones significativas. En nuestro estudio no encontramos diferencias significativas en este tipo de pruebas como las encontradas en esta investigación. Este hecho podría deberse a que la edad de los sujetos del estudio de Franceschi oscilaba entre los 18 y los 35 años mientras que nuestra muestra estaba constituida por niños y niñas. Estos hallazgos demostraron que los déficits que presentaban los diabéticos no correlacionaban con la duración de la enfermedad ni con la severidad de la misma.

En la investigación de Ryan et al. (1993) se quiso comprobar los efectos que la hipoglucemia severa y recurrente tenía a largo plazo en las personas diabéticas. Su grupo experimental había sido diagnosticado antes de los 17 años de edad. Sus resultados mostraron que las personas diabéticas con complicaciones, así como aquellas que habían tenido uno o más episodios de

hipoglucemia severa y repetitiva realizaban significativamente peor que el grupo no diabético, tareas de atención sostenida, rapidez, análisis visoespacial y coordinación mano-ojo. Estas diferencias, sin embargo, no coinciden con los resultados obtenidos en nuestra investigación. Este hecho podría deberse a la diferencia de edad de las muestras estudiadas en ambas investigaciones. En la de Ryan la muestra tenía una edad comprendida entre los 18 y los 49 años, muy superior a la de nuestra investigación que estaba entre los 6 y los 16 años. Esta diferencia de edad podría ser suficiente para que los diabéticos puedan tener los primeros síntomas de complicaciones a largo plazo de la diabetes. Nuestra muestra, al igual que la utilizada por estos autores fue diagnosticada de diabetes antes de los 17 años.

Rovet y Álvarez en 1997 también encontraron diferencias en la escala de inteligencia de Wechsler para niños revisada (WISC-R) y en la escala de inteligencia de Wechsler para adultos (WAIS). Entre el grupo de niños y adolescentes encontraron diferencias significativas sólo en la escala verbal (subescala de vocabulario). En nuestra investigación solamente hemos encontrado diferencias significativas en la escala manipulativa (subescala de cubos) de la escala de inteligencia de Wechsler para niños revisada (WISC-R).

Dey et al. en 1997 también comprobaron la existencia de alteraciones neuropsicológicas en diabéticos adultos. Por lo tanto, la edad es una variable que por si misma no influye en el deterioro cognitivo ya que, como hemos visto, el deterioro depende más del tiempo de evolución de la enfermedad, puesto que a medida que va en aumento, se va produciendo un mayor número de episodios de hipoglucemia y de hiperglucemia, que son los que realmente pueden producir el déficit cognitivo. Es decir, a mayor tiempo de evolución de la enfermedad, la edad va aumentando y se puede producir un mayor número de hipoglucemias e hiperglucemias, lo que causa un mayor riesgo de déficit cognitivo. Estos resultados no pueden ser extrapolados totalmente a los nuestros ya que, a pesar de existir ligeras alteraciones neurocognitivas, se trataba de niños con diabetes Tipo I con escaso tiempo de evolución de la enfermedad.

En 1998 Fanelli et al. compararon un grupo de personas diabéticas con otro de personas no diabéticas. Los resultados mostraron que el grupo diabético obtenía peores resultados en las pruebas de memoria durante un episodio de hipoglucemia. Comprobaron que las puntuaciones de los tests cognitivos estaban alteradas tras una noche en la que la persona había padecido un episodio de hipoglucemia. También observaron que estas alteraciones en los resultados, fueron más significativas en los diabéticos si se comparaban con personas no diabéticas después de una noche en las que los valores de la glucemia del grupo diabético habían estado dentro del rango de hipoglucemia. Entre los tests que obtuvieron puntuaciones más alteradas están los de medidas de memoria y los de tareas de atención. Estos hallazgos coinciden con los de nuestra investigación, aunque no es posible determinar la causa de los déficit observados en nuestros diabéticos, ya que en ningún caso habían presentado un episodio de hipoglucemia nocturna la noche previa a la exploración. Otra variable que se diferenciaba en ambas investigaciones era la edad, ya que mientras que en el estudio de Fanelli era mayor de 27 años, en el nuestro, no superaba los 16 años.

En el trabajo de Northan et al. de 1998 se compararon los perfiles neuropsicológicos de niños con DMID con los de niños que no la padecían. A todos los niños se les aplicaron pruebas de inteligencia general, atención, velocidad de procesamiento, memoria, aprendizaje, tareas de funcionamiento ejecutivo y ajuste conductual. Estas pruebas fueron aplicadas en dos ocasiones: en el momento en que se realizaba el diagnóstico de la diabetes y dos años después. Los autores comprobaron que en el momento del diagnóstico no existían diferencias entre ambos grupos. Pasados estos dos años de evolución, sin embargo, se encontraron que las puntuaciones obtenidas por el grupo de niños diabéticos fueron más bajas tanto en tareas verbales (vocabulario) como manipulativas (cubos) de la Escala de Inteligencia de Wechsler para niños revisada (WISC-R). También encontraron diferencias a favor del grupo no diabético en las pruebas de velocidad de información y de aprendizaje. Estas diferencias fueron menores que las encontradas en las pruebas de vocabulario y cubos. Nosotros encontramos diferencias significativas únicamente en la subescala de cubos del WISC-R. Por lo tanto

nuestros resultados no son totalmente extrapolables con los obtenidos por Northan y col. Estas diferencias pueden ser debidas a otras variables distintas a la edad de los sujetos de ambos estudios. Sin embargo, lo que si puede confirmarse en ambos estudios es que la DMID puede estar asociada con un aumento del riesgo a padecer una moderada disfunción neuropsicológica.

En el trabajo realizado en 1999 por Hershey et al. se comparó un grupo de niños diabéticos con otro de iguales no diabéticos. La edad de estos grupos estaba comprendida entre los 9 y los 18 años. El grupo diabético fue dividido según tuviera un tratamiento de insulina de terapia intensiva o un tratamiento con menor número de inyecciones. A todos se les pasaron pruebas de memoria, velocidad motora e inteligencia general. Los resultados obtenidos mostraron que el grupo tratado con terapia intensiva realizó peor las tareas de memoria espacial y más lentamente las tareas de reconocimiento al compararlos con el grupo no diabético y con el grupo de terapia no intensiva. También comprobaron que ambos grupos diabéticos obtuvieron resultados significativamente peores en tareas de velocidad motora, que los obtenidos por el grupo no diabético. Estos resultados pueden indicar que la terapia intensiva está más relacionada con la obtención de peores resultados en pruebas neuropsicológicas. Este hecho se podría deber a que la terapia intensiva está más asociada con el padecimiento de un mayor número de episodios de hipoglucemia, los cuales están relacionados con un empeoramiento neurocognitivo. Nosotros también encontramos alteraciones en algunas pruebas neuropsicológicas. Nuestros resultados habría que atribuirlos a otras variables como el nivel de control de la diabetes.

Bent et al. en su estudio realizado en el año 2000 quisieron comprobar si la DM puede influir en la ejecución cognitiva de las personas diabéticas. Para ello estudiaron un grupo de personas con DMID, un segundo grupo de personas con DMNID y otro de personas no diabéticas. A los tres grupos se les administró una batería de tests cognitivos compuesta por pruebas de inteligencia general y de memoria verbal. Los resultados obtenidos mostraron que ambos grupos diabéticos obtuvieron puntuaciones significativamente más bajas en todas las tareas cognitivas empleadas. Entre ambos grupos diabéticos

las puntuaciones más bajas fueron las obtenidas por el grupo con DMNID. Estos datos son similares a los nuestros. El hecho de que en ambas investigaciones se hayan encontrado resultados a favor de los grupos no diabéticos podría deberse a cierto tipo de variables diferentes a la edad de diagnóstico de la enfermedad, tiempo de evolución de la diabetes o edad de la muestra. Por otra parte, y apoyando lo anteriormente dicho, Bent y col. emplearon una muestra con mayor edad que la nuestra.

Northan et al., en 2001, quisieron describir los perfiles neuropsicológicos y qué relación guardan con el control metabólico de la enfermedad. Para ello compararon un grupo de niños sin diabetes con otro de similares características con diabetes. Los resultados mostraron que tras 6 años de evolución de la enfermedad los niños con diabetes realizaban significativamente peor pruebas de inteligencia general, atención velocidad de procesamiento de la información, memoria a largo plazo y tareas ejecutivas. Nuestros resultados fueron similares a los obtenidos por estos investigadores ya que también encontramos diferencias entre el grupo no diabético y el grupo diabético. Estas diferencias eran mayores cuando el grupo diabético tenía más tiempo de evolución de la enfermedad.

En el año 2002 McCarthy et al. comprobaron que existían diferencias significativas en pruebas cognitivas cuando se comparaban niños con diabetes y niños sin diabetes. Estos autores se centraron en el proceso de aprendizaje, encontrando diferencias a favor del grupo no diabético. Cuando el grupo diabético tenía un pobre control metabólico de la enfermedad estas diferencias eran mayores. Esto concuerda con el hecho de que un buen control metabólico puede evitar estas alteraciones. Nuestros resultados parecen coincidir con los de estos investigadores ya que apenas aparecen diferencias entre los grupos que hemos estudiado. Pensamos que los resultados obtenidos en nuestro estudio pueden deberse al poco tiempo de evolución de la enfermedad y al escaso número de episodios de hipoglucemia sufridos.

En 2003 Hower et al compararon un grupo de personas con diabetes Tipo 2 con otro de iguales sin diabetes. A todos les pasaron pruebas de

atención, concentración, velocidad psicomotora, y de fluidez y memoria verbal. Los resultados mostraron que las personas con diabetes fueron significativamente más lentas en todas las pruebas empleadas. Nuestros resultados, aunque similares a estos, no son motivados por las mismas variables. El tipo de diabetes no es el mismo y la edad también era significativamente diferente. Esto podría confirmar que es la diabetes, y sobre todo su nivel de control, los causantes de estas alteraciones.

En el estudio realizado por Hannonen et al. en 2003 se investigó el funcionamiento cognitivo de los niños con DMID. Para realizar este estudio compararon un grupo de niños con diabetes mellitus insulino dependiente al que dividieron en dos subgrupos según hubieran sufrido o no episodios de hipoglucemia severa, con otro grupo de niños no diabéticos. A todos ellos se les pasó la escala de inteligencia de Wechsler para niños revisada (WISC-R) y una valoración del desarrollo neuropsicológico. Los resultados mostraron que el grupo no diabético obtenía puntuaciones más altas en estas pruebas que el grupo diabético. Los niños diabéticos que habían sufrido ataques repetitivos de hipoglucemia severa obtuvieron peores resultados que el grupo sin episodios de hipoglucemia. Estos resultados son similares a los nuestros a pesar de que nuestra muestra no había sufrido ningún episodio de hipoglucemia severa.

Lan et al. en 1994 quisieron evaluar el deterioro cognitivo que podían sufrir las personas diabéticas. Los resultados obtenidos muestran un cierto empeoramiento cognitivo en las personas diabéticas. La edad del grupo estudiado era una variable que no coincidía con la de nuestra muestra, ya que tenía más de 16 años siendo la nuestra menor. Pese a esta diferencia de edad, sus resultados han sido parecidos a los nuestros.

En el trabajo realizado por Northan et al en 1995 al igual que el nuestro se han encontrado diferencias en la subescala de cubos del WISC-R.

En los trabajos realizados por McAulay et al. en 2001 y en 2005 se comprobó que la hipoglucemia producía un deterioro significativo en tareas de atención selectiva. Estas diferencias pueden deberse a variables que no sean el padecer o no diabetes ya que toda la muestra utilizada por McAulay eran personas no diabéticas, mientras que la nuestra estaba compuesta por personas tanto diabéticas como no diabéticas. Otra diferencia significativa entre ambos estudios es que las pruebas empleadas por McAulay se pasaban cuando los sujetos estaban en estado de hipoglucemia provocada. En nuestro estudio los sujetos estaban en estado de normoglucemia. Ambas investigaciones también se diferencian en la edad de las muestras. La muestra de McAulay tenía una edad mayor que la nuestra. Las pruebas empleadas también eran diferentes. En su estudio McAulay empleaba pruebas de atención y de inteligencia general. Nosotros utilizamos además pruebas de lectura y escritura y de personalidad. Pese a estas diferencias entre los dos estudios podemos comprobar que en ambos hay diferencias entre los grupos que son debidas al padecimiento o no de diabetes.

Hay estudios cuyos resultados no muestran diferencias entre personas con diabetes y sin diabetes. Entre estos estudios se encuentra el realizado por Wysocki et al. en 2003 en el que se estudiaba un grupo de diabéticos en dos momentos. Uno a los 9 meses del diagnóstico y otro a los 18 meses del mismo. Sus resultados mostraron que la hipoglucemia severa no producía cambios adversos en la función cognitiva de estos niños.

Si observamos las tablas en las que se muestran los resultados obtenidos por nuestros sujetos en el WISC-R (tablas de la 8 a la 13) se aprecia que aun sin diferencias estadísticamente significativas el grupo que obtiene mejores puntuaciones en esta prueba es el de los diabéticos tardíos. Esto puede deberse a que se podría considerar como un grupo no diabético debido al poco tiempo de evolución de la enfermedad (no superaba los 7 años) tiempo

insuficiente para poder haber producido algún tipo de alteración debida a la diabetes.

Podemos concluir que a la vista de estos diferentes estudios y de forma coherente con nuestra investigación se aprecia que tanto el tiempo de evolución de la diabetes como la edad de diagnóstico y el haber padecido o no episodios severos de hipoglucemia influyen en el desarrollo cognitivo de las personas diabéticas.

Hipótesis 2

Esta hipótesis afirmaba que los niños a los que se les ha diagnosticado la diabetes antes de los 5 años de edad obtenían peores resultados en las pruebas neuropsicológicas que aquellos niños a los que el diagnóstico de la enfermedad se les hizo después de esta edad. Los resultados obtenidos en nuestro estudio muestran que esta hipótesis no se cumple ya que no hemos encontrado diferencias significativas entre los dos grupos diabéticos estudiados.

Ryan et al. (1985) comparaban un grupo de personas diabéticas al que habían dividido en dos subgrupos según hubieran sido diagnosticados de una manera precoz o tardía, con un grupo de iguales no diabéticos. Los resultados obtenidos por estos autores muestran que el grupo con diabetes que ha tenido un diagnóstico precoz de la enfermedad obtiene resultados inferiores en pruebas neurocognitivas cuando era comparado con el grupo diagnosticado después de los cinco años de edad y con el grupo no diabético. Nosotros únicamente encontramos diferencias estadísticamente significativas en la prueba de fallos en escritura del Test de Análisis de la Lectura y escritura (TALE). En el resto de las pruebas no encontramos ninguna diferencia estadísticamente significativa.

Estos resultados fueron similares a los que obtuvieron Rovet et al. en 1987 donde los diabéticos con un comienzo precoz de la enfermedad presentaron más dificultades escolares que los que habían sido diagnosticados posteriormente a los 5 años o que los no diabéticos. Nosotros, al preguntar a los padres sobre la evolución académica de sus hijos no evidenciamos la existencia de ninguna dificultad.

En 1987 Rovet et al. compararon un grupo de niños diabéticos con un comienzo precoz de la enfermedad, con otro al cual se había diagnosticado la enfermedad después de los 5 años de edad y con un grupo no diabético. Los resultados mostraron que los niños con un comienzo precoz de la enfermedad y particularmente las niñas, obtuvieron puntuaciones más bajas en tests

visoespaciales, y en tareas de habilidad espacial, no así en tareas de habilidad verbal. Nuestros resultados eran similares a los encontrados por estos autores, aunque en nuestro estudio no contemplamos la variable sexo.

En 1985 Skenazy y Bigler hallaron que existía un empeoramiento de la función neuropsicológica en los pacientes diabéticos que habían sido diagnosticados antes de los cinco años, al igual que Rovet et al. que en 1990 comprobaron que los niños que habían sido diagnosticados de diabetes antes de los cinco años obtenían puntuaciones más bajas que los diagnosticados después de esta edad. Nosotros obtuvimos pequeñas diferencias estadísticamente significativas al comparar nuestros grupos diabéticos aunque se ha observado una tendencia en el grupo diabético tardío a mostrar puntuaciones más altas. Un estudio parecido al anterior es el que realizaron Ryan et al. en 1993. En este trabajo comprobaron que ambos grupos diabéticos fueron más lentos en la realización de las pruebas cuando eran comparados con un grupo de iguales no diabéticos. Como dijimos anteriormente nuestros resultados no reflejan marcadas diferencias estadísticamente significativas.

Biorgaas et al. en 1997 compararon un grupo de personas diabéticas con otro de iguales no diabéticos. El grupo diabético fue dividido en cuatro subgrupos: comienzo precoz, comienzo tardío, con ataques previos de hipoglucemia, y sin episodios previos de hipoglucemia. Sus resultados mostraron que entre los grupos diabéticos y el grupo no diabético se apreciaron diferencias en su función cognitiva. Sin embargo, cuando la comparación se hacía entre el grupo diabético con un comienzo tardío de la enfermedad y el grupo no diabético estas diferencias eran menores o no se hacían patentes. Ante estos resultados, que son parecidos a los nuestros, nos damos cuenta de que el momento del diagnóstico de la enfermedad tiene importancia para la aparición de alteraciones neurocognitivas ya que las alteraciones cognitivas que se encontraron en los diabéticos con un comienzo tardío de la enfermedad no eran debidas a la diabetes per se.

En el trabajo realizado por Dey et al. en 1997 también se comprobó que había un empeoramiento en las tareas de atención, repetición y memoria. Constataron además que como consecuencia de una historia previa de hipoglucemias severas, la puntuación obtenida en el CI verbal era más baja

Schoenle et al en 2002 comprobaron que los niños con un comienzo precoz de la enfermedad obtenían resultados más bajos en pruebas neuropsicológicas que sus iguales con un comienzo tardío de la enfermedad. Esto no ocurría así en las niñas. Nosotros también encontramos una cierta tendencia en los niños con un diagnóstico temprano a presentar peores resultados que los que eran diagnosticados con más edad.

Los resultados de nuestra investigación no son coincidentes con los obtenidos en los trabajos realizados por autores como Reaven en el año 1990 o por Meneilly en 1993. Estos autores observaron que los pacientes diabéticos mostraban déficits en atención, concentración, aprendizaje, tiempo de reacción, memoria de historias cortas, vocabulario y solución de problemas. Nosotros también encontramos diferencias, aunque no eran generalizadas, en estas variables.

En el estudio realizado por Hagen et al. en 1990 se apreció que las puntuaciones típicas obtenidas por los niños diabéticos estaban dentro del rango de la normalidad, aunque presentaban puntuaciones más bajas en algunos de subtests de la Escala de Inteligencia de Wechsler para niños revisada (WISC-R). En los estudios realizados por estos autores se vio alterado principalmente el factor verbal. En nuestra investigación se ha observado que están afectados tanto el factor verbal como el manipulativo. Nuestros resultados no muestran la existencia de diferencias estadísticamente significativas. Esto quizás sea debido a que nuestra muestra no tenía muchos años de evolución de la enfermedad.

Ryan et al. en 1985 comprobaron que los adolescentes diabéticos cuando eran comparados con iguales no diabéticos obtenían puntuaciones inferiores en tests de coordinación visomotora y de memoria a corto plazo.

Nuestros adolescentes no mostraron unas puntuaciones inferiores generalizadas cuando eran comparados los dos grupos diabéticos estudiados. Esto quizás se deba a que la evolución de la diabetes no era muy larga y a que el control de la enfermedad era bueno.

En el trabajo realizado por Rovet et al. en 1999 con un grupo de niños y adolescentes diabéticos en tres momentos de evolución de su enfermedad a los que se les aplicaron pruebas neuropsicológicas, se apreciaron resultados que mostraban cambios en las puntuaciones del CI verbal. En nuestro estudio no se apreciaron estas diferencias ya que no se encontraron diferencias estadísticamente significativas.

Según Rovett (1999), la alteración en las funciones cognitivas en los diabéticos podían ser atribuidas a una mielinización tardía de los sustratos neurales, lo que provocaría dificultad en la adquisición de nuevos conocimientos, alteraciones en el control de la atención y dificultades en el procesamiento cognitivo. Este autor comprobó que determinadas funciones como el reconocimiento espacial y las habilidades motoras de los sujetos diabéticos estudiados, se encontraban preservadas. Este hecho, según Rovett podría atribuirse a que las áreas cerebrales subyacentes presentasen procesos de mielinización satisfactorios.

Estos resultados fueron confirmados por Northan et al. en 2001 al encontrar que los niños que padecen diabetes mellitus insulino-dependiente al cabo de seis años de evolución de la enfermedad realizan peor que los no diabéticos tareas de inteligencia general, atención, velocidad de procesamiento, ejecución y memoria a largo plazo. Según estos autores los resultados eran más significativos cuando el diagnóstico de la enfermedad se producía antes de los cuatro años de edad. El tiempo de evolución de la diabetes es una variable importante a tener en cuenta para estudiar el desarrollo cognitivo de las personas diabéticas. Nuestra muestra tenía poco tiempo de evolución de la enfermedad y esto podría ser la causa de que en nuestra investigación no aparecieran diferencias.

Todos los autores han observado que estas diferencias en los resultados obtenidos se producían tras una serie de episodios severos y repetitivos de hipoglucemia. Ante este hecho concluyen que serían estas hipoglucemias las que explicarían los déficits neuropsicológicos apreciados en las personas diabéticas. Esto es así ya que la deficiencia de glucosa originada por los episodios hipoglucémicos altera el metabolismo neuronal. Ante esta falta de glucosa la maquinaria neuronal no puede realizar adecuadamente sus funciones, afectando también a la conducción de estímulos a través de los axones.

En conclusión tanto una larga evolución de la diabetes como un mal control metabólico de la misma, pueden estar relacionadas con la presencia de alteraciones en las funciones cognitivas superiores que, a veces, sufren las personas diabéticas. Nosotros no pudimos comprobar este hecho ya que nuestra muestra no tenía muchos años de evolución y por sus historiales médicos se pudo comprobar que la diabetes estaba bien controlada.

Hipótesis 3

Según esta hipótesis, el grupo diabético tendría amplitudes menores y latencias más demoradas que el grupo no diabético en los potenciales evocados auditivos y visuales.

En nuestro estudio hemos encontrado diferencias entre ambos grupos en la amplitud de los Potenciales Evocados Visuales cuando se medía la amplitud en el ojo izquierdo en su derivación O_1 ; también aparecían diferencias significativas en la latencia y en la amplitud del ojo derecho en su derivación O_1 . En las medidas obtenidas en los potenciales evocados auditivos no hemos encontrado diferencias significativas.

Los resultados sobre los Potenciales Evocados Visuales en los pacientes diabéticos obtenidos por otros autores muestran que también existen diferencias entre los grupos no diabético y diabético. Harkins et al. en el año 1985 encontraron que el grupo de personas diabéticas obtenían latencias y amplitudes mas largas. Estos resultados son coincidentes con los nuestros. Otros estudios (Yalkaya et al., 1988; Seidi et al, 1996) también encontraron diferencias entre adultos diabéticos y no diabéticos en la latencia de la P100, que estaba significativamente retrasada en los diabéticos. Esta variable correlacionaba significativamente con el tiempo de evolución de la enfermedad. Aunque estos resultados son similares a los de nuestro estudio, no hemos observado unas diferencias generalizadas quizás por el hecho de que los niños y niñas de nuestro estudio no tenían muchos años de evolución de la diabetes.

También se han observado alteraciones en la P100 en personas con diabetes no insulino dependiente. En un estudio realizado en 1995 por Moreo se realizó un seguimiento longitudinal con este tipo de pacientes, comparándolos con un grupo de control sano. En el primer registro que realizaron se observó una latencia de la onda P100 significativamente retrasada en los pacientes diabéticos. En el segundo registro la onda P100 mantenía las alteraciones mostradas en el registro anterior, aunque se había producido un agravamiento en las alteraciones neurológicas de los sujetos con diabetes Tipo I.

Algan et al en 1989 compararon un grupo de pacientes con diabetes Tipo 1 con otro con diabetes Tipo 2, y con un tercer grupo de personas no diabéticas. Los resultados indicaron que los dos grupos diabéticos obtuvieron registros alterados, coincidiendo con los obtenidos en nuestro estudio. Dentro del grupo diabético las personas diabéticas con un buen control metabólico presentaron latencias más cortas que las personas diabéticas mal controladas. Esto indica que un buen control metabólico hace que las alteraciones neurofisiológicas que puede producir la diabetes sean menores. El hecho de tener un buen control metabólico es una variable que puede influir en las alteraciones de los potenciales evocados. Nuestras muestras apenas mostraron alteraciones en estos registros. Al igual que estos autores, nosotros pensamos que esto puede deberse al buen control metabólico que tenían los sujetos diabéticos de nuestra muestra.

En el año 1988 Lovasik et al. registraron los PEV en un grupo de personas con diabetes y en otro grupo de personas sin diabetes. Los resultados mostraban pequeñas diferencias en la amplitud de la onda b del grupo diabético. Estos resultados coinciden con los nuestros.

En 1989 Pozzessere et al. realizaron un estudio longitudinal para ver como podía influir la diabetes en el funcionamiento neurofisiológico de las personas que padecen esta enfermedad. Estudiaron a personas con diabetes Tipo 1 y con diabetes Tipo 2. Se registraron Potenciales Evocados Visuales y Potenciales Evocados Auditivos en dos momentos evolutivos de la diabetes: en el momento del diagnóstico y después de 15 meses de evolución de la enfermedad. Este seguimiento mostró una tendencia a la progresión de alteraciones neurofisiológicas en las personas diabéticas. Dos años más tarde investigaron la influencia que puede tener la diabetes en las funciones cognitivas de las personas que la padecen. Para ello realizaron potenciales evocados visuales y auditivos a personas con y sin diabetes. Los valores de la latencia de la onda P300 estuvieron significativamente retardados en las personas diabéticas. Estos resultados no correlacionaban con el tiempo de evolución de la enfermedad o con el grado de control metabólico a corto plazo. Estas variables que no influyen en las alteraciones mostradas en estos

registros pueden coincidir con las de los sujetos de nuestra investigación ya que éstos tenían poco tiempo de evolución, y los episodios de hipoglucemia que habían padecido fueron escasos.

En 1994 Ziegel et al. encontraron latencias más retardadas y amplitudes mayores de la onda P100 en las personas con diabetes. Con un control estricto de la enfermedad la latencia de esta onda aparecía significativamente más corta. Aunque efectivamente, después de un periodo de control metabólico adecuado de la enfermedad, esta latencia era más corta, seguía siendo más larga en el grupo con diabetes. Ante esto hay que reiterarse en que un buen control influye de una manera significativa en la presencia o no de alteraciones neurofisiológicas.

Uccioli et al en 1995 compararon un grupo de personas con diabetes mellitus insulino dependiente y un grupo de personas no diabéticas. Al comparar los registros de los Potenciales Evocados Visuales de estos dos grupos comprobaron que la latencia del grupo diabético estaba aumentada, lo que sugiere la existencia de una afectación de la conducción del nervio óptico en estas personas. Estos resultados básicamente concuerdan con los obtenidos en nuestra investigación.

En 1996 Überall et al. apreciaron la existencia de una disminución en la amplitud de la onda P300, así como una latencia más prolongada en un grupo de adultos con diabetes. También se detectaron alteraciones en habilidades perceptuales de observación y en razonamiento analógico en estas personas. Estas alteraciones no parecen correlacionar con los parámetros metabólicos previos. En nuestro estudio también se aprecia la misma tendencia, aunque no de un modo tan generalizado.

Alesandrini et al. en 1999 obtuvieron latencias retrasadas y amplitudes reducidas en la onda P100 en las personas con diabetes. En el año 2000 Veroti et al. obtuvieron resultados que mostraron latencias de la P100 más largas en los pacientes diabéticos. Estos resultados coinciden con los obtenidos en nuestra investigación.

Pavanedran et al. en 1983 encontraron que las latencias de las ondas de los Potenciales Evocados Visuales aparecían aumentadas en las personas con diabetes. Estos resultados estaban asociados con la reducción de la amplitud del campo visual. Resultados similares, aunque no de manera generalizada, hemos encontrado nosotros en nuestra investigación. El que nuestros resultados no sean generalizados puede ser debido a variables como el poco tiempo de evolución de la diabetes, o el que nuestra muestra no ha tenido el número suficiente de episodios de hipoglucemia para que se produzca deterioro cognitivo.

Fedele et al. en 1984 hicieron un estudio en el que registraron potenciales evocados visuales y auditivos en personas diabéticas y no diabéticas. Sus resultados indicaron que el grupo diabético obtuvo latencias más largas y amplitudes más cortas en los dos registros. También comprobaron que dentro del grupo diabético las mujeres obtenían latencias más cortas en ambos exámenes. Al igual que estos autores, nosotros también encontramos diferencias a favor del grupo no diabético en Potenciales Evocados Visuales. En Potenciales Evocados Auditivos, nuestra muestra no mostró diferencias significativas. En nuestro caso, al no tener en cuenta la variable sexo, no podemos saber si entre los componentes de nuestras muestra existían dichas diferencias, ya que además el número de casos era limitado.

Prozzesere et al. en el año 1988 realizaron una investigación en la que compararon un grupo de personas con diabetes con otro formado por personas sin diabetes. El grupo diabético fue dividido en dos, según que las personas estuvieran diagnosticadas de diabetes mellitus insulino dependiente o de diabetes mellitus no insulino dependiente. El grupo no diabético se dividió en dos subgrupos según fueran similares a un grupo u otro de las personas con diabetes (edad, sexo, etc.). A todos los grupos se les realizaron registros de Potenciales Evocados Visuales y de Potenciales Evocados Auditivos. Los resultados obtenidos indicaron que en los registros de los potenciales evocados visuales en los dos subgrupos diabéticos mostraban latencias más retrasadas que las de los dos grupos no diabéticos. También se registraron latencias

retrasadas en los potenciales evocados auditivos en ambos subgrupos diabéticos. Los resultados obtenidos por estos autores en lo que se refiere a Potenciales Evocados Visuales coinciden, aunque no de una manera generalizada, con los nuestros ya que nosotros únicamente hemos encontrado diferencias significativas en la amplitud del ojo izquierdo medida en la derivación O_1 y en la amplitud y latencia del ojo derecho medidas en la derivación O_1 . En lo que se refiere a los Potenciales Evocados Auditivos sus resultados no coinciden con los nuestros ya que nuestra muestra no presentó diferencias significativas en esta variable. Ni la edad de las muestras, ni el tiempo de evolución de la enfermedad coincidían en ambos estudios.

En 1997 Comi, ante el hecho de que los potenciales evocados podían estar alterados en las personas que padecen diabetes, realizó un metaanálisis de diversos estudios de distintos tipos de potenciales evocados en personas con diabetes. El autor comprobó que en las diferentes investigaciones estudiadas tanto los Potenciales Evocados Visuales como los Potenciales Evocados Auditivos de las personas diabéticas mostraban algún tipo de alteración. En el mismo año Parisi et al.. observaron la existencia de alteraciones en los Potenciales Evocados Visuales de las personas diabéticas. Estas alteraciones eran más significativas cuando la persona tenía retinopatía diabética. Estos resultados coinciden con los nuestros, pese a que ninguno de nuestros niños padecía retinopatía. Esto indicaría que el hecho de padecer o no retinopatía es una variable que no influye en el hecho de presentar o no alteraciones neurofisiológicas.

En 1998 Kramer registró los Potenciales Evocados Visuales en un grupo de diabéticos adultos, comprobando que la onda P300 presentaba un retraso en su aparición. Fierro et al (1999), también observaron un aumento en la latencia de dicha onda en personas diabéticas, al igual que se ha observado en nuestro estudio.

En el trabajo realizado por Varkonyi et al en 2002 se observaron alteraciones en los Potenciales Evocados Auditivos en diabéticos con un mal control metabólico de su enfermedad. Estos resultados nos hacen concluir que

son más frecuentes las alteraciones neurofisiológicas en los PE, en las personas con diabetes mal controlada, que hayan sufrido hipoglucemias repetitivas y severas y que tengan una evolución más larga de la enfermedad. Al tener nuestra muestra un control metabólico satisfactorio, las diferencias que hemos encontrado pueden deberse otras variables como podrían ser la edad de diagnóstico de la enfermedad o el menor tiempo de evolución de la diabetes.

En 1984 Cirillo y col. hallaron diferencias en las latencias de la P100 entre personas diabéticas y no diabéticas pero únicamente en las mujeres. La latencia era más elevada en el grupo con diabetes. Nosotros no hemos valorado las diferencias entre sexos, pero si entre grupos, siendo los diabéticos los que obtenían latencias mayores y amplitudes más largas.

Jones et al. en 1990 evaluaron las implicaciones que podrían tener los episodios de hipoglucemia en el SNC en personas sanas. Al grupo de personas que participó en el estudio se les realizó un registro de Potenciales Evocados Auditivos en estado de hipoglucemia provocada experimentalmente. Los autores concluyeron que pequeñas reducciones de la glucemia producían alteraciones importantes tanto en la respuesta cortical como central de los estímulos auditivos. Estos resultados no coinciden con los nuestros.

En 1991 Papakostopoulos et al. realizaron un estudio sobre aspectos neurofisiológicos en personas diabéticas. Los diabéticos de su estudio fueron divididos entre los que tenían retinopatía y los que no presentaban esta complicación y compararon ambos grupos con un grupo no diabético. Al comprobar los resultados se observó que la onda b era significativamente menor en diabéticos sin retinopatía que en no diabéticos, y significativamente menor en los pacientes con retinopatía que en los diabéticos que no tenían esta complicación. Nuestra muestra estaba formada por niños y niñas diabéticos que en ningún caso presentaban retinopatía, dada la menor duración de su enfermedad, por lo que estos resultados no se han confirmado.

Nakamura et al. en 1991 compararon personas diabéticas con personas no diabéticas para comprobar si esta patología altera las funciones neurofisiológicas de las personas que la padecen. Para validar esta hipótesis registraron Potenciales Evocados Auditivos obteniendo alteraciones de los mismos en las personas diabéticas. Esto puede sugerir que estos potenciales evocados pueden estar afectados tanto por la macroangiopatía como por la microangiopatía que puede producir la evolución de la diabetes. Estas conclusiones no se pueden extrapolar a nuestros resultados ya que nuestras muestras no presentaron diferencias significativas en potenciales evocados auditivos.

.Kurita et al. en 1995 quisieron comprobar la influencia que la diabetes mellitus puede tener en la función electrofisiológica de las personas que la padecen. Estudiaron los Potenciales Evocados Auditivos en personas con diabetes mellitus no insulínica y los compararon con los mostrados por personas sin diabetes mellitus. Los hallazgos obtenidos indicaron que las personas con diabetes mellitus no insulínica obtenían latencias más demoradas que las personas sin diabetes. Este hecho puede justificar una posible alteración en el rendimiento cognitivo de los sujetos diabéticos, especialmente en los casos de mayor gravedad, ya que los procesos cognitivos dependen en buena medida de una adecuada velocidad de transmisión de estímulos a través del sistema nervioso. La demora en la latencia de la onda P300 afecta a los procesos atencionales, limitando de modo indirecto a la actividad mental superior.

En 2001 Mendonça Lopes de Faria et al. compararon un grupo de personas con diabetes mellitus Tipo 1 con otro de personas de las mismas características pero sin esta patología. A estos dos grupos se les realizó un registro de Potenciales Evocados Visuales. Los resultados mostraron una disociación entre el barrido de los Potenciales Evocados Visuales y las medidas obtenidas en la escala de agudeza visual de Snellen, pero hay que entender que en este estudio se evaluó a sujetos diabéticos adultos, no homologables a los niños de nuestro estudio.

En definitiva como hemos podido comprobar, todos los autores que han estudiado este tema han encontrado alteraciones en los potenciales evocados registrados en las personas diabéticas. Los resultados obtenidos en nuestra investigación también evidenciaron alteraciones, aunque no generalizadas, en los PEV. Las alteraciones encontradas en nuestro estudio fueron tanto en la amplitud como en la latencia del registro realizado en ambos ojos.

La media de edad de los niños diabéticos de nuestro estudio era de 10,4 años y tenían un periodo de evolución de la enfermedad muy corto (no superior a 10 años). Por esta razón, la menor presencia de episodios de hiperglucemia e hipoglucemia que habían sufrido, no habían afectado al sistema nervioso de modo severo. La mayor plasticidad del cerebro infantil también puede facilitar mecanismos de compensación que prevengan el deterioro, especialmente en las fases iniciales de la enfermedad. La ausencia de diferencias en las latencias precoces de los Potenciales Auditivos en los niños diabéticos de nuestro estudio, comparados con un grupo de control, reflejan la indemnidad de su sistema nervioso. Por el contrario, la existencia de latencias más demoradas en la P300 visual en nuestro grupo de diabéticos, sí puede reflejar una discreta lentificación en el procesamiento de la información. Aunque globalmente no se hayan observado diferencias en el cociente intelectual, sin embargo, el menor rendimiento alcanzado por los diabéticos en el subtest de Cubos del WISC-R puede estar relacionado con los hallazgos neurofisiológicos en la onda P300.

Hipótesis 4

Esta hipótesis afirmaba que los diabéticos precoces tendrían latencias más demoradas y amplitudes menores en los potenciales evocados auditivos y visuales que los diabéticos con un diagnóstico tardío, realizado después de los 5 años.

Los resultados que hemos obtenido en nuestra investigación nos muestran que esta hipótesis no se cumple, ya que no se han obtenido diferencias estadísticamente significativas ni en latencia ni en amplitud en los registros de Potenciales Evocados Visuales y de Potenciales Evocados Auditivos entre nuestros dos grupos de diabéticos.

Algan et al. no encontraron correlación entre la latencia de la onda P100 y el tipo de diabetes, duración de la diabetes calidad del control metabólico, o presencia de complicaciones degenerativas. Pese a esta falta de correlación encontraron que la latencia de la onda P100 era significativamente más larga en las personas diabéticas. Estos resultados no son coincidentes con los nuestros. La presencia de estas alteraciones en los Potenciales Evocados Visuales de personas diabéticas no está totalmente estudiado. Estas alteraciones no se sabe con seguridad a que son debidas.

Yaltkaya et al en su trabajo realizado en 1988 obtiene resultados que evidencian un empeoramiento en los resultados de las personas diabéticas. Estos resultados no coinciden con los nuestros. La edad de la muestra de Yaltkaya et al. era superior a la de nuestra muestra. El tiempo de evolución de la enfermedad era similar en ambos estudios. En su trabajo estos investigadores encontraron una correlación significativa entre las latencias de los Potenciales Evocados Visuales y la duración de la enfermedad. Estos resultados coinciden con los obtenidos en 1985 por Anastasi y col. que también encontraron unas latencias significativas en los Potenciales Evocados Visuales. Estos resultados estaban relacionados con la duración de la enfermedad. A mayor tiempo de evolución de la enfermedad las diferencias eran más significativas. Nuestra muestra estaba formada por niños y niñas de menor

edad, con menos años de evolución de la enfermedad. Junto a esto, el número de hipoglucemias es menor que el de las muestras de los otros dos trabajos. Estos podrían ser los motivos por los cuales los resultados entre estas tres investigaciones no coincidan.

En el estudio longitudinal realizado por Moreo et al. en 1995 se comprobó que cuando había una alteración en los Potenciales Evocados Auditivos, ésta era estable en el tiempo. Esta conclusión no la hemos podido comprobar debido a que nuestros sujetos no tenían muchos años de evolución de la diabetes. Otra diferencia entre las dos investigaciones es que en la nuestra los participantes padecían diabetes mellitus insulínica y la de Moreo, sin embargo, era diabética no insulínica.

Los resultados obtenidos por Fierro et al. (1999) sugieren que las alteraciones de los Potenciales Evocados Visuales que presentan las personas diabéticas pueden ser reversibles con un buen control metabólico. No hemos podido comprobar esta afirmación ya que nuestras muestras no presentaron ningún tipo de alteración significativa en los Potenciales Evocados Visuales.

En la investigación de Verotti et al de 2000 se observó que en el momento del diagnóstico de la diabetes la latencia de la onda P100 estaba significativamente retrasada en las personas diabéticas al ser comparadas con personas no diabéticas. En otra medida realizada tras 6 meses con un buen control metabólico se observó que había una completa normalización de todos los parámetros. Esto sugiere que las alteraciones funcionales tempranas en el nervio óptico pueden ser detectadas en el momento del diagnóstico de la diabetes y que posteriormente un buen control metabólico revertía estas alteraciones. Nosotros no pudimos comprobar esta conclusión ya que únicamente realizamos una medición y no tuvimos en cuenta el momento del diagnóstico de la enfermedad cuando realizamos dicha evaluación. El momento del diagnóstico de la diabetes solo se tuvo en cuenta para formar los diferentes grupos experimentales.

En definitiva, la diabetes, el tiempo de evolución de la misma, y el grado de control metabólico influyen en la presencia o no de alteraciones en las medidas de Potenciales Evocados Visuales. Las medidas en los Potenciales Evocados de nuestra muestra no presentan alteraciones significativas. Nuestras muestras tenían pocos años de evolución de la diabetes, su control metabólico era bueno y el número de hipoglucemias sufridas era escaso y las hipoglucemias no habían sido severas. Estos hechos pueden justificar la ausencia de diferencias entre los dos grupos de niños diabéticos de nuestra investigación.

Hipótesis 5

Esta hipótesis afirma que los diabéticos obtendrían puntuaciones más elevadas en variables de personalidad como: neuroticismo, extroversión, psicoticismo y conducta antisocial, que los no diabéticos. En nuestro estudio no se han encontrado diferencias significativas en variables de personalidad entre ambos grupos.

La investigación sobre las posibles variables diferenciales de personalidad en diabéticos tiene una larga tradición, ya que los primeros estudios se realizaron a partir de la primera mitad del pasado siglo (Dumbar, 1943, Hausen et al., 1979; Jonson, 1980; Dun et al. 1981). Dichos estudios ponen de relieve la presencia de mayores trastornos emocionales en niños cuya diabetes fue diagnosticada antes de los 5 años (Rovet et al. 1988).

Los trabajos de Close et al. (1986), de León (1992) y de Blanz et al (1993) muestran que los diabéticos pueden tener dificultades emocionales por el hecho de ser diabéticos. Estas alteraciones se pueden manifestar en una menor autoestima ya que pueden sentirse incapaces de llevar a cabo una vida totalmente “normal”, como hacen las personas no diabéticas, como consecuencia de las mayores exigencias que conlleva un adecuado tratamiento de la diabetes (horarios de comidas y de inyecciones, autocontrol de la glucemia, etc.). Todas estas necesidades le pueden parecer excesivas al diabético y hacerle sentirse diferente a los demás. Estas alteraciones con una buena educación diabetológica se solucionan fácilmente ya que esta educación permite a la persona diabética poder resolver adecuadamente y en el momento oportuno cualquier problema que se pueda presentar a consecuencia de la diabetes y para disminuir, aunque sea indirectamente, el riesgo de que se produzcan alteraciones emocionales. La importancia de la educación diabetológica tanto para la diabetes Tipo 1 como para la diabetes Tipo 2 queda reflejada en trabajos como los realizados por Anderson y Funnell (1990), Funnell et al. (2002); o por Norris et al. (2002). El trastorno que más afecta a los diabéticos es la depresión como se demuestra en los trabajos de Lustam

(1983, 2000), Robinson et al. (1988); Jacobson (1993); Power et al. (2001); Hermanns et al. (2006) y Knol et al. (2006).

Los niños diabéticos de nuestro estudio tienen una estructura emocional similar a la de los no diabéticos, sin que el Cuestionario de Eysenck EPQ-J refleje alteraciones en ninguna de sus escalas. Posiblemente, el buen control metabólico de su enfermedad haya facilitado un estado emocional más estable. La actitud de los padres puede convertirse en un factor modulador de gran importancia para lograr la estabilidad no solo metabólica, sino emocional en los niños con diabetes. En nuestro estudio, de manera regular, los padres de niños diabéticos asistían a actividades formativas y terapéuticas sobre el manejo de la enfermedad de sus hijos en sus respectivas asociaciones (ADE-Madrid y ADE-Móstoles). Este factor ha podido contribuir a mejorar la estabilidad emocional de sus hijos, lo que se traduciría en la ausencia de diferencias en el EPQ-J, comparativamente con los niños no diabéticos.

Hipótesis 6

En esta hipótesis se formulaba que el grupo diabético obtenía puntuaciones más bajas que el grupo no diabético en tareas de lectoescritura.

Los resultados obtenidos muestran que únicamente hemos encontrado diferencias estadísticamente significativas en la prueba de errores en escritura. Estas diferencias se han apreciado tanto al comparar al grupo diabético con el grupo no diabético como en la comparación entre los dos grupos diabéticos. Filho (1937) al aplicar su test ABC para el aprendizaje de la lectoescritura y ver los resultados obtenidos, apreció que la capacidad intelectual que tenga la persona para el aprendizaje de la lectura y de la escritura no es el factor que más influya en dicho aprendizaje.

Rutter et al en 1970 comprobaron que niños con algún tipo de desventaja física aunque con una inteligencia dentro del rango de la normalidad leían cometiendo más errores que sus iguales y además estos errores eran acumulativos. Anderson en 1973 coincide con las afirmaciones de Rutter al comprobar en su estudio que los niños con problemas físicos rendían escolarmente peor, sin que estos resultados se pudieran atribuir a ningún trastorno cerebral.

En 1992 Holmes et al. aplicaron la escala de inteligencia de Wechsler para niños revisada (WISC-R), el test gestáltico visomotor de Bender y un cuestionario de lectura estándar, obteniendo unos resultados que indicaban que los diabéticos obtenían puntuaciones más bajas. Nosotros, encontramos diferencias en la prueba de fallos en la escritura del Test de Análisis de lectura y escritura (TALE) entre los grupos diabético y no diabético En la prueba de lectura nosotros no encontramos diferencias significativas.

En definitiva las personas diabéticas pueden presentar algún tipo de problema en tareas de lectoescritura. Estas alteraciones no son generalizadas. La variable que más puede influir es el momento del diagnóstico de la enfermedad. El que a nuestra muestra el diagnóstico se le hiciera a una edad

temprana pudiera ser el motivo de las diferencias que hemos encontrado pese a que ninguno de los sujetos presentaba ni retraso ni absentismo escolar.

Hipótesis 7

En esta hipótesis se expone que la lateralidad es más inconsistente en los diabéticos que en los no diabéticos.

La definición de la dominancia lateral es un proceso precoz que se inicia antes del nacimiento, ya que con 10-12 semanas de gestación, se empiezan a observar en el feto diferencias significativas en el movimiento de una u otra mano. (Spinney, 2004)

En nuestra investigación no se han encontrado diferencias significativas entre los resultados obtenidos por nuestras muestras. Por este motivo realizamos correlaciones entre los grupos estudiados y las diferentes pruebas que se pasaron. En estas correlaciones se encontraron diferencias significativas entre el Cuestionario de lateralidad usual (CLU) y: la escala de psicoticismo del EPQ-J; la prueba de fallos en escritura del TALE ; la forma de memoria del Test de Copia de una Figura Compleja de Rey; el test neuropsicológico rápido (QNST); las subescalas de Rompecabezas y Laberintos de la Escala de Inteligencia de Wechsler para niños revisada (WISC-R) y la latencia de los potenciales evocados auditivos ($p < 0,01$). Estas correlaciones mostraban que el grupo no diabético obtenía puntuaciones más altas en todas las pruebas.

El tiempo de evolución de la enfermedad puede influir en la ejecución de tareas cognitivas relacionadas con la actividad funcional del hemisferio izquierdo, como son: formación de conceptos verbales, destreza lectora, deletreo, habilidad secuencial, o manipulación rápida de la mano dominante, siendo el mejor predictor del sobreaprendizaje y de la destreza verbal. La edad de diagnóstico influye en las tareas cognitivas del hemisferio derecho: identificación de estímulos visuales, destreza en la resolución de problemas, visoespaciales, de memoria, o de manipulación rápida con la mano dominante. (Ryan et al. 1985).

Skenazy et al. (1984) compararon un grupo de personas diabéticas que padecían alteraciones visuales con otro grupo sin enfermedades neurológicas y con otro formado por personas no diabéticas. Con los resultados que obtuvieron comprobaron que los varones diabéticos obtenían puntuaciones más bajas que los no diabéticos en tareas de movimiento de los dedos de la mano dominante, en pruebas de fuerza con ambas manos y también cometieron más errores en tareas somatosensoriales.

Geschwind et al. en un estudio realizado en 1985 comprobaron que los diabéticos con un comienzo precoz de la enfermedad eran más lentos con ambas manos. Otro resultado de este estudio es el hecho de que los niños que habían padecido episodios de hipoglucemia mostraban un descenso en la ejecución de las tareas con ambas manos. Nosotros en nuestra muestra diabética no hallamos diferencias estadísticamente significativas. Achacamos esta falta de diferencias al poco tiempo de evolución de la enfermedad, y al escaso número de episodios de hipoglucemia severas padecidas.

Durante un episodio de hipoglucemia se produce una asimetría hemisférica y un aumento significativo del flujo sanguíneo cerebral (Jarjour et al. 1995) No pudimos comprobar estas conclusiones con los datos obtenidos en nuestra investigación ya que nuestra muestra realizó la totalidad de las pruebas en estado de normoglucemia. Al grupo diabético tampoco le medimos el flujo sanguíneo cerebral. Estos autores afirmaban que en estado de hipoglucemia el flujo sanguíneo cerebral estaba aumentado sobre todo en la sustancia gris cerebral.

En el trabajo realizado por López et al en 1996 comparando niños diabéticos y no diabéticos se vio que el predominio lateral era similar entre los dos grupos con un predominio diestro. El grupo diabético mostraba una mejor definición de la lateralidad. Estos resultados no se han comprobado en nuestro estudio. Teniendo en cuenta los resultados obtenidos en nuestra investigación en la variable de lateralidad vemos que es el grupo no diabético el que está mejor lateralizado, estando los diabéticos peor lateralizados. También llama la atención el hecho de que los diabéticos tardíos están mejor lateralizados que

los precoces llegando a alcanzar los niveles del grupo de comparación. Esto puede deberse al poco tiempo de evolución de la enfermedad que tiene este grupo (no más de 7 años). Tiempo que se no se considera suficiente para que se produzcan las alteraciones que la diabetes puede ocasionar.

Concluyendo, ante estos resultados, y vistas las investigaciones realizadas por otros autores que han estudiado este tema, se puede afirmar que la diabetes es una patología que puede producir afectación en el funcionamiento cognitivo de las personas que la padecen, si no existe un adecuado control metabólico. Dicha afectación parece estar en función del tiempo de evolución de la enfermedad y del número de episodios de hipoglucémicos severos que sufra la persona.

Como resumen a la discusión realizada describiremos brevemente las influencias que sobre la función cognitiva de las personas diabéticas pueden tener las diferentes situaciones inherentes a esta patología.

La *hipoglucemia* se ha asociado con déficit en el funcionamiento cognitivo de los diabéticos que las sufren. Estos déficit pueden afectar a tareas motoras, visoespaciales, de atención, de memoria y de ejecución. (Geschwind et al., 1985; Rovet et al. 1988; Hershey et al., 1999 ; Lobman et al., 2000)

El número de hipoglucemias severas que presentaron los niños diabéticos de nuestra muestra no era significativo y las hipoglucemias que habían podido sufrir no habían sido graves ya que los niveles de glucosa no solían ser inferiores a los 50 mgr./dl. Tampoco se registró ningún caso de coma hipoglucémico.

Como consecuencia de esta falta de episodios de *hipoglucemia* severa, y del poco tiempo de evolución de la enfermedad se han encontrado pocas diferencias significativas entre los distintos grupos estudiados. El escaso número de episodios de hipoglucemia padecidos por nuestra muestra, así como la intensidad de los mismos, podrían ser también responsables de las pocas diferencias encontradas en las alteraciones cognitivas que presenta el

grupo diabético. El número de alteraciones cognitivas que hemos encontrado también puede deberse al poco tiempo de evolución de la enfermedad que aún tienen estos niños.

La *hiperglucemia*, no solo contribuye a la aparición de las complicaciones a largo plazo de la diabetes, si no que también se asocia con una alteración grave del funcionamiento cognitivo. La hiperglucemia puede producir un estado de cetoacidosis diabética, que puede producir graves alteraciones en el SNC (Tsalikian, et al. 1980). A excepción de la cetoacidosis diabética, la hiperglucemia produce menos alteraciones cognitivas que la hipoglucemia en los niños que la sufren (Gender-Frederich et al. 1994). Aunque se ha mantenido que la hiperglucemia no causa ninguna alteración específica en la función cognitiva, se ha observado que estas elevaciones de glucosa en sangre están asociadas con una pobre ejecución de tareas visoespaciales (Northan, 1999).

El *comienzo temprano de la enfermedad* se ha asociado con alteraciones en la función cognitiva. Tanto el déficit motor, como los déficit en tareas visoespaciales y los déficit de memoria se han vinculado con la edad de comienzo de la enfermedad (Rovet et al. 1988 y Ryan et al, 1985).

Las escasas diferencias estadísticamente significativas encontradas en esta investigación podrían deberse sobre todo al bajo tiempo de evolución de la diabetes que tenía nuestra muestra. Esta circunstancia impide que tanto los episodios de hipoglucemia como de hiperglucemia sufridos sean elevados, lo cual favorece que el deterioro cognitivo que puede producir la diabetes aun no se haya originado.

V. CONCLUSIONES

- 1) Los niños diabéticos de nuestro estudio presentan una eficiencia cognitiva y neurofisiológica normal, sin manifestaciones de deterioro.
- 2) El análisis de diversas variables de personalidad estudiadas, refleja la ausencia de alteraciones significativas en el grupo diabético, al igual que sucede en el grupo de comparación.
- 3) El grupo diabético, al igual que el grupo de comparación, no presentan deterioro significativo en la actividad bioeléctrica evaluada a través los Potenciales Evocados Visuales y Auditivos.
- 4) El grupo diabético tiene una amplitud mayor en la derivación O_1 de los Potenciales Evocados Visuales, tras estimular el ojo izquierdo.
- 5) El grupo diabético tiene una latencia más tardía en la derivación O_1 estimulando el ojo derecho.
- 6) Los diabéticos presentan una mayor amplitud en la onda correspondiente a la derivación O_1 después de estimular el ojo derecho, aunque no llegan a manifestar diferencias estadísticamente significativas.
- 7) En los Potenciales Evocados Auditivos no se han encontrado diferencias entre diabéticos y no diabéticos.
- 8) No hay diferencias entre los diabéticos precoces y tardíos, en la latencia y amplitud de los Potenciales Evocados Visuales y Auditivos.

- 9) El nivel mental de los sujetos diabéticos está situado dentro de niveles normales en la prueba WISC-R.
- 10) No existen diferencias en los cocientes intelectuales en la escala de Wechsler WISC-R, entre los diabéticos y no diabéticos.
- 11) Entre los dos grupos de diabéticos, precoces y tardíos, no existen diferencias estadísticamente significativas en el cociente intelectual en la prueba de WISC-R. Sin embargo, los diabéticos tardíos tienden a obtener puntuaciones más elevadas en dicha prueba.
- 12) Los niños diabéticos han obtenido peor rendimiento en la prueba de cubos del WISC-R.
- 13) En el cuestionario de personalidad EPQ-J no se han encontrado diferencias significativas en ninguna de las escalas, al comparar los grupos diabético y no diabético, ni tampoco entre los dos grupos diabéticos estudiados.
- 14) Los niños diabéticos obtienen peores resultados que los no diabéticos en la prueba de fallos de escritura del TALE.
- 15) Entre los dos grupos diabéticos, la prueba de fallos en escritura del TALE muestra resultados que están próximos a la significación estadística, siendo los diabéticos tardíos los que presentan puntuaciones promedio más altas que los diabéticos precoces.
- 16) No hay diferencias en la definición de la lateralidad entre ambos grupos estudiados, aunque los diabéticos precoces tienden a manifestar una lateralización menos consistente.

VI. REFERENCIAS

- ABASCAL, M. L.; DIAZ, L.; ESCOLAR, A. (2000). Fundamentos de fisiología y bases anatómicas. *Ed. Everest, S.A.*
- ABNER, LN. (2002). Immunologic and genetic factors in Type 1 diabetes. *Journal of biological chemistry* 177 (46): 43.545 – 43.548.
- ABNER, LN. (2007). Predicción de enfermedades. *Investigación y ciencia*. Mayo: 44 – 52.
- ACK, M.; MILLER, I., WEIL, W.B. (1961). Intelligence of children with diabetes mellitus. *Pediatrics* 28:764 – 770.
- ACHENBACH, TM.; EDELBROCK, CS. (1983). Manual for the child behaviour checklist and revised child behavior profile. Burlington, VT, University of Vermont Press.
- AIKENS, J.E.; WALLANDER, J.L.; BELL, D.S.H.; McNORTON, A. (1994). A normothetic-idiographic study of daily psychological stress and blood glucose in women with Type I Diabetes Mellitus. *Journal of Behavioral Medicine* 17, (6): 535 – 548.
- ALESSANDRINI, M.; PARISI, V.; BRUNO, E.; GIACOMINI, P.G. (1999). Impaired saccadic eye movement in diabetic patients: the relationship with visual pathways function. *Documenta Ophthalmologica* 99: 11 – 20.
- ALEX, M.; BARON, E.; GOLDENBERG, G.; BLUMENTHAL, H.T. (1962). An autopsy study of cerebrovascular accident in Diabetes Mellitus. *Circulation* 25: 663 – 673.
- ALGAN, M.; ZIEGLER, O.; GEHIN, P.; GOT, I.; RASPILLER, A.; WEBER, M.; GENTON, P.; SAUDAX, E.; DROUIN, P. (1989). Visual evoked potentials in diabetic patients. *Diabetes Care* 12 (3): 227 - 229.
- ALLEN, DA.; TENNEN, H.; McGRADE, BJ.; AFFLECK, G.; RATZAN, S. (1983). Parent and child perceptions on the management of juvenile diabetes. *Journal of Pediatric Psychology* 8: 129 – 141.

- AMIEL S., SHERWIN, R.; SIMONSON, D. LAURITANO, A.; TAMBORLANE, W. (1986). Impaired insulin action in puberty. A contributing factor to poor glycemic control in adolescents with diabetes. *The New England Journal of Medicine* 315 (4): 215 – 219.
- AMIEL, S.; SIMONSON, D.; SHERWIN, R.; LAURITANO, A. TAMBORLANE, W. (1987). Exaggerated epinephrine responses to hypoglycemia in normal and insulin-dependent diabetic children. *The Journal of Pediatrics* 110 (6): 832 – 837.
- AMIEL, S.; SHERWIN, R.; SIMONSON, D.; TAMBORLANE W. (1988). Effect of intensive insulin therapy on glycemic thresholds for counterregulatory hormone release. *Diabetes* 37: 901 – 907.
- AMIEL, S.; CAPRIO, S.; SHERWIN, R.; PLEWE, G.; HAYMOND, M.; TAMBORLANE W. (1991). Insulin resistance of puberty: a defect restricted to peripheral glucose metabolism. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 72 (2): 277 – 282.
- AMIEL, S. (1996). Studies in hypoglycaemia in children with insulin-dependent diabetes mellitus. *Hormone Research* 45:285 – 290.
- ANASTASI, M.; LAURICELLA, M.; GIORDANO, C.; GALLUZZO A. (1985). Visual evoked potentials in insulin-dependent diabetics. *Acta Diabetológica Latina* 22: 343 - 349.
- ANDERSON, EM. (1973). The disabled schoolchild. Londres. Methuen and co.
- ANDERSON, BJ.; AUSLANDER, W.F. (1980). Research on diabetes management and the family: a critique. *Diabetes Care* 3: 696 – 702.
- ANDERSON, B.; MILLER, J.; AUSLANDER, W.; SANTIAGO, J.(1981). Family characteristics of diabetic adolescents: relationship to metabolic control. *Diabetes Care* 4 (6): 586 – 594.
- ANDERSON, B.J.; AUSLANDER, WFC. (1986). Research on diabetes management and the family: a critique. *Diabetes Care* 3: 696 – 702.

- ANDERSON, BJ.; AUSLANDER, WF.; JUNG, KC.; MILLER, JP.; SANTIAGO, J.V. (1990). Assessing family sharing of diabetes responsibilities. *Journal of Pediatric Psychology* 15: 477 – 492.
- ANDERSON, RM.; FUNNELL, MM. (1990). The role of the physician in patient education. *Practise of Diabetology* 9: 10 – 12.
- ANDERSON, B.J.; HO, J.; BRACKETT, J.; FINKELSTEIN, D.; LAFFEL, L. (1997). Parental involvement in diabetes management tasks relationships to blood glucose monitoring adherence and metabolic control in young adolescents with insulin-dependent diabetes mellitus. *Journal of Pediatrics* 130: 257 – 265.
- ARBELAEZ, AM.; POWERS, WJ.; VIDEEN, TO.; PRICE, JL.; CRYER, PE. (2008). Attenuation of counterregulatory responses to recurrent hypoglycemia by active thalamic inhibition. *Diabetes* 57: 470 – 475.
- ASSAL, JP.; MUHLHAUSER, y.; PERNET, A.; et al. (1985). Patient education as the basis for diabetes care in clinical practice and research. *Diabetologia* 20: 602 – 613.
- AUSTIN, E.; DEARY, I. (1999). Effects of repeated hypoglycemia on cognitive function. A psychometrically validated reanalysis of the Diabetes Control and Complications Trial data. *Diabetes Care* 22 (8): 1273 – 1277.
- BACH, J. F. (1989). El origen inmunitario de la diabetes: *Mundo Científico* 9:1198 - 1209.
- BAILES, B. (2002). Diabetes mellitus and its chronic complications. *Journal Denver* 76 (2): 266 – 281.
- BALE, R. N. (1973). Brain damage in Diabetes Mellitus. *British Journal of Psychiatric* 122: 337 – 241.
- BALIK, B.; HAIG, B.; MOYNIHAN, PM. (1986). Diabetes and the school-aged child. MCN. *American Journal of Maternal Child Nursering* 11: 324 – 330.

- BANKS, W.A. (2004). The source of cerebral insulin. *European Journal of Pharmacology* 490: 5 – 12.
- BARRIO CASTELLANO, R.;PAVIA S.; YTURRIAGA, R., (2000). Diabetes Mellitus en la infancia y adolescencia, Madrid (España), Ed. Díaz de Santos.
- BARTOLOMEI, L.; LELLI, S.; NEGRIN, P. (1991). Somato-sensory evoked potentials in diabetes Type I. *Electromyography Clinical Neurophysiology* 31: 43 – 46.
- BASKIN, D.G., FIGLEWICZ, D.D., WOODS, S.C.; PORTE, D.Jr; DORSA, D.M. (1987). Insulin in the brain. *Annals Revits of Psychology* 49: 335 – 347.
- BECKER, K.G. (1999). *Perspectives in diabetes*. Comparative genetics of Type 1 diabetes and autoimmune disease. Common loci, common pathways? *Diabetes* 48: 1353 - 1358.
- BELENDEZ, M.; MÉNDEZ, F. J. (1991). Aplicación de la técnica de inoculación de estrés en la diabetes insulín dependiente. *Revista de Psicología de la salud* 3 (2): 43 - 58.
- BELENDEZ, M.; ROS, MC; BERMEJO, RM (1999). Diabetes infantil. Guía para padres, educadores y adolescentes. Ed. Piramide. Madrid.
- BENEDICT, C.; HALLSCHMID, M-; HATKE, A.; SCHULTES, B.; HORST, L.; FEHM, E.; (2004). *Psychoneuroendocrinology* 29 (10): 1326 – 1334.
- BENEDICT, L.; NELSON, Ch.A.; SCHUNK, E.; SULL, k.; SEAQUIST E.R. (2006). Effect of insulin on the brain activiti obtained during visual and memory tasks in healthy human subjects. *Neuroendocrinolog*. 83: 20 – 26.
- BENT, N.; RABBITT, P.; METCALFE, D. (2000). Diabetes mellitus and the rate of cognitive ageing. *The British Journal of Clinical Psychology* 39: 349 – 362.

- BERLIN, I.; BISSERBE, J.C.; EIBER, R.; BALSSA, N.; SACHON, C.; BOSQUET, F.; GRIMALDI, A. (1997). Phobic symptoms, particularly the fear of blood and injury, are associated with poor glycemic control in type 1 diabetic adults. *Diabetes Care* 20: 176 – 178.
- BHARDWAJ, S.K.; SANDHU, S.K.; SHARMA, P.; KAUR G. (1999). Impact of diabetes on CNS: Role of signal transduction cascade. *Brain Research bulletin* 49 (3): 155 – 162.
- BIESSELS, G.J.; KAPPELLE, A.C.; BRAVENBOER, B.; ERKELENS, D.W.; GISPEN, W.H. (1994). Cerebral function in Diabetes Mellitus. *Diabetologia*.37: 643 – 650.
- BIESSELS, G.J.; CRISTINO, N.A.; RUTTEN, G.J.; HAMERS, F.P.T.; ERKELENS, D.W.; GISPEN, W.H. (1999). Neurophysiological changes in the central and peripheral nervous system of streptozotocin-diabetic rats. Course of development and effects of insulin treatment. *Brain* 122: 757 – 768.
- BIESSELS, G.J.; BRAVENBOER, B.; GISPEN, W.H. (2004). Glucose, insulin and the brain: modulation of cognition and synaptic plasticity in health and disease: a preface. *European Journal of Pharmacology* 490:1 – 4.
- BJORGAAS, M., GIMSE, R., VICK, T.; SAND, T (1997). Cognitive function in Type 1 diabetic children with and without episodes of severe hypoglycaemia. *Acta paediatrica* 86: 148 – 153.
- BLANZ, B.J.; RENSCH-RIEMAN, B.S.; FRITZ-SIGMUND, D.I.; SCHMIDT, M.H. (1993). IDDM is a risk factor for adolescent psychiatric disorders. *Diabetes Care* 16 (12): 1579 – 1587.
- BLOCH, CA.; CLEMONS, P.; SPERLING, MA. (1987). Puberty decreases insulin sensitivity. *Journal Pediatric*. 110 (3): 481 – 482.

- BLOMGARDEN, Z.T. (1997). American Diabetes Association Annual Meeting 1996: Complications, treatment of Type 1 Diabetes, and IGF-1. *Diabetes Care* 20 (1): 110 - 114.
- BOLVIN, M.J.; GIORDANI, B.; BERENT, S.; AMATO, D.A.; LEHTINEN, S.; KOEPPE, R.A.; BUCHTEL, H.A.; FOSTER, N.L.; KUHL, D E. (1992). Verbal fluency and positron emission tomographic mapping of regional cerebral glucose metabolism. *Cortex* 28: 231 - 239.
- BORRAS, F. X. (1992). Factores psicológicos, sistema inmune y estrés. *Revista de psicología de la salud* .4 (2): 29 – 59.
- BRADLEY, C. (1998). Stress and diabetes. In Fisher, S. and Reason, J. (eds). *Stress Coping and cogniti3n*. John Wiley & sons, New York: 383 – 404.
- BRANDS, A.M.A.; BIESSELS, G.J.; de HAAN, E.H.F.; KAPPELLE, I.J. KESSELS, R.P. (2005). The effects of type 1 diabetes on cognitive performance. *Diabetes Care* 28 (3): 726 – 735.
- BRANDT, K.R.; SÜNRAM-LEA, S.I.; QUALTROUGH, K. (2006). The effect of glucose administration on the emotional enhancement effect in recognition memory. *Biological psychology* 73: 199 – 208.
- BRESNIK, G.H.; CONDIT, R.S.; POLTA, M. (1985). Association of the discrimination loss and diabetic retinopathy. *Archives of Ophtalmology* 103: 1317 - 1324.
- BREGANI, P.; DELLA PORTA, V.; CARBONE, A.; et al. (1979). Attitude of juvenile diabetics and their families towards dietetic regimen. *Pediatric Adolescents Endocrinology* 7: 159 – 163.
- BRIERLEY, J.B. (1976). Cerebral hypoxia. In W. Blackwood & J. A. N. Corsellis (Eds), *Greenfields Neuropathology* 3 rd. ed. London: Edward Arnold.
- BRIERLEY, J.B. (1981). Brain damage due to hypoglycaemia. In V. Marks & F.C. Rose (Eds.), *Hypoglycaemia*, 2 nd. ed. Oxford: Blackell.

- BURNS, KL.; GREEN, P.; CHASE, HP. (1986). Psychosocial correlates of glycemic control as a function of age in youth with IDDM. *Journal of Adolescent and Health Care* 7: 311 – 319.
- CACCIA, M. R.; SALVAGGIO, A.; DEZUANNI, E.; OSIO, M.; BEVILACQUA, M.; NORBIATO, G.; MANGONI, A. (1993). An electrophysiological method to assess the distribution of the sensory propagation velocity of the digital nerve in normal and diabetic subjects: *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology* 89: 88 - 94.
- CAPLAN, P.J.; KINESBOURNE, M. (1976). Baby drops the rattle: Asymmetry of duration of grasp by infants. *Child Development* 47: 532 – 534.
- CAPRIO, S.; PLEWE, G.; DIAMOND, MP.; SIMONSON, DC.; BOULWARE, SD.; SHERWIN, RS.; TAMBORLANE, WV. (1989). Increased insulin secretion in puberty: a compensatory response to reductions in insulin sensitivity, *Journal Pediatric* 114 (6): 963 – 967.
- CAREY, M.P.; JORGENSEN, R.S.; WEINSTOCK, R.S.; SPRAFKIN, R.P.; LANTINGA, L.J.; CARNIKE, C.L. M., BAKER, M.T.; MEISLER, A.W. (1991). Reliability and validity of the appraisal of diabetes scale. *Journal of Behavioral Medicine* 14 (1): 43 - 51.
- CECCHETTO, R.; MINICUCCI, F.; SMIRNE, S.; BAIIO, G.; CANAL, N. (1984). Cognitive processes in insulin dependent diabetes: *Diabetes Care* 7: 228 - 231.
- CHABRIAT, H.; SACHON, C.; LEVASSEUR, M.; GRIMALDI, A.; PAPPATA, A.; ROUGEMONT, D.; MASURE, M.C.; De RECONDO, A.; SAMSON, Y. (1994). Brain metabolism after recurrent insulin induced hypoglycaemic episodes a PET study. *Journal of neurology neurosurgery psychiatry* 57: 1360 – 1365.
- CHALMERS, J.C.; RISK, M.T.A.; KEAN, D.M.; GRANT, R.; ASHWORTH, B.; CAMPBELL, I.W. (1991). Severe amnesia after severe hypoglycemia: clinical psychometric and magnetic resonance imaging correlations. *Diabetes Care* 14: 922 – 925.

- CHAMPSAUR, H.. F.; BOTTAZO, G.F.; BERTRAMS, J.; ASSAN, R.; BACH, Ch.; (1982). Virologic, immunologic, and genetic factors in insulin-dependent Diabetes Mellitus. *The Journal of pediatrics* 100 (1): 15 – 20.
- CHASE, HP.; JACKSON, GG. (1981). Stress and sugar control in children with insulin-dependent diabetes mellitus. *Journal of Pediatrics* 98: 1011 – 1013.
- CHAVANCE, M.; DELLATOLAS, G.; BOUSSER, M.G.; AMOR, B.; GRARDEL, B.; KAHAN, A.; KAHN, M.F.; Le FLOCH, J.P.; TCHOBROUTSKY, G. (1990). Handedness, immune disorders and information bias: *Neuropsychologia* 25 (5): 429 - 441.
- CHISTIE, M.R.; ROLL, U.; PAYTON, M.A.; HATFIELD, E.C.J.; ZIEGLER, A.G. (1997). Validity of screening for individuals at risk for Type 1 diabetes by combined analysis of antibodies to recombinant proteins. *Diabetes Care* 20 (6): 965 - 970.
- CHURCHILL, J.A.; BERENDES, H.W.; NEMORE, J. (1969). Neuropsychological deficits in children of diabetic mothers. A report from the collaborative study of cerebral palsy. *American Journal of Obstetrics & Gynecology* 105 (2): 257 – 268.
- CIRILLO, D.; GONFIANTINI, E.; BONGIOVANNI, L.; ROBERT, J.J.; PINELLI, L. (1984). Visual evoked potentials in diabetic children and adolescents. *Diabetes Care* 7 (3): 273 - 275.
- CLARKE, B.; EWING, D.; CAMPBELL, I. (1980). Clinical features of diabetic autonomic neuropathy. *Hormone and Metabolic Research.(supp. 9)*: 50 – 60.
- CLOSE, H.; DAVIES, A.G.; PRICE, D A.; GOODYER, I.M. (1986). Emotional difficulties in diabetes mellitus. *Archives of Disease in Childhood* 61: 337 – 340.
- COLWELL, J.; LOPES-VIRELLA, M.; HALUSHKA, P. (1981). Pathogenesis of atherosclerosis in Diabetes Mellitus. *Diabetes Care* 4: 121 – 129.

- COMI, G.; MARTINELLI, V.; GALARDI, G.; MEDAGLINI, S.; POGGI, A.; BECCARIA, L.; MESCHI, F.; FLORES D'ARCAIS, A. (1986). Visual evoked potentials in diabetic teenagers: Influence of metabolic control and relationship with peripheral neuropathy: *Methodology Pediatric System Ophthalmology* 9: 85 - 87.
- COMI, G.; MARTINELLI, V.; GALARDI, G.; MEDAGLINI, S.; BECCARIA, L.; MESCHI, F.; ROSTI, L.; BRESSANI, N.; CHIUMELLO, G. (1987). Evaluation of central nervous conduction by visual evoked potentials in insulin dependent diabetic children. Metabolic and clinical correlation. *Acta Diabetológica Latina* 24: 157 - 162.
- COMI, G. (1997). Evoked Potentials in Diabetes Mellitus. *Clinical Neuroscience* 4: 374 - 379.
- COMISIÓN DE DIABETES DE LA SOCIEDAD DE ENDOCRINOLOGÍA PEDIÁTRICA DE LA AEP. (2000). Lo que debes saber sobre la diabetes infantil, Madrid (España), Ed. Ministerio de Sanidad y Consumo.
- COOLEY, E.; MORRIS, R (1990). Attention in children: a neuropsychologically based model for assessment. *Develop Neuropsychology* 6: 239 – 274.
- CRACCO, J.; CASTELLS, S.; MARK, E. (1984). Spinal somatosensory evoked potentials in juvenile diabetes. *Annals of Neurology* 15: 55 - 58.
- CROWELL, D.H.; JONES, R.H.; KAPUNIAT, L.E.; NAKAGWA, J.K. (1973). Unilateral cortical activity in newborn humans: An early index of cerebral dominance?. *Science* 180: 205 – 208.
- CRYER, PE. (1999). Symptoms of hypoglycemia, thresholds for their occurrence, and hypoglycemia unawareness. *Endocrinology and Metabolism Clinics of North America* 28 (3): 495 – 500.
- CUERVAS-MONS, M.; RAMÓN Y CAJAL, S.; MORTE, L. (1988). Acción de la diabetes mellitus experimental sobre el desarrollo del nervio periférico: estudio morfométrico sobre fibras disociadas. *Archivos de Neurobiología* 51 (6): 324 – 332.

- DAE HO LEE; MIN YOUNG CHUNG; JONG UN LEE; DAE GILL KANG; YUNG WOONG PACK (2000). Changes of glucose transporters in the cerebral adaptacion to hypoglycemia. *Diabetes Research and Clinical Practice* 4: 15 - 23.
- De FLORES, T.; AMPUDIA, M.; TOMAS, J.; GUSSINYE, M.; ORTIGA, R.; NAVARRO, W.; CLARIANA, M. (1992). Papel de los factores psicológicos en la diabetes mellitus: morbilidad psiquiátrica y perfil psicopatológico. *Revista de Psiquiatría Facultad de Medicina de Barcelona* 19 (4): 139 - 147.
- De GROOT, M.; ANDERSON, R.; FREEDLAND, KE.; CLOUSE, RE; LUSTMAN, PJ. (2001). Association of depression and diabetes complication: A meta-analysis, *Psychosomatic medicine* 63 (4):619 – 630.
- De JONG, R.N. (1950). The nervous system complications in diabetes mellitus with special reference in cerebrovascular changes. *Journal of Nervvous Mental Disease* 111: 181 - 206.
- De JONG, R.N. (1977). CNS manifestations of diabetes mellitus. *Postgraduate Medicine* 61 (3): 101 - 107.
- De LEÓN, O. (1992): Identificación del desajuste emocional en el paciente diabético. *Revista Médica de Panamá* 17: 36 – 49.
- De SANTOS, M.; MILLÁN M.; PORTELLANO, J. A. (1996). Lateralidad e interferencia táctil y visual. Estudio de su interacción. *Polibea* 39: 14 – 22.
- DEARY, I.J.; LANGAN, S.J.; GRAHAM, K.S.; HEPBURN, D.; FRIER, B.M. (1992). Recurrent severe hypoglycemia, intelligence, and speed of information processing. *Intelligence* 16: 337 – 359.
- DEARY, I.J. (1993). Inspection time and WAIS-R IQ subtypes: A confirmatory factor analysis study. *Intelligence* 17: 223 - 236.

- DEIGAARD, A.; GADE, A.; LARSSON, H.; BALLE, V.; PARVING, A.; PARVING, H.H. (1991). Evidence for diabetic encephalopathy. *Diabetic Medicine* 8: 162 - 167.
- DESROCHER, M.; ROVET, J. (2004). Neurocognitive correlates of type 1 diabetes mellitus in childhood. *Child Neuropsychology*. 10 (1): 36 -52.
- DEY, J.; MISRA, A.; DESAI, N.G.; MAHAPATRA, A.K.; PADMA, M.V. (1997). Cognitive function in younger Type II diabetes. *Diabetes Care* 20, (1): 32 – 35.
- DIABETES CONTROL AND COMPLICATIONS TRIAL (DCCT) RESEARCH GROUP (1993). The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. *New England Journal of Medicine* 329: 977 – 986.
- DIABETES CONTROL AND COMPLICATIONS TRIAL (DCCT) RESEARCH GROUP (1994). Effect of intensive diabetes treatment on the development and progression of long-term complications in adolescents with insulin-dependent diabetes mellitus: Diabetes Control and Complications Trial. *The Journal of pediatrics* 125 (2): 177 – 188.
- DIABETES CONTROL AND COMPLICATIONS TRIAL (DCCT) RESEARCH GROUP (1996). Pregnancy outcomes in the diabetes control and complications trial. *American Journal of Obstetrics and Gynecology* 174 (4): 1343 – 1353.
- DIABETES CONTROL AND COMPLICATIONS TRIAL/EPIDEMILOGY OF DIABETES INTERVENTIONS AND COMPLICATIONS STUDY RESEARCH GROUP; JACOBSON, AM.; MUSEN, G.; RYAN, CM.; SILVERS, N.; CLEARY, P.; WABERSKI, B.; BURWOOD, A.; WEINGER, K.; BAYLESS, M.; DAHMS, W.; HARTH, J. (2007). Long-term effect of diabetes and its treatment on cognitive function. *New England Journal of Medicine* May 3; 356 (18): 1842 – 52.

- DIABETES MONDIALE (DiaMond) PROJECT GROUP. (2000). Incidence of childhood type 1 diabetes worldwide. *Diabetes Care*.23: 1516 – 1626.
- DIAMOND, R.; CAREY, S: (1977). Developmental changes in the representation of faces. *Journal of Experimental Child Psychology* 23: 1 – 22.
- DONALD, M.W.; BIRD, C.E.; LAWSON J.S.; LETEMENDIA FJJ.; MONGA, TN.; SURRIDGE, DHC.; VARETE-CERRE, P.; WILLIAMS, DL.; WILLIAMS, DML.; WILSON, DL.(1981). Delayed auditory brainstem responses in diabetes mellitus. *Journal of Neurology Neurosurgery and Psychiatry* 44: 641 - 644.
- DONALD, M.W.; WILLIAMS ERDAHL, D.L.; SURRIDGE, D.H.C.; MONGA, T.N.; LAWSON, J.S.; BIRD, C.E.; LETERMENDIA, F.J.J. (1984). Functional correlates of reduced central conduction velocity in diabetic subjects. *Diabetes* 33: 627 – 633.
- DRAELOS, M.T.; JACOBSON, A.M.; WEINGER, K.; WIDOM, B.; RYAN, Ch.M.; FINKELSTEIN, D.M.; SIMONSON, D.C. (1995). Cognitive function in patients with insulin-dependent diabetes mellitus during hyperglycemia and hypoglycemia. *The American Journal of Medicine* 98: 135 – 144.
- DUNBAR, F. (1943). Psychosomatic diagnosis. Nueva York, Paul B. Hoeber.
- DUNN, S.; TURTLE, J.R. (1981). The myth of the diabetic personality. *Diabetes Care* 4: 640 – 646.
- EGG-OLOFSON, O.; PETERSÉN, I. (1966). Childhood diabetic neuropathy. A clinical and neurophysiological study. *Acta Paediatrica Scandinavica* 55: 163 – 176.
- EEG-OLOFSON, O. (1977). Hypoglycaemia and neurological disturbances in children with Diabetes Mellitus. *Acta Paediatrica. Scandinavica* (supp. 270): 91.- 95

- EISENBARTH, G.S. (1986). Type I Diabetes Mellitus: A chronic autoimmune disease. *The New England Journal of Medicine* 314 (21): 1360 – 1368.
- EISER, C. (1990): Chronic childhood disease: An introduction to psychological theory and research. New York: Cambridge University Press.
- EL MUNDO Madrid página salud, 2006, jueves 6 de Marzo.
- EL PERIÓDICO DE LA FARMACIA 1ª quincena marzo 2006, año 2, Nº 7
- EMA scientific discussion. London: European Medicines Agency (2006). (Accessed April 17 2007 at <http://www.emea.eu.int/humandocs/PDFs/EPAR/exubera/058806en6.pdf>).
- ENTUS, A.K. (1977). Hemispheric asymmetry in processing of dichotically presented speech and nonspeech stimuli by infants. In S.J. Segalowitz and F.A. Grubert, eds. *Language development and Neurological Theory*. New York: Academic.
- EPQ-J Cuestionario de personalidad (1989). Madrid TEA.
- ERIKSON, E.H. (1950). *Childhood and society*. New York. Norton.
- ERIKSON, E.H. (1968). *Identity: Youth and crisis*. New York. Norton.
- FAIRBURN, C.G.; EVELER, R.C.; DAVIES, B.; MANN, J.L.; MAYOU, R.A. (1991). Eating disorders in young adults with insulin-dependent diabetes mellitus: a controlled study. *British Medical Journal* 303: 17 – 20.
- FANELLI, C.G.; PAMPANELLI, S.; PORCELLI, F; et al. (1998 a). Shift of glycaemia thresholds for cognitive function in hypoglycaemia unawareness in humans. *Diabetologia* 41: 720 – 723.
- FANELLI, C.G.; PARAMORE, D.S.; HERSHEY, T.; TERKAMP, Ch.; OVALLE, F.; CRAFT, S.; CRYER, E. (1998 b). Impact of nocturnal hypoglycemia on hypoglycemic cognitive dysfunction in type 1 diabetes. *Diabetes* 47 (12): 1920 – 1927.

- FANELLI, C.G.; DENCE, C.S; MARKHAM, J.; VIDEEN, T.O.; PARAMORE, D.S.; CRYER, P.E.; POWERS, W.J. (1998 c). Blood-to-brain glucose transport and cerebral glucose metabolism are not reduced in poorly controlled Type 1 diabetes. *Diabetes* 47: 1444 – 1450.
- FANELLI, C.G.; PORCELLATI, F.; PAMPANELLI, S.; BOLLI, G.B. (2004). Insulin therapy and hypoglycaemia: the size of the problem. *Diabetes metabolism research and reviews* 20 (suppl 2): S32 – S42.
- FAULKNER, MS.; CLARK, FS. (1998). Quality of life for parents of children and adolescents with Type 1 diabetes. *Diabetes Education* 24: 721 – 727.
- FAVA, D.; GARDNER, S.; PYKE, D.; LESLIE, RD. (1997). Evidence that the age at diagnosis of IDDM is genetically determined. *Diabetes Care* 21: 925 – 929.
- FEDELE, D.; MARTINI, A.; CARDONE, C.; COMACHIO, F.; BELLAVERE, F.; MOLINARI, G., NEGRIN, P.; CREPALDI, G. (1984). Impaired auditory brainstem evoked responses in insulin-dependent diabetic subjects. *Diabetes* 33: 1085 – 1089.
- FEDERACIÓN INTERNACIONAL DE DIABETES (2003). Diabetes Atlas. Extracto. Versión electrónica www.idf.org/e-atlas.
- 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.
- FERNÁNDEZ de PIEROLA, I.; MUÑOZ, J. A.; PORTELLANO, J. A. (2000). Neuropsicología de la esquizofrenia. *Políbea* 57: 14 – 21.
- FERRER, J.; WASSON, J.; SCHOOR, KD.; MUECKLER, M.; DONIS-KELLER, H.; PERMUTT, A. (1997). Mapping novel pancreatic islet genes to human chromosomes. *Diabetes* 46: 386 – 392.

- FIERRO, B.; BRIGHINA, F.; CARDELLA, F.; OLIVERI, M.; La BUA, V.; CARAVAGLIOS, G.; BUFFA, D.; ALOISIO, A.; DANIELE, O. (1999). Multievoked potentials in Type I diabetic patients: one year follow-up study: *Electromyography. Clinical. Neurophysiology* 39: 337 - 344.
- FIGUEROLA, D. (1990). "Diabetes". Edit. Masson – Salvat, Barcelona.
- FILHO, L. (1937). Test ABC para el aprendizaje de la lectoescritura. Barcelona. Paidos.
- FINEBERG, S.; ALTSCHUL, A. (1952). The encephalopathy of hyperinsulinism. *Annals Internal. Medicine* 36: 536 – 550.
- FOLLANSBEE, DS. (1989). Assuming responsibility for diabetes management: What age? What price?. *Diabetes Education* 15: 347 – 352.
- FONAGY, P.; MORAN, G.S.; LINDSAY, M.K.M.; KURTZ, A.B.; BROWUN, R. (1987). Psychological adjustment and diabetic control. *Archives of Disease in Childhood* 62: 1009 – 1013.
- FOSBURY, J.A.; BOSLEY, C.M.; RYLE, A.; SONKSEN, P.H.; JUDD, S.L. (1997). A trial of cognitive analytic therapy in poorly controlled Type 1 patients. *Diabetes Care* 20 (6): 959- 964.
- FRANCESCHI, M.; CECETTO, R.; MINICUCCI, F.; SMIZNE, S.; BAIO, G.; CANAL, N. (1984). Cognitive processes in insulin-dependent diabetes. *Diabetes Care* 7 (3): 228 – 231.
- FRUEHWALD-SCHULTES, B.; BORN, J.; KERN, W.; PETERS, A.; FEHM, H.I. (2000). Adaptation of cognitive function to hypoglycemia in healthy men. *Diabetes Care* 23 (8): 1059 – 1066.
- FUNNELL, MM.; ABDERSON, RM.; BURKHART, NT.; GILLARD, ML.; NWANKO, R. (2002). 101 Tips for Diabetes Self-Management. Alexandria, VA, American Diabetes Association.
- FUSO, L.; PITOCCHO, D.; INCALZI, RA. (2007). Inhaled insulin and the luna. *Current Medicinal Chemistry* 14 (12): 1335 – 1347.

- GANDA, O. (1980). Pathogenesis of macrovascular disease in the human diabetic. *Diabetes* 29: 931 – 939.
- GARCÍA-MORENO, L.M.; PORTELLANO J.A.; ZAHONERO, M. C.; MARTÍNEZ, R.; PASCUAL, J. M. (1995). Memoria y lateralidad: Memoria verbal y espacial en sujetos diestros y zurdos. *Archivos de Neurobiología* 58 (4): 377 – 389.
- GARRISON, WT,; McQUISTON, S. (1989). Chronic illness during childhood and adolescence. Newbury Park, CA: Sage.
- GATH, A.; SMITH, M.A.; BAUM, J.D. (1980). Emotional, behavioural and educational disorders in diabetic children. *Archives of Disease in childhood* 55: 371 – 375.
- GENDER-FREDERICK, L.A.; COX, D.J.; DRIESEN, N.R.; RYAN C.M.; CLARKE, W.L. (1994). Individual differences in neurobehavioral disruption during mild and moderate hypoglycemia in adults with IDDM. *Diabetes* 43:1407 – 1412.
- GEORGE, E.; MARQUES, J.; HARRIS, N.; MACDONALD, I.; HARDISTY, C.; HELLER, S. (1997). Preservation of physiological responses to hypoglycemia 2 days after antecedent hypoglycemia in patients with IDDM. *Diabetes Care* 20 (8): 1293 – 1298.
- GEROZISSIS, K. (2004). Brain insulin and feeding: a bidirectional communication. *European Journal of Pharmacology* 490: 59 – 70.
- GESCHWIND, N.; GALABURDA, A.M. (1985). Cerebral lateralization. Biological mechanisms, association and pathology. A hypothesis and a program for research. *Archives of Neurology*. 42: 428 – 459.
- GIL ROALES-NIETO, J. y VÍLCHEZ JOYA, R. (1993). Diabetes. Intervención psicológica. Eudema S.A.

- GLEICHMANN, H.; ZÖRCHER, B.; GREULICH, B.; GRIES, F.A.; HENRICHS, H.R.; BERTRAMS, J.; KOLB, H. (1984). Correlation of islet cell antibodies and HLA-DR phenotypes with diabetes mellitus in adults: *Diabetologia* 27: 90 - 92.
- GOLDEN, M.P.; INGERSOLL, G.M.; BRACK, C.J.; RUSELL, BA.; WRIGHT, JC.; HUBERTY, T.J. (1989). Longitudinal relationship of asymptomatic hypoglycemia to cognitive functions in IDDM. *Diabetes Care* 12 (2): 89 – 93.
- GOLDSHER, M.; PRAT, H.; HASSAN, A.; SHENBAV, R.; ELIACHAR, I.; KANTER, Y. (1986). Auditory brainstem evoked potentials in insulin dependent diabetic with and without peripheral neuropathy. *Acta of Otolaryngology* 102: 204 - 208.
- GOMIS, R.; ESMATJES, E. (2004). Asymptomatic hypoglycaemia: identification and impact. *Diabetes Metabolism Research and reviews* 20 (supp. 2): S47 – S49.
- GORDON, G.S.; COL. (1986). Intranasal administration of insulin as an alternative to parenteral therapies. Laron, Z.; y Karp, M. (eds), Future trends in juvenile diabetes. Nueva York, Karger 167 – 174.
- GREENBAUM, C.J.; SEARS, K.L.; KAHN, S.E.; PALMER, J.P. (1999). Relationship of beta-cell function and autoantibodies to progression and non progression of subclinical Type I diabetes. Follow-up of the seattle family study. *Diabetes* 48: 170 – 175.
- GREENWOOD, C.; KAPLAN, R.; HEBBLETHWAITE, S.; JENKINS, D. (2003). Carbohydrate-induced memory impairment in adults with Type 2 diabetes. *Diabetes Care* 26 (7): 1961 – 1966.
- GREGORI, B.; GALLE, E.; PRO, S.; CLEMENTI, A.; ACCORNERO, N. (2006). Luminance and chromatic visual evoked potentials in type I and type II diabetes: relationships with peripheral neuropathy. *Neurology Scien Nov* 27(5): 323 – 327.

- GREY, M.; CAMERON, ME.; LIPMAN, TH.; THURBER, FW. (1995). Psychosocial status of children with diabetes in the first 2 year after diagnosis. *Diabetes Care* 18: 1330 – 1336.
- GREY, M.; BOLAND, E.A.; YU, Ch.; SULLIVAN-BOLYAI, S.; W.T.; TAMBORLANE, WV. (1998). Personal and family factors associated with quality of life in adolescents with diabetes. *Diabetes Care* 21 (6): 909 – 914.
- GRIGGS, D.E.; OLSEN, C.W. (1937). Changes in spinal cord in diabetes mellitus. *Archives of Neurology Psychiatry* 38: 564 - 571.
- GRODSTEIN, F.; CHEN, J.; WILSON, R.; MANSON, J. (2001). Type 2 diabetes and cognitive function in community-dwelling elderly women. *Diabetes Care* 24 (6): 1060 – 1065.
- GRUNNET, M. (1963). Cerebrovascular disease; diabetes and cerebral atherosclerosis. *Neurology* 13: 486 – 491.
- GUPTA, P.R.; DORFMAN, J.J. (1981). Spinal somatosensory conduction in diabetes: *Neurology* 31: 841 - 845.
- GSCHWEND, S.; RYAN, C.; ATCHINSON, J.; ARSLANIAN, S.; BECKER, D. (1995). Effects of acute hyperglycemia on mental efficiency and counterregulatory hormones in adolescents with insulin-dependent diabetes mellitus. *The Journal of pediatrics*. 126 (2): 178 – 184.
- GUTHRIE, D.W.; GUTHRIE, R.A. (2002), La diabetes, Barcelona, España Ed. Obelisco.
- HAGEN, J.W.; BARCLAY, C.R.; ANDERSON, B.J.; FEEMAN, D.J.; SEGAL, S.S.; BACON, G.; GOLDSTEIN, G.W. (1990). Intellectual functioning and strategy use in children with insulin-dependent Diabetes Mellitus. *Child Development* 61: 1714 – 1727.
- HANAS, R. (2004). Diabetes tipo 1 en niños, adolescentes y adultos jóvenes. Madrid. España. Ed. Inpensal Marketing Projects.

- HANNONEN, R.; TUPOLA, S.; AHONEN, T.; RÜKONEN, R. (2003). Neurocognitive functioning in children with Type-1 diabetes with and without episodes of severe hypoglycaemia. *Developmental Medicine and child neurology* 45 (4). 262 – 268.
- HANSEN, O.; NERUP, J.; HOLBEK, B. (1986). Brief report. A common genetic origin of specific dyslexia and insulin-dependent Diabetes Mellitus? *Hereditas* 105: 165 – 167.
- HARE, JW. (1991). Complicated diabetes complicating pregnancy. *Baillieres Clinical Obstetric and Gynecology* 5: 49 – 67.
- HARKINS, S.W.; GARDNER, D.F.; ANDERSON, R.A. (1985). Auditory and somatosensory far-field evoked potentials in diabetes mellitus. *International Journal Neuroscience* 28: 41 - 47.
- HATTOM, DL.; CANAM, C.; THORNE, S.; HUGHES, AM. (1995). Parents' perceptions of caring for an infant or toddler with diabetes. *Journal of Advanced Nursing* 22: 569 – 577.
- HAUMONT, D.; DORCHY, H.; PELC, S. (1979). EEG abnormalities in diabetic children. Influence of hypoglycemia and vascular complications. *Clinical Pediatrics* 8 (12): 750 – 753.
- HAUSER, S.T.; POLLETS, D. (1979). Psychological aspects of Diabetes Mellitus. A critical review. *Diabetes Care* 2: 227 – 232.
- HAVERKOS, H.W. (1997). *For debate*. Could the aetiology of IDDM be multifactorial?. *Diabetologia* 40: 1235 - 1240.
- HAWDON, J.M. (1999). Hypoglycaemia and the neonatal brain. *European Journal of Pediatrics* 158 (Suppl. 1): S1 – S12.
- HAZAR, J. (1981). Manual de endocrinología. Barcelona Toray-Masson.
- HELZ, J.W.; TEMPLETON, B. (1990). Evidence of the role of psychosocial factors in Diabetes Mellitus: A review. *Annals Journal of Psychiatry* 147 (10): 1275 - 1282.

- HENRIKSEN, JE.; BECK NIELSEN, H.; HOLTER NIELSEN, O ; CAMBELL, IW.; KLEPERMAN, P. (2003) www.netdoctor.es.
- HERMANN, N.; KULZER, B.; KRICHBAUM, M.; KUBIAK, T.; HAAK, T. (2006). How to screen for depression and emotional problems in patients with diabetes: comparison of screening characteristics of depression questionnaires, measurement of diabetes-specific emotional problems and standard clinical assessment. *Diabetologia* 49: 469 – 477.
- HEROLD, K.; POLONSKI, K.; COHEN, R.; LEVY, J.; DOUGLAS, F. (1985). Variable deterioration in cortical function during insulin-induced hypoglycemia. *Diabetes* 34: 677 – 685.
- HERPERTZ, S.; PETRAK, F.; ALBUS, C.; HIRSCH, A.; KRUSE, J.; KULZER, B. (2000). Evidence-based guidelines of the German Diabetes Association: Psychosocial factors and diabetes mellitus. Eds.. Scherbaum, W.A.; Landgraf, R.
- HERSHEY, T.; CRAFT, S.; BHARGAVA, U.; WHITE, N (1997). Memory and insulin-dependent diabetes mellitus (IDDM): effects of childhood onset and severe hypoglycemia. *Journal of Internal Neuropsychology Society* 3: 509 – 520.
- HERSHEY, T.; BHARGAVA, N.; SADLER, M.; WHITE, N.; CRAFT, S. (1999). Conventional versus intensive diabetes therapy in children with type 1 diabetes. Effects on memory and motor speed. *Diabetes Care* 22 (8): 1318-1324.
- HERSHEY, T.; LILLIE, R.; SADLER, M.; WHITE (2004). A prospective study of severe hypoglycemia and long-term spatial memory in children with type 1 diabetes. *Pediatric Diabetes* 5: 63 – 71.
- HERSKOWITZ-DUMONT, R.; JACOBSON, AM.; COLE, C.; HAUSER, ST.; WOLFSDORF, JI.; WILLET, JB.; MILLEY, JE.; WERTLIEB, D.. (1995). Psychosocial predictors of acute complications of diabetes in youth. *Diabetes Medicine* 12: 612 – 618.

- HEWER, W.; MUSSELL, M.; RIST, F.; KULZER, B.; BERGIS, K. (2003). Short-term effects of improved glycemic control on cognitive function in patients with Type 2 diabetes. *Gerontology* 49 (2): 86 – 92.
- HIRATO, Y. et al. (1978). Nasal administration of insulin in patients with diabetes. En Symp. on proinsulin, insulin and C peptide, Tookuchima, 1978, *Excerpta Medicine Internal Congress Service* 468: 319 – 326.
- HO LEE, D.; YOUNG CHUNG, M.; UN LEE, J.; KANG, D.G.; WOON PAEK, Y. (2000). Changes of glucose transporters in the cerebral adaptation to hypoglycemia. *Diabetes Research and Clinical Practice* 47: 15 – 23.
- HOLMES, C.S.; HAYFORD, J.T., GONZALES, J.L.; WEYDERT, J.A. (1983). A survey of cognitive functioning at different glucose levels in diabetic persons. *Diabetes Care* 6: 180 -185.
- HOLMES, C.S.; KOEPKE, K; THOMPSON, R; GYVES, P; WEYDERT, J; (1984). Verbal fluency and naming performance in Type I diabetes at different blood glucose concentrations. *Diabetes Care* 7 (5): 454 – 459.
- HOLMES, C.S.; RICHMAN, L.C. (1985). Cognitive profiles of children with insulin-dependent diabetes. *Journal Developmental and Behavioral Pediatric* 6: 323 – 326.
- HOLMES, C.S. (1986). Neuropsychological profiles in men with insulin-dependent diabetes. *Journal of Consulting and Clinical Psychology* 54 (3): 386 – 389.
- HOLMES, C.S. (1987). Cognitive functioning and diabetes: Broadening the paradigm for Behavioral and Health psychology? *Diabetes Care* 10 (1): 135 – 136.
- HOLMES, C.S.; CORNWELL, J.M.; DUNLAP, W.P.; RU SAN CHEN; CHEOK Y L (1992 a). Anomalous factor structure of the WISC-R for diabetic children. *Neuropsychology* 6 (4): 341 - 350.

- HOLMES, C.S.; DUNLAP, W.P.; RU SAN CHEN; CORNWELL, J.M. (1992 b). Gender differences in the learning status of diabetic children. *Journal of Consulting and Clinical Psychology* 60 (5): 698 - 704.
- HOWORKA, K.; PUMPRLA, J.; SALETU, B.; ANDERER, P.; KRIEGER, M.; SCHABMANN, A. (2000). Decrease of vigilance assessed by EEG-mapping in Type I diabetic patients with history of recurrent severe hypoglycaemia. *Psychoneuroendocrinology* 25: 85 - 105.
- IKEDA, A.; TREMAIN, K.E.; SANDERS, M.D. (1978). Neurophysiological investigation in optic nerve disease. Combined assessment of the visual evoked response and electroretinogram. *British Journal of Ophthalmology* 62 227 - 239.
- INGRAM, D. (1975). Motor asymmetries in young children. *Neuropsychologia* 13: 95 – 102.
- JACOBSON, A.M.; HAUSER, ST.; WERTILEB, D.; WOLFSDORF, JI.; ORLEANS, J.; VIEYRA, M. (1986). Psychological adjustment of children with recently diagnosed diabetes mellitus. *Diabetes Care* 9 (4): 323 – 329.
- JACOBSON, A.M.; ADLER, A.G.; WOLFSDORF, J. I.; ANDERSON, B.; DERBY, L. (1990). Psychological characteristics of adults with IDDM. Comparison of patients in poor and good glycemic control. *Diabetes Care* 13 (4): 375 – 381.
- JACOBSON, A.M. (1993). Depression and diabetes. *Diabetes Care* 16 (12):1621 - 1623.
- JACOBSON, A.M.; HAUSER, ST.; LAVORI, P.; WILLETT, JB.; COLE, CF.; WOLFSDORF, JI.; DUMONT, RH.; WERTLIEB, D. (1994). Family environment and glycemic control: a four-years prospective study of children and adolescents with insulin-dependent diabetes mellitus. *Psychosomatic Medicine* 56: 401 – 409.

- JARJOUR, I.T.; RYAN, C.M.; BECKER, D.J. (1995). Regional cerebral blood flow during hypoglycaemia in children with IDDM. *Diabetologia* 38: 1090 - 1095.
- JIMENEZ, F.; GONZALEZ, M.; MARTINEZ, F.J.; ORTIZ, T.; PÉREZ, J.M. (2003). Guías y aplicaciones clínicas de los potenciales evocados. Editado por el Hospital Clínico de San Carlos de Madrid.
- JOHNSON, S.B. (1980). Psychological factors in juvenile diabetes: A review. *Journal of Behavioral Medicine* 3: 95 – 116.
- JONES, T.W.; MCCARTHY, G.; TAMBORLANE, W.V.; CAPRIO, S.; ROESSLER, E.; KRAEMER, D.; STARICK-ZYCH, K.; ALLISON, T.; BOULWARE, D.; SHERWIN, R.S. (1990). Mild hypoglycemia and impairment of brain stem and cortical evoked potentials in healthy subjects. *Diabetes* 39: 1550 – 1555.
- JONES, J.M.; LAWSON, M.I.; DANEMAN, D.; OLMSTED, M.P.; RODIN, G. (2000). Eating disorders in adolescent females with and without type 1 diabetes: cross sectional study, *British Medical Journal* 320: 1563 – 1566.
- KAPLINSKY, N.; FRANK, O. (1980). The significance of cerebrospinal fluid examination in the management of chlorpropamide-induced hypoglycemia. *Diabetes Care* 3 248 – 249.
- KARDORI, R.; SOLER, N.; GOOD, D; DEVLESC, A.B.; BROUGHTON, D.; WALBERT, J. (1986). Brainstem auditory and visual evoked potentials in Type 1 (insulin-dependent) diabetic patients. *Diabetologia* 29: 362 - 365.
- KAUFMAN, A.S. (1975). Factor analysis of the WISC-R at 11 age levels between 6 ½ and 16 ½ years. *Journal of Consulting and Clinical Psychology* 43: 135 – 147.
- KAUFMAN, F.R.; EPPORT, K.; ENGILMAN, R.; HALVORSON, M. (1999). Neurocognitive functioning in children diagnosed with diabetes before age 10 years. *Journal of diabetes and its complications* 13: 31 - 38.

- KEEN, H. (1965). Diabetes and nervous activiti. *Journal Psychosomatic Research* 9: 97 – 92.
- KERN, W.; PETERS, A.; FRUEHWALD-SCHULTES, B.; DEININGER, E.; BORN, J.; FEHM, H. (2001). Improving influence of insulin on cognitive functions in humans. *Neuroendocrinology* 74::270 – 280.
- KIMURA, D. (1963). Speech lateralization in young children as determined by an auditory test. *Journal of Comparative and Physiological Psychology* 56: 899 – 902.
- KNOL, M:J.; TWISK, J.W.R.; BEEKMAN, A.T.F.; HEINE, R.J.; SNOEK, F,J.; POWWER, F. (2006). Deprerssion as a risk factor for the onset of type 2 diabetes mellitus. A meta-analysis. *Diabetologia* 49: 837 – 845.
- KNOX, C.; KIMURA, D. (1970). Cerebral processing of non-verbal sounds in boys and girls. *Neuropsychologia* 8: 227 – 237.
- KOLB, B.; WISHAW, IQ. (1990). *Fundametalns of human neuropsychology*.3th editicion. W H Freeman and company. NY.
- KOSTRABA, JN.; DORMAN, JS.; ORCHARD, TJ.; BERKER, DJ.; OHKI, Y.; ELLIS, D.; DOFT, BH.; LOBES, LA.; LaPORTE, RE.; DRASH, AL. (1989). Contribution of diabetes duration before puberty to development of microvascular complications in IDDM subjects. *Diabetes Care* 12: 686 – 693.
- KOVACS, M.; FEINBERG, TL.; PAULAUSKAS, S.; FINKELSTEIN, R.; POLLOCK, M.; CROUSE-NOVACK, M. (1985 a). Initial coping responses and psychosocial characteristics of children with insulin-dependent diabetes mellitus. *Journal of Pediatric* 106: 827 – 834.
- KOVACS, M.; FINKELSTEIN, R.; FEINBERG, TL.; CROUSE-NOVACK, M.; PAULAUSKAS, S.; POLLOCK, M. (1985 b). Initial psychologic responses of parents to the diagnosis of insulin-dependent diabetes mellitus in their children. *Diabetes Care* 8: 568 – 575.

- KOVACS, M.; BRENT, D.; STEINBERG, TF.; PAULAUSKAS, S.; REID, J. (1986). Children's self-reports of psychologic adjustment and coping strategies during first year of insulin-dependent diabetes mellitus. *Diabetes Care* 9: 472 – 479.
- KOVACS, M.; KASS, RE.; SCHNELL, TM.; GOLDSTON, D.; MARSH, J. (1989). Family functioning and metabolic control of school-aged children with IDDM. *Diabetes Care* 12: 409 – 414.
- KOVACS, M.; MUKERJI, P.; IYENGAR, S.; DRASH, A. (1996). Psychiatric disorder and metabolic control among youths with IDDM. *Diabetes Care* 19 (4): 318 – 323.
- KRAMER, L.; FASCHING, P.; MADL, C.h ; SCHNEIDER, B.; DAMJANCIC, P.; WALDHÄUSL, W.; IRSIGLER, K.; GRIMM, G. (1998). Previous episodes of hypoglycemic coma are not associated with permanent cognitive brain dysfunction in IDDM patients on intensive insulin treatment. *Diabetes* 47: 1909 – 1914.
- KROLEWSKI, AS.; LAFFEL, LM.; KROLEWSKI, M.; QUINN, M.; WARRAM, JH. (1995). Glycosylated hemoglobin and the risk of microalbuminuria in patients with insulin-dependent diabetes mellitus. *New England Journal of Medicine* 332 (19): 1251 – 1255.
- KUBANY, AJ.; DANOWSKY, T.S.; MOSES, C. (1956). The personality and intelligence of diabetics. *Diabetes* 5: 462 – 467.
- KUBIAK, T.; KUHR, B.; INSELMANN, D.; HERMANN, N.; KULZER, B.; HAAK, T. (2004). Reversible cognitive deterioration after a single episode of severe hypoglycaemia: a case report. *Diabetes UK Diabetic Medicine* 21: 1366 – 1367.
- KURITA, A.; MOCHIO, S.; ISOGAI, Y. (1995). Changes in auditory P300 event-related potentials and brainstem evoked potentials in diabetic mellitus. *Acta Neurologica Scandinavica* 92:319 - 323.

- KURTENBACH, A.; LANGROVA, H.; ZRENNER, E.(2000). Multifocal oscillatory potentials in Type 1 diabetes without retinopathy. *Investigative ophthalmology & visual science* 41 (10): 3234 – 3241.
- KUSHION, W.; SALISBURY, P.J.; SEITZ, KW.; WILSON, BE. (1991). Issues in the care of infants and toddlers with insulin dependent diabetes mellitus. *Diabetes Education* 17: 107 – 110.
- KUSHNER, M.; NENCINI, P.; REIVICH, M.; RANGO, M.; JAMIESON, D.; FAZEKAS, F.; ZIMMERMAN, R.; CHAWLUK, J.; ALAVI, A.; ALVES, W. (1990). Relation of hiperglycemia early in ischemic brain infarction to cerebral anatomy, metabolics, and clinical outcome: *Annals of Neurology* 28 (2): 129 - 135.
- KUZUYA, T.; MATSUDA, A. (1997). Clasification of diabetes on the basis of etiologies versus degree of insulin deficiency. *Diabetes Care* 20 (2): 219 – 220.
- LACKOVIC, Z; SALKOVIC, M.; KUCI, Z.; RELJA, M. (1990). Effect of long-lasting Diabetes Mellitus on rat and human brain monoamines. *Journal of Neurochemistry* 54 (1): 143 – 147.
- La GRECA, AM. (1988) Children with diabetes and their families: coping and disease management. In Field T., McCabe , P.; Schneiderman, N. (eds) *Stress and Coping Across Development* Hillsdale, NJ.; Erlbaum,: 139 – 159.
- LAN, SHU-PING; RYAN, Ch.M.; ADAMS, K.M.; GRANT, I.; HEATON, R.K.; RAND, L.I.; JACOBSON, A.M.; NATHAN, D.M.; CLEARY, P.A. (1994). A screening algorithm to identify clinically significant changes in neuropsychological functions in the diabetes control and complications trial. DCCT rechearch group. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology* 16 (2): 303 – 316.
- LANGAN, S.J.; DEARY, I.J.; HEPBURN, D.A.; FRIER, B.M. (1991). Cumulative cognitive impairment following recurrent severe hypoglycemia in adult patients with insulin-treated diabetes mellitus. *Diabetologia* 34: 337 – 344.

- LAWRENCE, R.D.; MEYER, A.; NEVIN, S. (1942). The pathological changes in the brain in fatal hypoglycaemia. *Quarterly Journal of Medicine* 35: 181 – 201.
- LAWSON, J.S.; WILLIAMS ERDAHL, D. L; MONGA, T.N.; BIRD, C. E.; DONALD, M. W.; SURRIDGE, D.H. C.; LETEMENDIA, F.J.J. (1984). Neuropsychological function in diabetic patients with neuropathy. *British Journal of Psychiatry* 145: 263 – 268.
- LAZZARINO, L.C.; NICOLAI, A. (1992). Proliferative retinopathy: value of the oscillatory potentials. *Electromyography and Clinical Neurophysiology* 32: 477 - 480.
- LEAVERTON, DR. (1979). The child with diabetes mellitus. In Noshpitz J.D. (eds) *Basic Handbook of Child Psychiatry* vol. 1, New York ; Basic Books, 452.
- LEHMAN, C.D.; RODIN, J.; McEWEN, B.; BRINTON, R. (1991). Impact of environmental stress on the expresión of insulin-dependent Diabetes Mellitus. *Behavioral Neuroscience* 105 (2): 241 - 245.
- LESLIE, RDG.; JOHN, PN.; PYKE, DA.; WHITE, JM. (1978). Hemoglobin A1 in diabetic pregnancy. *Lancet II* 292 -293.
- LEWIS, A. (1976). Mechanisms of neurological disease. Boston . Little, Brown.
- LIBMAN, IM.; PIETROPAOLO, M.; TRUCCO, M.; DORMAN, J.; LaPORTE, RE.; BECKER, D. (1998). Islet cell autoimmunity in white and black children and adolescents with IDDM. *Diabetes Care* 21 (11): 1824 – 1827.
- LINGENFELSER, Th; OVERKAMP, D.; RENN, W.; HAMSTER, W.; BOUGHEY, J.; EGGSTEIN, M.; JAKOBER, B.(1992). Cognitive and psychomotor function during severe insulin-induced hypoglycaemia in insulin-dependent diabetic patiens. *Neuropsychobiology* 25: 161 – 165.

- LINN, M.W.; LINN, B.S.; SKYLER, J.S.; HARRIS, R (1980). The importance of self-assessed health in patients with diabetes mellitus. *Diabetes Care* 3 (5): 599 – 606.
- LI. P, YANG, Y (2001). Pattern reversal visual evoked potential analysis in patients with no insuline-dependent diabetes mellitus. *Human Yi Ke Da Xue Xue Bao* 26 (3); 283 – 284.
- LIPMAN, TH.; DIFAZIO, DA.; MEERS, RA.; THOMPSON, RL. (1989 a): A developmental approach to diabetes in children: birth through preschool. *MCN. American Journal of Maternal Child Nursering* 14: 255 – 259.
- LIPMAN, TH.; DIFAZIO, DA.; MEERS, RA.; THOMPSON, RL. (1989 b). A developmental approach to diabetes in children: school-age through adolescence. *MCN. American Journal of Maternal Child Nursering* 14: 330 – 332.
- LIPMAN, TH.; DIFAZIO, DA.; MEERS, RA.; THOMPSON, RL. (1989 c). A developmental approach to diabetes in children with insulium-dependent diabetes at diagnosis and one year later. *Journal of Pediatric psichology* 21: 699 – 717.
- LISS, DS.; WALLER, DA.; KENNARD, BD.; McINTIRE, D.; CAPRA, P.; STEPHENS, J. (1998). Psychiatric illness and family support in children and adolescents with diabetic ketoacidosis: a controlled study. *Journal American Academic Children and Adolescents Psychiatric* 37 (5): 536 – 544.
- LLOYD, C.E.; WING, R.R.; ORCHARD, T.J.; BECKER, D.J. (1993). Psychosocial correlates of glycemic control: the Pittsburgh Epidemiology of Diabetes Coimplications (EDC) Study. *Diabetes Res.of Clinical Practice* 21: 187 – 195.

- LOBMANN, R.; SMID, H.; POTTAG, G.; WAGNER, K.; HEINZE, H.J.; LEHNERT, H. (2000). Impairment and recovery of elementary cognitive function induced by hypoglycemia in Type-1 diabetic patients and healthy controls. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 85 (8): 2758 – 2766.
- LÓPEZ LÓPEZ, J. (1984). La diabetes: lo que debes saber. Edit. A.D.E. Madrid, Madrid.
- LÓPEZ, M. L; PORTELLANO, J. A.; BARREDA, M. A. (1996). Estudio de variables neuropsicológicas y de personalidad en una muestra de niños con diabetes Tipo I. *Avances en diabetología* 12 (1): 33 – 37.
- LÓPEZ-ALBURQUERQUE, T.; ORITIN, A.; ARCAYA, J.; CACHO, J.; PORTUGAL-ÁLVAREZ, J.D. (1987). Proximal sensory conduction in diabetic patients. *Electroencephalography Clinical and Neurophysiology* 66: 25 - 28.
- LOVASIK, J.V.; SPAFFORD, M.M. (1988). An electrophysiological investigation of visual function in juvenile insulin-dependent diabetes mellitus: *American Journal of Optometry & Physiological Optics* 65 (4): 236 - 253.
- LOZOVSKY, D.; SELLER, C.; KOOPIN, I. (1981). Dopamine receptor binding in increased in diabetic rats. *Science* 214: 1031 – 1032.
- LUCAS, A.; MORLEY, R.; COLE, T.; (1988). Adverse neurodevelopmental outcome of moderate neonatal hypoglycaemia. *British Medical Journal* 297: 1304 – 1308.
- LUCHSINGER, JA.; REITZ, C.; PATEL, B.; TANG, MX.; MANLY, JJ.; MAYEUX, R. (2007). Relation of diabetes to mild cognitive impairment. *Archives of Neurology* 64 (4): 570 – 575.
- LUNDMAND, B.; ASPLUND, K.; NORBERG, A. (1988). Tedium among patients with insulin-dependent diabetes mellitus. *Journal of Advanced nursing* 13 (1): 23 – 31.

- LUSTAM, P.J.; AMADO, H.; WETZEL, R.D. (1983). Depresión in diabetics: a critical appraisal. *Compr Psychiatry* 24: 65 – 74.
- LUSTAM, P.J.; GRIFFITH, L.S.; CLOUSE, R.E.; CRYER, P.E. (1986). Psychiatric illness in diabetes mellitus. Relationship to symptoms and glucose control. *The Journal of Nervous and Mental Disese* 174 (12): 736 – 742.
- LUSTAM, P.J.; ANDERSON, R.J.; FREEDLAND, K.E.; CARNEY, R.M.; CLOUSE, R.E.(2000). Depresión and poor glycemic control. A meta-analytic review of the literature.*Diabetes Care* 23: 934 – 942.
- LYNCH, P.A.; CHEN, R.; HOLMES, C.S. (2004). Factor structure of the wide range assessment of memory and learning (WRAML) in children with insulin dependent diabetes mellitus (IDDM) *Child Neuropsychology* 10 (4): 306 – 317.
- MADRID CONESA, J. (2005). Libro practico de la diabetes. Espasa Calpe. Madrid.
- MAEZTU, C.; VILLOSLADA, C.; CRUZ, A. (1995). Somatosensory evoked potentials and central motor pathways conduction after magnetic stimulation of the brain in diabetes. *Electromyography and Clinical Neurophysiology* 35: 433-448.
- MAFFEI, L.; FIORENTINI, L. (1981). Electroretinographic responses to alternating gratings before and after section of the optic nerve. *Science* 211: 953 - 955.
- MARCEL, T.; RAJAN, P. (1975). Lateral specialization for recognition of words and faces in good and poor readers. *Neuropsychologia* 13: 489 – 497.
- MARKS, V.; ROSE, C. (1965). Morbid anatomic of the brain in hypoglycaemia. In *Hypoglycaemia*, Blackwell.
- MARTEAU, TM.; BLOCK, S.; BAUM, JD. (1987). Family life and diabetes control. *Journal of Child Psychologis and Pschitry* 28: 823 – 833.

- MARTÍN, F.; VACA, P.; BERNÁ, G.; SORIA, B. (2004). Células madre y diabetes. Visión desde la diabetología pediátrica. *Anales de Pediatría* 60 (supl. 2): 67 – 70.
- MARTINELLI, V.; FILIPPI, M.; MESCHI, F.; POZZA, G.; CANAL, N.; COMI, G. (1991). Electrophysiological study of optic pathways in insulin dependent diabetes mellitus. *Clinical Vision Sciences* 6: 437 - 443.
- MARTINELLI, V.; PIATTI, PM.; FILIPPI, M.; COMI, G.; PACCHIONI, M.; Pastorel, MR; POZZA, G.; CANAL, N. (1992). Effect of hiperglycemia on visual evoked potential in insulin dependent diabetic patients. *Acta Diabetologica Latina* 29: 34 - 37.
- MARTÍNEZ, M.J.; LASTRA, I.; LUZURRIAGA, C. (2001). Características psicosociales de los niños y adolescentes con diabetes mellitus tipo 1. *Anales Españoles de Pediatría* 55 (5): 406 – 412.
- MARTÍNEZ, M.J.; LASTRA, I.; LUZURRIAGA, C (2002). Psicopatología y evolución de la diabetes mellitus tipo 1 en niños y adolescentes. *Actas Luso-Españolas de Psiquiatría* 30 (3): 175 – 181.
- MARTINI, A.; COMACCHIO, F.; FEDELE, D.; CREPALDI, G.; SALA, O. (1987). Auditory brainstem evoked responses in the clinical evaluation and follow-up of insulin-dependent diabetic subjects *Acta Otolaryngologica* 103: 620 - 625.
- MATYKA, K.; FORD-ADAMS, M.; DUNGER, D.B. (2002). Hypoglycaemia and countrarregulation during childhood. *Hormone Research* 57 (supl. 1): 85 – 90.
- MAZZE, RS.; LUCIDO, D.; SHOMOON, H. (1984). Psychological and social correlates of glycemic control. *Diabetes Care* 7 (4): 360 – 366.
- McAULAY, V.; DEARY, I.J.; FERGUSON S.C.; FRIER, B.M. (2001). Acute hypoglycemia in humans causes attentional dysfunction while nonverbal intelligence is preserved. *Diabetes Care* 24 (10): 1745 – 1750.

- McAULAY, V.; DEARY, I.J.; SOMMERFIELD, A.J.; FRIER, B.M. (2005). Attentional functioning is impaired during acute hypoglycaemia in people with Type 1 diabetes. *Diabetic Medicine* 23: 26 -31.
- McBURY, S.M.; LOCKHART, J.C.; AMOLL, M.; WEIR, A.I.; McCUIISH, A.C.; LOWE, G.D.O..(1991). Do theological variables play a role in diabetic peripheral neuropathy? *Diabetic Medicine* 8: 232 - 236.
- McCALL, A. (1992). The impact of diabetes on the CNS. *Diabetes* 41: 557 – 570.
- McCALL, A.; FIGLEWICZ, D. (1997 a). How does diabetes mellitus produce brain dysfunction? *Diabetes Spectrum* 10: 25 -32.
- McCALL, A.L.(1997 b). IDDM counterregulation, and the brain. *Diabetes Care* 20 (8): 1228 - 1230.
- McCARTHY, A.M.; LINDGREN, S.; MENGELING, M.; TSALIKIAN, E.; ENGVALL, J. (2002). Effects of diabetes on learning in children. *Pediatrics* 109 (1): e9.
- McCRIMON, R.I.; DEARY, I.J.; HUNTLY, B.J.P.; MacLEOD, K.J.; FRIER, B.J. (1996). Visual information processing during controlled hypoglycaemia in humans. *Brain* 119: 1277 – 1287.
- McLEOD, K.; HEPBURN, D.A.; DEARY, I.J.; GOODWIN, G.M.; DOUGALL, N.; EBMEIER, K P.; FRIER, B.M. (1994). Regional cerebral blood flow in IDDM patients: effects of diabetes and of recurrent severe hypoglycaemia. *Diabetologia* 37: 257 – 263.
- McMAHON, GT.; ARKY, RA.; (2007). Inhaled insulin for diabetes mellitus. *The New England Journal of Medicine*. 256: 497 – 502.
- McNAY, E.C.; SHERWIN, R.S. (2004). Effect of recurrent hypoglycemia on spatial cognition and cognitive metabolism in normal and diabetics rats. *Diabetes* 53 (2): 418 – 425.

- MELTZER, L.; JOHNSON, S.B; PRINE, J.M.; BANKS, R.A.; DESROSIERS, P.M.; SILVERSTEIN, J.H. (2001). Disordered eating, body mass, and glycemic control in adolescents with type 1 diabetes. *Diabetes Care* 24 (4): 678 – 682.
- MENDOÇA LOPES de FARIA, J.; KATSUMI, O.; CAGLIERO, E.; NATHAN, D.; HIROSE, T. (2001). Neurovisual abnormalities preceding the retinopathy in patients with long-term type 1 diabetes mellitus. *Graefe's Archives of Clinical Experimental Ophthalmology* 239: 643 – 648.
- MENEILLY, G.S.; CHEUNG, E.; TESSIER, D.; YAKURA, Ch.; TUOKKO, H. (1993). The effect of improved glycemic control on cognitive functions in the elderly patient with diabetes. *Journal of Gerontology Medical Sciences* 48 (4): M117 – M121.
- MENNINGER, W.C.(1935). Psychological factors in the etiology of diabetes. *Journal of Nervous and Mental Disease* 81: 1 – 13.
- MERTON, P.A.; HILL, D.K.; MORTON, H.B.; MARSDEN, C.D. (1982). Scope of the technique for electrical stimulation of human brain, spinal cord and muscle: *Lancet* 2: 597 - 600.
- MESSIER, C. (2004). Glucose improvement of memory: a review. *European Journal of Pharmacology* 490: 33 – 57.
- MEUTER, F.; THOMAS, W.; GRUNEKLEE, D.; GRIES, F.A.; LOBMANN, R. (1980). Psychometric evaluation of performance in Diabetes Mellitus: *Hormone and Metabolic Research* (suppl. 9): 9 – 17.
- MEYER, A.; BOLLMEIER, L.N.; ALEXANDER, M F. (1945). Correlation between emotions and carbohydrate metabolism in two cases of diabetes mellitus. *Psychosomatic Medicine* 1: 335 – 341.
- MICHEL, G.F. (1981). A consequence of infant supine head-orientation preference? *Science* 212: 685 – 687.

- MILLANA, L. (2004). Deterioro Neuropsicológico en la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) en una población penitenciaria. Madrid UCM. Tesis Doctoral.
- MILLER, E.; HARE, J.; CLOHERTY, JP.; et al. (1981). Elevated maternal hemoglobin A1_c in early pregnancy and major congenital anomalies in infants of diabetic mothers. *New England Journal of Medicine* 304: 1331 – 1334.
- MIRSKY, I.A. (1948). Emotional factors in the patient with Diabetes Mellitus. *Bulletin Menninger Clinic* 12: 187 – 194.
- MIRSKY, A. (1995). Perils and pitfalls on the path to normal potential: The role of impaired attention. Homage to Herbert G. Birch. *Journal Clinical Experimental Neuropsychology* 17: 481 – 498.
- MOLFESE, D.L.; MOLFESE, J. (1980). Cortical responses of preterm infants to phonetic and nonphonetic speech stimuli. *Developmental Psychology* 16: 574 – 581.
- MONEDERO GIL, C.; RUIZ de ALBACETE, S (1977). Psicología del niño y del adolescente diabético.: *Revista De Psicología* 32: 391 - 397.
- MOORADIAN, A.D. (1988). Diabetic complications of the central nervous system. *Endocrine Reviews* 9 (3):346 – 356.
- MOORADIAN, A.D.; PERRYMAN, K.; FITTEN, J.; KAVONIAN, G.D.; MORLEY, I. E. (1998). Cortical function in elderly non-insulin-dependent diabetic patients: behavioral and electrophysiologic studies. *Archives Internationales of Medicine* 148: 2369 – 2372.
- MOORE, D.; POPE, A.; TODD, F.; LIPSON, L. (1981). Incidence of hypertension in male diabetic populations. *Diabetes* 30: (supp. 1): 31A.
- MOREO, G.; MARIANI, E.; PIZZAMIGLIO, G.; COLUCCI, G.B.; (1995). Visual evoked potentials in NIDDM: A longitudinal study. *Diabetologia* 38: 573 - 576.

- MURILLO MORENO, J.J. (1999). Vivir con diabetes. Guía para pacientes, sus familiares y educadores. Neo Person Ediciones. Madrid.
- NABE, K.; HONJO, S.; IKEDA, H.; WADA, Y.; NOMURA, K.; HAMAMOTO, Y.; KOH, T.; TATSUOKA, Y.; KOSHIYAMA, H. (2007). Diabetes insipidus and cognitive function. *Medicine Hypotheses* Apr. 26.
- NAKAMURA, Y.; TAKAHASHI, M.; KITAGUCHI, M.; KAIDO, M.; IMAOKA, H.; KONO, N.; TARUI, S. (1989). Clinical utility of somatosensory evoked potentials in diabetes mellitus. *Diabetes Research and Clinical Practice* 7: 17 – 23.
- NAKAMURA, R.; NORITAKE, M.; OSODA, Y.; KAMAKURA, K.; NAGATA, N.; SHIBASAK, H. (1991 a). Delay in central and peripheral nervous sistem of diabetic patients. *Diabetes Care* 15: 532 - 535.
- NAKAMURA, Y.; TAKAHASHI, M.; KITAGUTI, M.; IMAOKA, H.; KONO, N.; TARUI, S. (1991 b). Abnormal brainstem evoked potentials in diabetes Mellitus. Evoked potential testings and magnetic resonance imaging. *Electromyography and Clinical Neurophysiology* 31: 243 - 249.
- NATIONAL DIABETES DATA GROUP (1979). Clasification and diagnosis of diabetes mellitus and other categories of glucose intolerance. *Diabetes* 28: 1039 - 1057.
- NOTKINS, ABNER LOUIS (2002): Immunologic and genetic factors in Type 1 diabetes. *Journal of Biological Chemistry* 277 (48): 43545 -43548.
- NOTKINS ABNER LOUIS (2007): Predicción de enfermedades. *Investigación y Ciencia* 368: 44 – 52.
- NORDFELDT, S.; LUDVIGSSON, J. (1997). Severe hypoglycemia in children with IDDM. *Diabetes Care* 20 (4): 497 - 503.
- NORMAN L. (1994). Manual of endocrinology and metabolism. Little, Brown and co. 2ª ed. Boston.

- NORRIS, SL.; LAU, J.; SMITH, SJ.; SCHMID, CH.; ENGELGAU, MM. (2002). Self-management education for adults with Type 2 diabetes: a meta-analysis on the effect on glycemic control. *Diabetes Care* 25: 1159 – 1171.
- NORTHAN, E.; BOWDEN, S.; ANDERSON, V.; COURT, J. (1992). Neuropsychological functioning in adolescents with diabetes. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology* 14 (6): 884 – 900.
- NORTHAN, E.; ANDERSON, P.; WERTHER, G.; ADLER, R.; ANDREWES, D (1995). Neuropsychological complications of insulin dependent diabetes in children. *Child Neuropsychology* 1: 74 – 87.
- NORTHAN, E.; ANDERSON, P.; ADLER, R.; WERTHER, G.; WARNE, G. (1996). Psychosocial and family functioning in children with insulin-dependent diabetes at diagnosis and one year later. *Journal Pediatric Psychological* 21: 699 – 717.
- NORTHAN, E.; ANDERSON, P.; WERTHER, G.; WARNE, G.; ADLER, R.; ANDREWES, D. (1998). Neuropsychological complications of IDDM in children 2 years after disease onset. *Diabetes Care* 21 (3) 379 – 384.
- NORTHAM, E.; ANDERSON, P.; WERTHER, G.; WARNE, G.; ANDREWES, D. (1999). Predictors of change in the neuropsychological profiles of children with type 1 diabetes 2 years after disease onset. *Diabetes Care* 22 (9): 1438 – 1444.
- NORTHAM, EA.; ANDERSON, PJ.; JACOBS, R.; HUGHES, M.; WARNE GL.; WERTHER, GA. (2001). Neuropsychological profiles of children with Type 1 diabetes 6 years after disease onset. *Diabetes Care* 24 (9): 1541 – 1546.
- ODAWARA, M.; SASAKI, K.; YAMASHITA, K. (1995). Prevalence and clinical characterization of japanese DM with an A-to G mutation at nucleotide 3243 of the mitochondrial tR NA gene. *Journal Clinical Endocrinology and Metabolism* 8: 1290 - 1294.

- OLFIELD, R. (1971). The assessment and analysis of handedness. The edinburgh inventory. *Neuropsychologia* 2: 97 – 113.
- OLSSON, GM.; HULTING, A-L.; MONTGOMERYSM. (2008). Cognitive function in children and subsequent Type 2 diabetes. *Diabetes Care* 31: 514 – 516.
- OLSSON, Y.; SAVE-SODERBERGH, J.; SOURANDER, P.; ANGERVALL, L. (1968). A pathoanatomical study of the central and peripheral nervous system in diabetes of early onset and long duration. *Pathologia Europaea* 3: 62 - 79.
- ONODERA, T; TONIOLO, A.; RAY, U.R. JENSON, A.B.; KNAZER, R.A.; NOTKINS, A.L. (1981). Virus induced Diabetes Mellitus. *The Journal of Experimental medicine*. 153: 1457 - 1473.
- PALMA, V.; SERRA, L. L.; ARMENTANO, V.; SERRA, F. P.; NOLFE, G. (1994). Somatosensory evoked potentials in non-insulin dependent diabetics with different degrees of neuropathy: *Diabetes Research and Clinical Practice* 25: 91 - 96.
- PALMER, J.P. et all. (1986). Anti-insulin antibodies in insulin-depent diabetics before insulin treatment. A new marker for auto-immune b-cell damage? En Laron, Z. y Karp, M. (eds.), Future trends in Juvenile Diabetes. Nueva York; Karger: 111 – 116.
- PAPAKOSTOPOULOS, D.; DEAN HART, J.C.; CORRALL, R. (1991). Comparison of pupillometry, electroretinography, and pattern visual evoked potentials in diabetics with and without retinopathy. *Journal of Psychophysiology* 5: 249 – 250.
- PAPANIKOLAOU, Y.; PALMER, H.; BINNS, M.A.; JENKINS, D,J.A.; GREENWOOD, C.E. (2006). Better cognitive performance following a low-glycaemic-index compared with a high-glycaemic-index carbohydrate meal in adults with type 2 diabetes. *Diabetologia* 49: 855 – 862.

- PARISI, V.; UCCIOLI, L.; MONTICONE, G.; PARISI, L.; MANNI, G.; IPPOLITI, D.; MENZINGER, G.; BUCCI, M.G. (1997). Electrophysiological assessment of visual function in IDDM patients. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology* 104: 171 – 179.
- PARKER, H.; SWIFT, PGF.; BOTHA, JL.(1994). Early onset diabetes: parents' views. *Diabetes Medicine* 11: 593 – 596.
- PARVING, A.; ELBERLING, C.; BALLE, V.; PARBO, J.; DEJGAARD, A.; PARVING, H.H. (1990). Hearing disorders in patients with insulin dependent diabetes mellitus. *Audiology* 29: 113 - 121.
- PASSARGE, E. (2001). Genética: texto y atlas. Madrid. Ed. Médica Panamericana.
- PAVANEDRAN, K.; DEVATHAN, G.; WONG, PK. (1983). Visual evoked responses in diabetes. *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry* 46 (7): 643 – 647.
- PERALTA, G.; FIGUEROLA, D. (2003). Aspectos psicosociales de la diabetes. *Endocrinología y Nutrición* 50 (7): 280 – 285.
- PERROS, P.; DEARY, I.J.; SELLAR, R.J.; BEST, J.J.K.; 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.
- PETERS, M.; PETRIE, B.F. (1979). Functional asymetries in the stepping reflex of human neonates. *Canadian Journal of Psychology* 33: 198 – 200.
- PETERSEN, S.; PRYDS, O.; TROJABORG, W. (1990). Visual evoked potentials in term light for gestacional-age infants and infants of diabetic mothers. *Early human development* 23: 85 – 91.
- PFITZER (2007). Advisory committee briefing document: EXUBERA (Accessed April 17, 2007, at <http://www.fda.gov/ohrms/dockets/ac/05/briefing/2005-4169B1-01-01-Pftzer-Exubera.pdf>).

- PIEBER, TR.; BRUNNER, GA.; SCHNEDL, WJ.; et al. (1995). Evaluation of a structured outpatient group education program for intensive insulin therapy. *Diabetes Care* 18: 625 – 630.
- PIERZCHALA, K; KWIECINSKY, J. (2002). Blood flow in ophthalmic artery and visual evoked potentials in diabetes patients. *Wiad Lek* 55 183 – 188.
- PIKER, H.N. (1921). Significance of diabetes mellitus in mental disorders. *Journal of the American Medical Association* 76: 1571 – 1572.
- PING-HONG TCHEN; CHEN-CHUNG FU; HOU-CHANG CHIN (1992). Motor-Evoked potentials in diabetes mellitus: *Journal. Formosan Medicine Association* 91 (1): 20 - 23.
- POLAINO, A.; GIL, J. (1990). La diabetes. Edit. Martínez Roca, Barcelona.
- POLAINO, A.; GIL J. (1994). Psicología y diabetes infantojuvenil. *Edit. Siglo XXI*, Madrid.
- POLONSKY, WH. (1996). Understanding and treating patients with diabetes burnout. In Anderson, BJ.; Rubin, RR (eds). *Practical Psychology for Diabetes Clinicians*. Alexandria,VA.; American Diabetes Association:183 – 192.
- POND, JS.; PETERS, ML.;PANNELL, DL.; ROGERS, CS.(1995). Psychosocial challenges for children with insulin-dependent diabetes mellitus. *Diabetes Education* 21: 297 – 299.
- PORTE, D.; GRAF, R.; HALTER, J.; PEEIFER, M.; HALAR, E. (1981). Diabetic neuropathy and plasma glucose control. *American Journal of Medicine* 70: 195 – 200.
- PORTELLANO, J. A.; MILLANA, L.C. (1997). Estudios de variables neuropsicológicas y de personalidad en un grupo de población penitenciaria. *Políbea* 45: 14 – 15.
- PORTELLANO, J. A.; ROBLES, J. I. (1998). Lateralidad y funciones cognitivas. Estudio de su interacción. *Clínica y Salud* 9 (3): 549 – 662.

- POWER, F.; SNOEK, F.J. (2001). Association between symptoms of depression and glycaemic control may be unstable across gender. *Diabetic Medicine* 18 (7): 595 – 598.
- POZZESSERE, G.; RIZZO, P. A.; VALLE, E.; MOLLICA, M. A.; MECCIA, A.; MORANO, S.; DiMARIO, U.; ANDREANI, D.; MOROCUTTI, C. (1988). Early detection of neurological involvement in IDDM and NIDDM. Multimodal evoked potentials versus metabolic control. *Diabetes Care* 11 (6): 473 – 480.
- POZZESSERE, G.; RIZZO, P. A.; VALLE, E.; MOLLICA, M. A.; SANARELLI, L.; MORANO, S.; PIETRAVALLE, P.; Di MARIO, U.; MOROCUTTI, C. (1989). A longitudinal study of multimodal evoked potentials in diabetes mellitus. *Diabetes Research* 10: 17 - 20.
- POZZESSERE, G.; VALLE, E.; De CRIGNIS, S.; CORDISCHI, V.M.; FATTAPPOSTA, F.; RIZZO, P.A.; PIETRAVALLE, P.; CRISTINA, G.; MORANO, S.; Di MARIO, U. (1991). Abnormalities of cognitive functions in IDDM revealed by P300 event-related potential analysis. Comparison with short latency evoked potentials and psychometric tests: *Diabetes* 40: 952 - 958.
- PRAMMING, S.; THORSTEINSSON, B.; THEILGAARD, A.; PINNER, E.; BINDER, C. (1986). Cognitive function during hypoglycemia in Type I Diabetes Mellitus. *British Medical Journal* 292: 647 – 650.
- PRAMMING, S.; THORSTEINSSON, B.; STIGSBY, B.; BINDER, Ch (1988). Glycaemic threshold for changes in electroencephalograms during hypoglycaemia in patients with insulin dependent diabetes. *British Medical Journal* 296: 665 – 667.
- PRESCOTT, J.H.; RICHARDSON, J.T.E.; GILLESPIE, C.R. (1990). Cognitive function in diabetes mellitus: The effects of duration of illness and glycaemic control: *British Journal of Clinical Psychology* 29: 167 - 175.
- PRICE, M.J. (1993). An experiential model of learning diabetes self-management: *Qualitative health research* 3 (1): 29 - 54.

- PRIKRYL, R. (2007). Cognitive functions impairment in diabetes mellitus patient. *Cas Lek Cesk* 146 (5): 434 – 7.
- PUCZYNSKI, MS.; PUCZYNSKI, SS.; REICH, J.; KASPAR, JC.; EMANUELE, M. (1990). Mental efficiency and hypoglycaemia. *Journal Developmental behaviour Pediatric* 11: 170 – 174.
- PUVANENDRAN, K.; DAVETHASAN, G.; WONG, PK. (1983). Visual evoked responses in diabetes. *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry* 46: 543 - 547.
- RABINOWE, S.; EISENBARTH, G. S. (1987). Immunology of insulin-dependent Diabetes Mellitus. En S. J. Brink, *Pediatric and adolescent Diabetes Mellitus Chicago/ Londres: Year Book Medical Publishers, Inc.* 177 – 187.
- REAVEN, GM.; THOMPSON, L. W.; NAHUM, D.; HASKINS, E. (1990). Relationship between hyperglycemia and cognitive function in older NIDDM patients. *Diabetes Care* 13 (1): 16 – 21.
- REICH, J.N.; KASPAR, J.C.; PUCZYNSKI, M.S.; PUCZYNSKI, S.; CLELAND, J.W.; Dell'ANGELA, K.; EMANUELE, M.A. (1990). Effect of a hypoglycemic episode on neuropsychological functioning in diabetic children. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology* 12 (4): 613 – 626.
- REICHARD, P.; BERGLUND, A.; BRITZ, A.; LEVANDER, S.; ROSENQVIST, U. (1991). Hypoglycemic episodes during intensified insulin treatment: increased frequency but no effect on cognitive function. *Journal of Internal Medicine* 229: 9 – 16.
- REITNAUER, PJ; GO, RC; ACTON, RT; MURPHY, CC; BUDOWLE, B; BARGER, BO; ROSEMAN, JM. (1982). Evidence for genetic admixture as a determinant in the occurrence of insulin-dependent diabetes mellitus in U.S. blacks. *Diabetes* 31: 532-537.

- RESKE-NIELSEN, E.; LUNDBAEK, K. (1963). Diabetic encephalopathy: diffuse and focal lesions of the brain in long-term diabetes. *Acta Neurologica Scandinavica* 39 (supp. 4): 273 – 290.
- RESKE-NIELSEN, E.; LUNDBAEK, K.; RAFAELSEN, O.J. (1965). Pathological changes in the central and peripheral nervous system of young long-term diabetics I. Diabetic encephalopathy. *Diabetologia* 1: 233 – 241.
- RESKE-NIELSEN, E.; LUNDBAEK, K. (1968). Pathological changes in the central and peripheral nervous system of young long-term diabetics II. The spinal cord and peripheral nerves *Diabetologia* 4: 34 - 43.
- RIDDLE, M.; HART, J. (1981). Unrecognized hyperglycemia precedes stroke and transient ischemic attacks. *Diabetes* 30 (Supp. 1): 88 A.
- RIZO, TA.; SILVERMAN, BL.; METZGER, BE.; CHO NH. (1997). Behavioral adjustment in children of diabetic mothers. *Acta Paediatrica* 86: 969 – 974.
- ROBINSON, N.; FULLER, J.H.; EDMANDES, S.P. (1988). Depression and diabetes. *Diabetic Medicine* 5: 268 – 274.
- RODRIGUEZ RIGUAL, M. (1994). Atención educativa al niño diabético. Libro de comunicaciones al 7º congreso de la Federación Española de Asociaciones de Educadores en Diabetes. Zaragoza oct. 12 – 15.
- ROSE, M.; BURKERT, U.; SCHOLLER, G.; SCHIROP, T.; DANZER, G.; KLAPP, B.F. (1998). Determinants of the quality of life of patients with diabetes under intensified insulin-therapy. *Diabetes Care* 21 (11): 1876 – 1885.
- ROSENBLATT, D. (1998). Adherence in pregnancy. In Myers LB, Midence K (eds). *Adherence to treatment in Medicine*. Chur, Switzerland: Harwood Academic. 191 – 221.
- ROSENBLOOM, A.L.; RILEY, W.J.; WEBER, F.T.; MALONE, J.I.; DONNELLY, W.H. (1980). Cerebral edema complicating diabetic ketoacidosis in childhood. *Journal of Pediatrics* 96 (3): 357 - 361.

- ROSSETI, P.; PORCELLATI, N.; RICCI, NB.; CANDELORO, P. ; CIOLI, P.; BOLLI, GB.; FANELLI, CG.(2008). Different brain responses to hypoglycemia induced by equipotent doses of the long-acting insulin analog detemir and human regular insulin in humans. *Diabetes* 57: 746 – 756.
- ROVET, J.F.; EHRLICH, R. M.; HOPPE, M. (1987). Intellectual deficits associated with early onset of insulin-dependent diabetes mellitus in children. *Diabetes Care* 10 (4): 510 – 515.
- ROVET, J.F.; EHRLICH, R.; HOPPE, M.(1988). Specific intellectual deficits associated with the early onset of insulin-dependent diabetes mellitus in children with early onset diabetes mellitus. *Child development*. 59: 226 – 234.
- ROVET, J.F.; EHRLICH, R.M.; CZUCHTA, D (1990). Intellectual characteristics of diabetics children at diagnosis and one year later. *Journal Pediatric of Psychology* 15: 775 – 788.
- ROVET, J.; ALVAREZ, M. (1997). Attentional functioning in children and adolescents with IDDM: *Diabetes Care* 20 (5): 803 – 810.
- ROVET, J.F.; EHRLICH, R. M. (1999). The effect of hypoglycemic seizures on cognitive function in children with diabetes: A 7 - year prospective study. *Journal Pediatrics* 134 (4): 503 - 506.
- ROVILAS, A.; KOTSOU, S. (2000). The influence of hyperglycemia on neurological outcome in patients with severe head injury. *Neurosurgery* 46 (2): 335 - 343.
- ROWLAND, N. E.; BELLUSH, LL. (1989). Diabetes Mellitus: stress, neurochemistry and behavior. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews* 13: 199 – 206.
- RUBIN, R.; YOUNG-HYMAN, D.; PEYROT, M. (1989). Parent-child responsibility and conflict in diabetes care. *Diabetes* 38 (Suppl. 2), 28.

- RUTTER, M. et al. (1970). Education, health and behaviour. Londres. Longman.
- RYAN, Ch.; VEGA, A.; LONGSTREET, Ch.; DRASH, A. (1984). Neuropsychological changes in adolescents with insulin-dependent diabetes. *Journal of Consulting and Clinic Psychology* 52 (1): 335 – 342.
- RYAN, Ch.; VEGA, A.; DRASH, A. (1985). Cognitive deficits in adolescents who developed diabetes early in life. *Pediatrics* 75 (5): 921 – 927.
- RYAN, Ch. (1988). Neurobehavioral complications of Type I diabetes. Examination of possible risk factors. *Diabetes Care* 11 (1): 86 – 93.
- RYAN, Ch.; ATCHINSON, J.; PUCZYNSKI, S.; PUCZYNSKI, M.; ARSLANIAN, S.; BECKER, D. (1990). Mild hypoglycemia associated with deterioration of mental efficiency in children with insulin-dependent diabetes mellitus. *Journal of pediatrics* 117 (1): 32 – 38.
- RYAN, Ch.; WILLIAMS, T.M.; FINEGOLD, D.N.; ORCHARD, T.J. (1993). Cognitive dysfunction in adults with Type 1 (insulin-dependent) diabetes mellitus of long duration: effects of recurrent hypoglycemia and other chronic complications: *Diabetologia* 36: 329 - 334.
- RYAN, Ch.; VEGA, A.; LONGSTREET, C.; DRASH, A. (1994). Neuropsychological changes in adolescents with insulin-dependent diabetes. *Journal of Consulting and Clinical Psychology* 52 (3): 335 - 342.
- RYAN, C.h.; BECKER, D.J. (1999 a). Hypoglycemia in children with type 1 diabetes mellitus. Risk factors, cognitive function and management. *Endocrinology and metabolism Clinics of North America* 28 (4): 883 - 900.
- RYAN, Ch. (1999 b). Memory and metabolic control in children. *Diabetes Care* 22 (8): 1239 – 1241.
- RYAN, Ch.; (2004). Does moderately severe hypoglycemia cause cognitive dysfunction in children? *Pediatric diabetes* 5: 59 – 62.

- RYDEN, O.; NEVANDER, L.; JOHNSON, P.; HANSSON, K.; KRONVALL, P.; SJOBLAD, S.; WESTBOM, L. (1994). Family therapy in poorly controlled juvenile IDDM: effects on diabetes control, self-evaluation and behavioral symptoms. *Acta Paediatrica* 83: 285 – 291.
- SACHON, C.; GRIMALDI, A.; DIGY, J.P.; PILLON, B.; DUBOIS, B.; THERVET, F. (1992). Cognitive function, insulin-dependent diabetes and hypoglycaemia. *Journal of Internal Medicine* 231: 471 – 475.
- SALERMAN, A.; FUGAGLI, A. K. (1987). Suspected autoimmune disorders and left-handedness: evidence from individuals with diabetes, Crohn's disease and ulcerative colitis. *Neuropsychologia* 25 (2): 367 - 374.
- SCHEEN, A.J. et al. (1991). Improvement of insulin-induced glucose disposal in obese patients with NIDDM after 1 with-treatment with d-fenfluramine. *Diabetes Care* 14: 325 – 332.
- SCHOENLE, E.J.; SCHOENLE, D.; MOLINARI, L.; LARGO, R.H. (2002). Impaired intellectual development in children with Type 1 diabetes association with HbA_{1c}, age at diagnosis and sex. *Diabetologia* 45:108 – 114.
- SCHWARTZ, M.W.; FIGLEWICZ, D.P.; WOODS, S.C.; PORTE, D.; BASKIN, D.G (1993). Insulin, neuropeptide Y and food intake. *Annals New York Academic Science* 692: 60 – 71.
- SECCHI, A.; SOCCI, C.; MAFFI, P.; TAGLIETTI, M. V.; FALQUI, I.; BERTUZZI, F.; PIEMONTE, L.; SCOPI, L.; DI CARLO, V.; POZZA, G. (1997). Islet transplantation in IDDM patients. *Diabetologia* 40:225 – 231.
- SEIDL, R.; BIRNBACHER, R.; HAUSER, E.; BERNERT, G.; FREILINGER, M.; SCHÖBER, E. (1996). Brainstem auditory evoked potentials and visual evoked potentials in young patients with IDDM. *Diabetes Care* 19 (11): 1220 – 1224.

- SERRANO RIOS, M.; MOY, CS.; MARTIN SERRANO, R.; MINUESA ASENSIO, A.; TOMAS LABAT, M.; ZARADIETA ROMERO, G.; HERRERA, J.(1990). Incidence of type I (insulin-dependent) diabetes mellitus in subjects 0-14 years of age in the Comunidad of Madrid Spain. *Diabetologia* 33: 422-424.
- SHAPIRO, AMJ, ; LAKEY, JRT.; RYAN, EA.; et al. (2000). Islet transplantation in seven patients with type 1 diabetes mellitus using a glucocorticoid-free immunosuppressive regimen. *New England Journal of Medicine* 325: 1371-1372.
- SHU-PING LAN, RYAN, Ch.; ADAMS, K.M.; GRANT, I.; HEATON, R.K.; RAND, L.I.; JACOBSON, A. M.; NATHAN, D.M.; CLEARY P.A. (1994). A screening algorithm to identify clinically significant changes in neuropsychological functions in the diabetes control and complications trial. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology* 16 (2): 303 - 316.
- SHUN, Ch.; CHANG, Y.; WU, H.; HSIEH, S.; LIN, W.; LIN, Y.; TAI, T.; HSIEH, S. et al. (2004). Skin denervation in type 2 diabetes: correlations with diabetic duration and functional impairments. *Brain* 127 (7): 1593 – 1605.
- SHYMKO, RM.; DUMONT, E.; De MEYRS, P.; DUMONT, JE. (1999). Timing – dependence of insulin-receptor mitogenic versus metabolic signalling: a pausable model based on coincidence of hormone and effector binding. *Biochemiste Journal*. 339: 675 – 683.
- SIDENIUS, P.; JAKOBSEN, J. (1980). Reduced peripheral volume of lower motor and primary sensory neurons in early sperimental diabetes. *Diabetes* 29: 128 - 133.
- SILVERSTEIN, JH.; JOHNSON, S. (1994). Psychosocial challenge of diabetes and the development of a continuum of care. *Pediatric Annals* 23: 300 – 305.

- SIMA, A.A.; ZHANG, W.X.; CHERIAN, P.V.; CHAKRABARTI, S. (1992). Impaired visual evoked potential and primary axonopathy of the optic nerve in the diabetic BB/W-rat. *Diabetologia* 35: 602 - 607.
- SIMONDS, J.F. (1977). Psychiatric status of diabetic youths matched with a control group. *Diabetes* 26: 921 – 925.
- SIMONDS, J.; GOLDSTEIN, D.; WALKER, B.; RAWLINGS, S. (1981). The relationship between psychological factors and blood glucose regulation in insulin-dependent diabetic adolescents. *Diabetes Care* 4 (6): 610 – 615.
- SIMONE, E.A.; WEGMANN, D.R.; EISENBARTH, G.S. (1999). Immunologic “vaccination” for the prevention of autoimmune diabetes (Type 1 A). *Diabetes Care* 22 (2): B7 – B15.
- SKENAZY, J.A.; BIGLER, E. (1984). Neuropsychological findings in Diabetes Mellitus: *Journal of Clinical Psychology* 40 (1): 246 – 258.
- SKENAZY, J.A.; BIGLER, E.D. (1985). Psychological adjustment and neuropsychological performance in diabetic patients: *Journal of Clinical Psychology* 41 (3): 391 – 396.
- SLAGER, U.T. (1978). Diabetic myelopathy. *Archives of Pathology and Laboratory Medicine* 102:467 - 469.
- SLAWSON, P.F.; FLYNN; KOLLAR, (1963). Psychological factors associated with the onset of diabetes mellitus. *JAMA* 185: 166 – 170.
- SLOME, A.; LUCKHOFF, C.A. (1955). Psychotherapy in diabetes. *South African Medical Journal* 33: 478 – 479.
- SNOEK, F.J.; VAN DER VEER, N.; HEINE, R.J.; de HAAN E.H.F. (1998). No differences in attentional functioning between Type 1 diabetic patients with and without a history of severe hypoglycemia. *Diabetes Care* 21 (9): 1568 – 1569.

- SOININEN, H.; PURANEN, M.; HELKALA, E. L.; LAAKSO, M.; RIEKKINEN, P. (1992). Diabetes Mellitus and brain atrophy. A computed tomography study in an elderly population. *Neurobiology of Aging* 13: 717 – 721.
- SOKOL, S.; MOSKOWITZ, A.; SKARF, B.; EVANS, R.; MOLITCH, M.; DENIOR, B. (1985). Contrast sensitivity in diabetics with and without background retinopathy: *Archives of Ophthalmology* 103: 51 -54.
- SOMMERFIELD, A.; DEARY, I.; McAULY, V.; FRIER, B. (2003). Short-term, delayed, and working memory are impaired during hypoglycemia in individuals with type 1 diabetes. *Diabetes Care* 26 (2): 390 – 396.
- SOMMERFIELD, A.; DEARY, I.; FRIER, B. (2004). Acute hyperglycaemia alters mood state and impairs cognitive performance in people with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 27 (10): 2335 – 2340.
- SORIA, B. (2002). Investigación en células madre: mitos y realidad. Conferencia pronunciada en el colegio de periodistas de Barcelona. *Asociación catalana de Comunicación Científica, 2003*. Publicado por Rubes Editorial S:L.
- SPINNEY, L. (2004). Handedness develops in the womb. *New Scientist* 10:58.
- SPITZER, M. (2005). Aprendizaje. Neurociencia y la escuela de la vida. Barcelona. Ediciones Omega.
- STOLK, R.P.; BRETELER, M.M.; OTT, A.; POLS, H.A.P.; LAMBERTS, S. W.; GROBBEE, D.E.; HOFMAN, A. (1997). Insulin and cognitive function in an elderly population. The Rotterdam study. *Diabetes Care* 20 (5): 792 - 795.
- STOWING, S.; RASKIN, P. (1992). Glycemic control and diabetic complication. *Diabetes Care* 15: 126 – 1140.
- STRACHAN, M.; DEARY, I.; EWING, F.; FRIER, B. (1997). Is Type II diabetes associated with an increased risk of cognitive dysfunction? A critical review of published studies. *Diabetes Care* 20 (3): 438 – 445.

- STRACHAN, M.; DEARY, I.; EWING, F.; FERGUSON, S.; YOUNG, M.; FRIER, B. (2001). Acute hypoglycemia impairs the functioning of the central but not peripheral nervous system. *Physiology & Behavior* 72: 83 – 92.
- STRESS MANAGEMENT FOR CHRONIC DISEASE Edited by Michael L. Russell ED. Pergamon Press.
- STUSS, D.T.; SHALLICE, T.; ALEXANDER, M.P.; PICTON, T.W.(1995). A multidisciplinary approach to anterior attentional functions. *Annals New York Academic Scienc* 769: 191 – 211.
- SURWIT, R. S.; FEINGLOS, M.N.; SCOVERN, A.W. (1983). Diabetes and behavior. A paradigm for health psychology: *American Psychologist* 38 (3):255 - 262.
- TALLROTH, G.; RYDING, E.; AGARDH, CD.; (1992). Regional cerebral blood flow in normal man during insulin-induced hypoglycemia and in the recovery period following glucose infusion. *Metabolism* 41:717 – 721.
- THOMAS, P.K. (1982). Selective vulnerability of the centrifugal and centripetal axons of primary sensory neurons. *Muscle Nerve* 5: S117 - S121.
- THOMAS, M.; SHERWIN, R. S.; MURPHY, J.; KERR, D. (1997). Importance of cerebral blood flow to the recognition of and physiological responses to hypoglycemia. *Diabetes* 46: 829 – 833.
- TRIBL, G.; HOWORKA, K.; HEGER, G.; ANDERER, P.; THOMA, H.; ZEITHOFER, J. (1996). EEG topography during insulin-induced hypoglycemia in patients with insulin-dependent diabetes mellitus. *European Neurology* 36: 303 – 309.
- TRIEF, P.M.; MORIN, P.C.; IZQUIERDO, R.; TERESI, J.; STARREN, J.; SHEA, S.; WEINSTOCK, R.S. (2006). Marital quality and diabetes outcomes:The IDEAT el project. *Families systems &health* 24 (3): 318 – 331.

- TRICK, G.L.; BURDE, R.M.; GORDON, M.O.; KILO, C.; SANTIAGO, J.V. (1988). Retinocortical conduction time in diabetics with abnormal pattern reversal electroretinogram and visual evoked potentials: *Documenta Ophthalmologica* 70: 19 - 28.
- TSALIKIAN, E.; DANEMAN, D.; BECKER, D.J.; CRUMRINE, P.K.; DRASH, A.L. (1980). EEG changes during therapy of diabetic ketoacidosis in children. *Journal of chiquiatric* 96, 115 – 116.
- TSUJI, S.; SHIBASAKI, H.; KATO, M.; KUROIWA, Y.; SHIMA, F. (1984). Subcortical, thalamic and cortical somatosensory evoked potentials to median nerve stimulation: *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology* 59: 465 - 476.
- TURKOWITZ, G. (1977). The development of lateral differentiation in the human infant. In S.J. Dimond and D.A. Blizard eds. *Evolution and Lateralization of the Brain. Annals of the New York Academy of Science* 299: 213 – 221.
- ÜBERALL, MA.; RENNER, Chr; EDL, S.; PARZINGER, E.; WENZEL D. (1996). VEP and ERP abnormalities in children and adolescents with prepubertal onset of insulin-dependent diabetes mellitus. *Neuropediatrics* 27: 88 – 93.
- UCCIOLI, L.; PARISI, V.; MONTICONE, G.; PARISI, L.; DUROLA, L.; PERNINI, C.; NEUSCHULER, R.; BUCCI, M. G.; MENZNGER, G. (1995). Electrophysiological assessment of visual function in newly diagnosed IDDM patients. *Diabetologia* 38: 804 - 808.
- VALDES, M.; de FLORES, T. (1990). Psicobiología del estrés. Edit. Martinez Roca, Barcelona.
- VANDENBURSCHE, E. et all. (1986). Insulin antibodies before the administration of insulin in Type I Diabetes Mellitus. En Laron, Z. y Karp, M. (eds). *Future trends in juvenile diabetes*. Nueva York; Karger: 117 – 123.

- VARKONYI, T.; PETÓ, T.; DÉGI, R.; KERESZTES, K.; LENGYEL, C.; JANARY, M.; KEMPLER, P.; LONOVICS, J. (2002 a). Impairment of visual evoked potentials. An early central manifestation of diabetic neuropathy. *Diabetes Care* 25 (9):1661 – 1662.
- VÁRKONYI, T.; TOTH, F.; ROVÓ, L.; LENGYEL, C.; KISS, J.; KEMPLER, P.; LONOVICS, J. (2002 b). Impairment of the auditory brainstem function in diabetic neuropathy. *Diabetes Care* 25 (3): 631 – 632.
- VERROTTI, A.; LOBEFALO, L.; TROTTA, D.; DELLA LOGGIA, G.; CHIARELLI, F.; LUIGI, C.; MORGESE, G.; GALLENGA, P. (2000). Visual evoked potentials in young persons with newly diagnosed diabetes: a long-term follow-up. *Developmental Medicine and Child Neurology*.42: 240 - 244.
- VILA, G.; ROBERT, JJ.; MOUREN-SIMEONI, MC. (1994). Eating disorders and insulin dependent diabetes: a current issue. *Annals of Medicine Psychology* 152 (9): 577 – 588.
- VINER, R.; McGRATH, M.; TRUDINGER, P. (1996). Family stress and metabolic control in diabetes. *Archives of Disease Child* 74: 418 – 421.
- Von KRIEGSTEIN, E.; Von KRIEGSTEIN, K (2007) Inhaled insulin for diabetes mellitus. *The New England Journal of Medicine* May 17; 356 (20): 2106 – 2106.
- WAHREN, J.; EKBERG, K.; FERNQUIST-FORBES, E.; NOIR, S. (1999). Brain substrate utilisation during acute hypoglycaemia. *Diabetologia* 42: 812 - 818.
- WALLER, D.; CHIPMAN, JJ.; HARDY, BW.; HIGHTOWER, MS.; NORTH, AJ.; WILLIAMS, SB.; BABICK, AJ. (1986). Measuring diabetes-specific family support and its relation to metabolic control: A preliminary report. *Journal of American Academic Child Psychologist* 25: 415 – 418.
- WALTERS, C.A.; YU, S.L.; HAGEN, J.W.; KAIL, R. (1996). Short-term memory and strategy use in children with insulin-dependent diabetes mellitus. *Journal of Consulting and Clinical Psychology* 64: 1397 – 1405.

- WAYNE, E.A.; DEAN, H.J.; BOOTH, F.; TENENBEIN, M. (1990). Focal neurologic deficits associated with hypoglycaemia in children with diabetes. *Journal pediatric* 117: 575 – 577.
- WEBB, W.; MOHAN, G. (1981). Electrolyte and fluid imbalance neuropsychiatric manifestations. *Psychosomatics* 22: 199 – 206.
- WECHSLER, D. (1995). "WISC-R. Escala de inteligencia de Wechsler para niños revisada. Madrid. TEA.
- WEINGER, K.; JACOBSON, AH.; MUSEN, G.; LYOO, LK.; RYAN, C.; JIMERSON, DC.; BERSHAW, PF. (2008). The effects of Type 1 diabetes on cerebral white matter. *Diabetologia*.51 (3): 417 – 425.
- WELCH, G.; SMITH, R.B.W.; WALKEY, F.H. (1992). Styles of psychological adjustment in diabetes: a focus on key psychometric issues and the ATT39: *Journal of Clinical Psychology* 48 (5): 648 - 658.
- WESSELS, AM.; ROMBOUTS, SA.; REMIJINSE, PL.; BOOM, Y.; SCHELTENS, P.; BARKHOF, F.; HEINE, RJ.; SNOEK, FJ. (2007): Cognitive performance in type 1 diabetes patients is associated with cerebral white matter volume. *Diabetologia* Jun 2.
- WIDOM, B.; SIMONSON, DC. (1990). Glycemic control and neuropsychologic function during hypoglycemia in patients with insulin-dependent diabetes mellitus. *Annals of Internal Medicine* 112 (12): 904 – 912.
- WILHOITE, MB.; BENNERT, HW Jr.; POLOMAKI, GE.; ZAREMBA, MM.; HERMAN, WH.; WILLIAMS,Jr.; SPEAR, NH. (1993). The impact of preconception counseling on pregnancy outcomes. The experience of the maine pregnancy program. *Diabetes Care* 16: 450 – 455.
- WILLIAMSON, R.T. (1984). Changes in the posterior columns of the spinal cord in diabetes mellitus. *British Medicine Journal* 1: 398 - 404.

- WITELSON, S.F. (1977). Early hemisphere specialization and interhemispheric plasticity: An empirical and theoretical review. In S.J. Segalowitz, and E.A. Gruber, eds., *Language Development and Neurological Theory*. New York: Academic.
- WOLFSDORF, JI.; ANDRESON, BA.; PASQUARELLO, C. (1994). Treatment of child with diabetes. In Kahn CR. Weir, G. (eds). *Joslin's Diabetes Mellitus* 13th edn. Philadelphia: Lea and Febiger 430 – 451.
- WOLTERS, Ch. A.; YU S.L.; HAGEN, J.W.; KAIL, R. (1996). Short-Term memory and strategy use in children with insulin-dependent diabetes mellitus. *Journal of Consulting and Clinical Psychology* 64 (6): 1397 – 1405.
- WREDLING, R.; LEVANDER, S.; ADAMSON, U.; LINS, P.(1990). Permanent neuropsychological impairment after recurrent episodes of severe hypoglycaemia in man. *Diabetologia* 33: 152 – 157.
- WWW.FUNDACIONDIABETES.ORG.
- WYSOCKA-MINCEWICZ, M.; TRIPPENBACH-DULSKA, H.; EMERYK-SZAJEWSKA, B.; ZAKRZEWSKA-PNIEWSKA, B.; KOCHANIEK, K.; PANKOWSKA, E. (2007). Impact of hypoglycemic episodes on nerves conduction and auditory and visual evoked potentials in children with type 1 diabetes. *Endokrynol Diabetol Chor Przemiany Materii Wieku Rozw* 13 (1):17 – 22.
- WYSOCKI, T.; HUXTABLE, K.; LINSCHIED, TR.; WAYNE, W. (1989). Adjustment to diabetes mellitus in pre-schoolers and their mothers. *Diabetes Care* 12: 524 – 529.
- WYSOCKI, T.; HARRIS, M.; MAURAS, N.; FOX, L.; TAYLOR, A.; JACKSON, S.; WHITE, N. (2003). Absence of adverse effects of severe hypoglycemia on cognitive function in school-aged children with diabetes over 18 months. *Diabetes Care* 26 (4): 1100 – 1105.

- WYSOCKI, T.;XING, D.; FIALLO-SCHARER, R.; DOYLE, E.A: et al. (2005). Diabetes self-management profile for flexible insulin regimens. Cross-sectional and longitudinal analysis of psychometric properties in a pediatric sample. *Diabetes Care* 28 (8): 2034 – 2035.
- YALTKAYA, K.; BALKAN, S.; BAYSAL, A.J. (1988). Visual evoked potentials in diabetes mellitus ; *Acta Neurologica Scandinavica* 77: 239 - 241.
- YOOS, L. (1987). Chronic childhood illness: developmental issues. *Pediatric Nursing* 13: 25 – 28.
- YUSAKU NAKAMURA; MITSUO TAKAHASHI; MASATAKA KITAGUCHI; MISAOKO KAIDO; HIROYUKI IMAOKA; NORIOKONO.; SEICHIRO TORNI (1989). Clinical utility of somatosensory evoked potentials in diabetes mellitus: *Diabetes Research and Clinical Practice* 7 (1): 17 - 23.
- ZIEGLER, D.; MAYER, P.; MÜHLEN, H.; GRIES, FA. (1991). The natural history of somatosensory and autonomic nerve dysfunction in relation to glycaemic control during the first 5 years after diagnosis of Type 1 (insulin-dependent) diabetes mellitus. *Diabetologia* 34: 822 -829.
- ZIEGLER, D.; MÜHLEN, H.; DANNEHL, K.; GRIES, F. A. (1993). Tibial nerve somatosensory evoked potentials at various stages of peripheral neuropathy in insulin dependent diabetic patients. *Journal of Neurology Neurosurgery and Psychiatry* 56: 58 - 64.
- ZIEGLER, O.; GUERCI, B.; ALGAN, M.; LONCHAMP, P.; WEBER, M.; DROUIN, P. (1994). Improved visual evoked potential latencies in poorly controlled diabetic patients after short-term strict metabolic control. *Diabetes Care* 17 (10): 1141 - 1147.
- ZUMMIT, NN.; WARREN, RE.; DEARY, IJ.; FRIER, BM. (2008). Delayed recovery of cognitive function following hypoglycemia in adults with Type 1 diabetes. *Diabetes* 57: 732 – 736.

ZUPPINGER, K.; SCHMID, E.; SCHUTZ, B. (1979). Attitude of juvenile diabetics, his family and peers toward a dietetic regimen. *Pediatric Adolescent Endocrinology* 7:153 – 158.

XII CONGRESO INTERNACIONAL DE DIABETES, MADRID 1985. Manual del diabético. *Guía para diabéticos y educadores*. Edit. CEA. Madrid.

VII. ANEXO

ANEXO A

HIPÓTESIS 1 y 2

Las medias corregidas tras eliminar los efectos de la edad son las que se muestran en la tabla 34.

Tabla 34: MEDIAS CORREGIDAS DESPUÉS DE ELIMINAR EL EFECTO DE LA EDAD DEL WISC-R VERBAL DE LOS GRUPOS ESTUDIADOS

Variable dependiente	Grupo	N	Media
Información	No diabéticos	43	14,62(a)
	Diabéticos	42	13,79(a)
	Diabético precoz	16	13,62(a)
	Diabético tardío	26	13,90(a)
Semejanzas	No diabéticos	43	13,39(a)
	Diabéticos	42	13,57(a)
	Diabético precoz	16	13,50(a)
	Diabético tardío	26	13,62(a)
Aritmética	No diabéticos	43	11,71(a)
	Diabéticos	42	11,65(a)
	Diabético precoz	16	11,21(a)
	Diabético tardío	26	11,92(a)

(Continúa)

Tabla 34: MEDIAS CORREGIDAS DESPUÉS DE ELIMINAR EL EFECTO DE LA EDAD DEL WISC-R VERBAL DE LOS GRUPOS ESTUDIADOS (continuación)

Variable dependiente	Grupo	N	Media
Vocabulario	No diabéticos	43	31,23(a)
	Diabéticos	42	32,05(a)
	Diabético precoz	16	32,69(a)
	Diabético tardío	26	31,65(a)
Comprensión	No diabéticos	43	14,32(a)
	Diabéticos	42	15,50(a)
	Diabético precoz	16	15,41(a)
	Diabético tardío	26	15,56(a)

a Las covariables que aparecen en el modelo se evalúan en los siguiente valores: edad = 9,98.

En la tabla 35 se muestran las medias de los distintos grupos una vez corregidos los efectos de la edad del WISC-R manipulativo.

**Tabla 35: MEDIAS CORREGIDAS DESPUES DE ELIMINAR
LOS EFECTOS DE LA EDAD DEL WISC-R
MANIPULATIVO DE LOS GRUPOS ESTUDIADOS**

Variable dependiente	Grupo	N	Media
Figuras incompletas	No diabéticos	43	17,82(a)
	Diabéticos	42	17,63(a)
	Diabético precoz	16	17,78(a)
	Diabético tardío	26	17,54(a)
Historietas	No diabéticos	43	27,74(a)
	Diabéticos	42	26,95(a)
	Diabético precoz	16	26,87(a)
	Diabético tardío	26	27,00(a)
Cubos	No diabéticos	43	34,05(a)
	Diabéticos	42	29,30(a)
	Diabético precoz	16	26,66(a)
	Diabético tardío	26	30,92(a)
Rompecabezas	No diabéticos	43	22,35(a)
	Diabéticos	42	21,45(a)
	Diabético precoz	16	22,12(a)
	Diabético tardío	26	21,04(a)
Claves	No diabéticos	43	45,39(a)
	Diabéticos	26	45,05(a)
	Diabético precoz	42	45,02(a)
	Diabético tardío	16	45,07(a)

En la tabla 36 mostramos los estadísticos de grupo para la prueba de copia de una figura compleja de Rey en sus dos versiones, copia y memoria.

Tabla 36: ESTADÍSTICOS DE GRUPO PARA LA PRUEBA DE COPIA DE UNA FIGURA COMPLEJA DE REY DE LOS GRUPOS ESTUDIADOS

	Grupo	N	Media	Desviación Típica	t valor	Sig.
Rey copia	No diabético	19	27,76	6,69	1,99	0,56
	Diabéticos	10	32,50	4,62		
Rey memoria	No diabéticos	19	21,52	13,34	0,35	0,725
	Diabéticos	10	23,10	5,48		

En la prueba de copia del Test de copia de una figura compleja de Rey se ha obtenido un p valor = 0.06. Como es un valor menor de 0,05 no asumimos la igualdad de varianzas considerando que hay diferencias significativas entre los grupos.

En la prueba de memoria del Test de copia de una figura compleja de Rey el p valor = 0,12 por lo que se asume la igualdad de varianzas no existiendo diferencias significativas entre los grupos.

En la tabla 37 se reflejan los estadísticos de grupo del QNST y de las subescalas de dígitos y de laberintos de la escala de inteligencia de Wechsler para niños revisada (WISC-R).

Tabla 37: ESTADÍSTICOS DE GRUPO DE LA PRUEBA QNST Y DE LAS SUBESCALAS DE DÍGITOS Y LABERINTOS DEL WISC-R DE LOS GRUPOS ESTUDIADOS

		N	Media	Desviación Típica	t valor	Sig.
QNST	Diabéticos	10	12,30	1,16	1,11	0,28
	No diabéticos	19	11,88	0,86		
Dígitos	Diabéticos	10	13,40	6,13	1,50	0,15
	No diabéticos	19	10,99	2,71		
Laberintos	Diabéticos	10	23,40	5,32	0,25	0,81
	No diabéticos	19	22,94	4,33		

El test Neuropsicológico rápido (QNST) nos da un p valor = 0,65. Esta puntuación al ser mayor de 0,05 nos indica que no hay evidencia para rechazar la hipótesis de la igualdad de varianzas. Esto nos indica que entre los grupos estudiados no hay diferencias significativas en esta prueba.

En la prueba de dígitos de la subescala verbal del WISC-R se obtiene un p valor = 0,03. Al ser este menor de 0,05 no se asume la hipótesis de la igualdad de varianzas, lo que nos indica que no existen diferencias significativas entre los grupos en esta prueba.

La prueba de laberintos de la subescala manipulativa del WISC-R presenta un p valor = 0,38. Como es mayor a 0,05 se asume la hipótesis de la igualdad de varianzas. Esto nos indica que no hay diferencias significativas entre los grupos en esta prueba.

ANEXO B

HIPÓTESIS 3 Y 4

En la tabla 38 se reflejan los estadísticos descriptivos de los PEA de los grupos diabético-no diabético una vez corregido el efecto de la edad.

Tabla 38: ESTADÍSTICOS DESCRIPTIVOS DE LOS POTENCIALES EVOCADOS AUDITIVOS CORREGIDOS LOS EFECTOS DE LA EDAD DE LOS GRUPOS ESTUDIADOS

Variable dependiente	Grupo	N	Media
PEA latencia	No diabético	36	308,09(a)
	Diabético	33	296,90(a)
	Diabético precoz	12	294,44(a)
	Diabético tardío	21	298,41(a)
PEA amplitud	No diabético	36	3,42(a) (a)
	Diabético	21	4,68 (a) (a)
	Diabético precoz	33	5,79(a)
	Diabético tardío	12	3,99(a)

a Las covariables que aparecen en el modelo se evalúan en los siguiente valores: edad = 10,13.

Los estadísticos descriptivos de las latencias de los PEV del ojo izquierdo una vez corregidos los efectos de la edad se muestran en la tabla 39.

Tabla 39: ESTADÍSTICOS DESCRIPTIVOS DE LAS LATENCIAS UNA VEZ CORREGIDOS LOS EFECTOS DE LA EDAD DE LOS POTENCIALES EVOCADOS VISUALES DEL OJO IZQUIERDO DE LOS GRUPOS ESTUDIADOS

Variable dependiente	Grupo	N
PEV oi latencia O1	No diabéticos	42
	Diabéticos	41
	Diabético precoz	16
	Diabético tardío	25
PEV oi latencia Oz	No diabéticos	42
	Diabéticos	41
	Diabético precoz	16
	Diabético tardío	25
PEV oi latencia O2	No diabéticos	42
	Diabéticos	41
	Diabético precoz	16
	Diabético tardío	25

a Las covariables que aparecen en el modelo se evalúan en los siguientes valores: edad = 9,95

Una vez corregidos los efectos de la edad los estadísticos descriptivos observados se muestran en la tabla 40.

Tabla 40: ESTADÍSTICOS DESCRIPTIVOS DE LAS AMPLITUDES DE LOS POTENCIALES EVOCADOS VISUALES DEL OJO IZQUIERDO UNA VEZ CORREGIDOS LOS EFECTOS DE LA EDAD DE LOS GRUPOS ESTUDIADOS

Variable dependiente	Grupo	N	Media
PEV oi amplitud O1	No diabéticos	41	8,88 (a)
	Diabéticos	40	7,12
	Diabético precoz	15	7,33
	Diabético tardío	25	6,99
PEV oi amplitud Oz	No diabéticos	41	13,11 (a)
	Diabéticos	40	11,81
	Diabético precoz	15	12,93
	Diabético tardío	25	11,12
PEV oi amplitud O2	No diabéticos	41	9,66 (a)
	Diabéticos	40	8,82
	Diabético precoz	15	9,42
	Diabético tardío	25	8,45

a Las covariables que aparecen en el modelo se evalúan en los siguiente valores: edad = 10,00.

Los estadísticos descriptivos de las latencias de los PEV del ojo derecho una vez corregidos los efectos de la edad se muestran en la tabla 41.

Tabla 41: ESTADÍSTICOS DESCRIPTIVOS DE LAS LATENCIAS DE LOS POTENCIALES EVOCADOS VISUALES DEL OJO DERECHO UNA VEZ CORREGIDOS LOS EFECTOS DE LA EDAD PARA TODOS LOS GRUPOS

Variable dependiente	Grupo	N	Media
PEV od latencia O1	No diabéticos	42	113,61(a)
	Diabético	41	119,86(a)
	Diabético precoz	16	123,80(a)
	Diabético tardío	25	117,43(a)
PEV od latencia Oz	No diabéticos	42	111,39 (a)
	Diabéticos	41	113,68(a)
	Diabético precoz	16	113,07(a)
	Diabético tardío	25	114,05(a)
PEV od Latencia O2	No diabéticos	42	114,53(a)
	Diabéticos	41	116,98(a)
	Diabético precoz	16	119,41(a)
	Diabético tardío	25	115,48(a)

a Las covariables que aparecen en el modelo se evalúan en los siguientes valores: edad = 9,95

Los estadísticos descriptivos, una vez corregidos los efectos de la edad, se muestran en la tabla 42.

Tabla 42: ESTADÍSTICOS DESCRIPTIVOS DE LAS AMPLITUDES DE LOS POTENCIALES EVOCADOS VISUALES DEL OJO DERECHO UNA VEZ CORREGIDOS LOS EFECTOS DE LA EDAD DE LOS GRUPOS ESTUDIADOS

Variable dependiente	Grupo	N	Media
PEV od amplitud O1	No diabéticos	41	13,93(a)
	Diabéticos	41	6,89(a)
	Diabético precoz	16	8,27(a)
	Diabético tardío	25	6,04(a)
PEV od amplitud Oz	No diabéticos	41	12,55(a)
	Diabéticos	41	11,45(a)
	Diabético precoz	16	11,94(a)
	Diabético tardío	25	11,15(a)
PEV od amplitud O2	No diabéticos	41	20,36(a)
	Diabéticos	41	6,16 (a)
	Diabético precoz	16	14,71(a)
	Diabético tardío	25	0,90(a)

a Las covariables que aparecen en el modelo se evalúan en los siguientes valores: edad =9,91

ANEXO C

HIPÓTESIS 5

En la tabla 43 se muestran las estimaciones para las distintas variables de personalidad en todos los grupos estudiados.

Tabla 43: ESTIMACIONES PARA LAS DIFERENTES VARIABLES DE PERSONALIDAD DE LOS GRUPOS ESTUDIADOS

Variable dependiente	grupo	Media
Neuroticismo	No diabéticos	10,28(a)
	Diabético precoz	9,40(a)
	Diabético tardío	9,29(a)
Extroversión	No diabéticos	17,88(a)
	Diabético precoz	17,10(a)
	Diabético tardío	19,50(a)
Psicoticismo	No diabéticos	2,95(a)
	Diabético precoz	3,19(a)
	Diabético tardío	2,04(a)
Sociabilidad	No diabéticos	8,93(a)
	Diabético precoz	8,49(a)
	Diabético tardío	7,08(a)
Conducta antisocial	No diabéticos	18,57(a)
	Diabético precoz	17,71(a)
	Diabético tardío	17,74(a)

a: Las covariables que aparecen en el modelo se evalúan con un valor de edad = 9,98.

Una vez corregidos los efectos de la edad, los estadísticos descriptivos de los grupos estudiados se muestran en la tabla 44.

Tabla 44: ESTADÍSTICOS DESCRIPTIVOS DE LAS VARIABLES DE PERSONALIDAD UNA VEZ CORREGIDOS LOS EFECTOS DE LA EDAD PARA TODOS LOS GRUPOS

Prueba	Grupo	Media Corregida
Neuroticismo	No diabético	10,29
	Diabético	9,33
	Diabético precoz	9,40
	Diabético tardío	9,29
Extroversión	No diabético	17,89
	Diabético	18,93
	Diabético precoz	18,00
	Diabético tardío	19,50
Psicoticismo	No diabético	2,95
	Diabético	2,48
	Diabético precoz	3,19
	Diabético tardío	2,03
Sociabilidad	No diabético	8,93
	Diabético	7,62
	Diabético precoz	8,49
	Diabético tardío	7,07
Conducta Antisocial	No diabético	18,56
	Diabético	17,73
	Diabético precoz	17,71
	Diabético tardío	17,73

ANEXO D

HIPÓTESIS 6

En la tabla 45 aparecen reflejados los valores de los estadísticos descriptivos de las variables de lectoescritura después de eliminar los efectos de la edad para todos los grupos.

Tabla 45: ESTADISTICOS DESCRIPTIVOS DE LAS VARIABLES DE LECTURA Y ESCRITURA UNA VEZ CORREGIDOS LOS EFECTOS DE LA EDAD PARA TODOS LOS GRUPOS

Variable dependiente	Grupo	Media
Lectura fallos	No diabéticos	1,40(a)
	Diabéticos	1,67
	Diabético precoz	1,76(a)
	Diabético tardío	1,62(a)
Lectura comprensión	No diabéticos	7,89(a)
	Diabéticos	7,53
	Diabético precoz	6,82(a)
	Diabético tardío	7,96(a)
Escritura fallos	No diabéticos	2,78(a)
	Diabético	7,17(a)
	Diabético precoz	12,74
	Diabético tardío	16,17(a)
Escritura número de frases	No diabéticos	3,57(a)
	Diabéticos	3,62
	Diabético precoz	3,52(a)
	Diabético tardío	3,68(a)

a Las covariables que aparecen en el modelo se evalúan con el valor de edad = 10,12.

ANEXO E

HIPÓTESIS 7

Para la variable lateralidad usual se han analizado como univariante las relaciones con los distintos grupos estudiados. En las tablas expuestas a continuación se muestran estas relaciones.

Las estimaciones apreciadas en el CLU para los diferentes grupos aparecen en la tabla 46.

Tabla 46: ESTIMACIONES DEL CLU PARA LOS GRUPOS ESTUDIADOS

grupo	Media
No diabéticos	76,13(a)
Diabético precoz	63,61(a)
Diabético tardío	68,33(a)

Variable dependiente. Lateralidad usual

a Las covariables que aparecen en el modelo se evalúan en los siguientes valores edad = 9,98.

Para contrastar la hipótesis nula de que la varianza de la variable dependiente es igual a lo largo de todos los grupos se realizó el contraste de Levene sobre la igualdad de las varianzas. En la tabla 47 se muestran los resultados del contraste de Levene.

Tabla 47: CONTRASTE DE LEVENE SOBRE LA IGUALDAD DE LA VARIANZA ERROR

F	gl1	gl2	Significación
2,317	2	82	0,10

a Diseño: Intercept+edad+grupo

En la tabla 48 mostramos las pruebas de los efectos intersujetos del cuestionario de lateralidad usual.

Tabla 48: PRUEBAS DE LOS EFECTOS INTERSUJETOS DEL CLU

Fuente	Suma de cuadrados tipo III	Gl	Media cuadrática	F	Significación	Eta al cuadrado parcial	Parámetro de no centralidad	Potencia observada
Edad	1448,42	1	1448,42	0,99	0,32	0,01	0,99	0,16
Grupo	2174,64	2	1087,32	0,74	0,48	0,02	1,48	0,17
Error	119005,73	81	1469,21					
Total	556002,54	85						
Total corregida	122810,16	84						

a Calculado con $\alpha = 0.05$

b R cuadrado = 0,03 (R cuadrado corregida = -0,005)

En los resultados del contraste de Helmert que compara tanto el grupo de comparación con el grupo diabético como ambos grupos diabéticos (precoz y tardío) no se obtuvieron resultados estadísticamente significativos en la prueba de lateralidad usual.

En las tablas que presentamos a continuación (tablas 50 a 60) se muestran las correlaciones de la variable lateralidad usual con el resto de las variables estudiadas para todos los grupos investigados.

Tabla 49: CORRELACIONES CLU – EPQ- J

		Lateralidad usual
Neuroticismo	Correlación de Pearson	-0,006
	Sig. (bilateral)	0,95
	N	85
Extroversión	Correlación de Pearson	0,05
	Sig. (bilateral)	0,62
	N	85
Psicoticismo	Correlación de Pearson	-0,36
	Sig. (bilateral)	0,001
	N	85
Sociabilidad	Correlación de Pearson	-0,06
	Sig. (bilateral)	0,61
	N	85
Conducta antisocial	Correlación de Pearson	-0,17
	Sig. (bilateral)	0,11
	N	85

Tabla 50: CORRELACIONES CLU - TALE

		Lateralidad usual
Lectura fallos	Correlación de Pearson	-0,06
	Sig. (bilateral)	0,57
	N	85
Lectura comprensión	Correlación de Pearson	-0,17
	Sig. (bilateral)	0,12
	N	83
Escritura fallos	Correlación de Pearson	-0,20
	Sig. (bilateral)	0,070
	N	83
Escritura número de frases	Correlación de Pearson	0,05
	Sig. (bilateral)	0,66
	N	83

Tabla 51: CORRELACIONES CLU – FIGURA COMPLEJA DE REY

		Lateralidad usual
Rey copia	Correlación de Pearson	0,01
	Sig. (bilateral)	0,95
	N	29
Rey memoria	Correlación de Pearson	0,27
	Sig. (bilateral)	0,16
	N	29

Tabla 52: CORRELACIONES CLU - QNST

		Lateralidad usual
QNST	Correlación de Pearson	0,24
	Sig. (bilateral)	0,20
	N	29

Tabla 53: CORRELACIONES CLU – WISC-R (ESCALA VERBAL)

		Lateralidad usual
Información	Correlación de Pearson	0,12
	Sig. (bilateral)	0,28
	N	85
Semejanzas	Correlación de Pearson	0,08
	Sig. (bilateral)	0,45
	N	85
Aritmética	Correlación de Pearson	0,08
	Sig. (bilateral)	0,45
	N	85
Vocabulario	Correlación de Pearson	-0,005
	Sig. (bilateral)	0,96
	N	85
Comprensión	Correlación de Pearson	0,05
	Sig. (bilateral)	0,66
	N	85
Dígitos	Correlación de Pearson	0,15
	Sig. (bilateral)	0,45
	N	29

Tabla 54: CORRELACIONES CLU – WISC-R (ESCALA MANIPULATIVA)

		Lateralidad usual
Figuras incompletas	Correlación de Pearson	0,05
	Sig. (bilateral)	0,63
	N	85
Historietas	Correlación de Pearson	0,02
	Sig. (bilateral)	0,86
	N	85
Cubos	Correlación de Pearson	0,15
	Sig. (bilateral)	0,18
	N	85
Rompecabezas	Correlación de Pearson	0,21
	Sig. (bilateral)	0,06
	N	85
Claves	Correlación de Pearson	0,10
	Sig. (bilateral)	0,37
	N	85
Laberintos	Correlación de Pearson	-0,29
	Sig. (bilateral)	0,12
	N	29

Tabla 55: CORRELACIONES CLU – POTENCIALES EVOCADOS AUDITIVOS

		Lateralidad usual
PEA latencia	Correlación de Pearson	0,29(*)
	Sig. (bilateral)	0,02
	N	69
PEA amplitud	Correlación de Pearson	-0,02
	Sig. (bilateral)	0,85
	N	69

Tabla 56: CORRELACIONES CLU – LATENCIAS DE LOS POTENCIALES EVOCADOS VISUALES DEL OJO IZQUIERDO

		Lateralidad usual
PEV oi latencia O1	Correlación de Pearson	-0,16
	Sig. (bilateral)	0,15
	N	84
PEV oi latencia Oz	Correlación de Pearson	0,001
	Sig. (bilateral)	0,99
	N	84
PEV oi latencia O2	Correlación de Pearson	0,003
	Sig. (bilateral)	0,98
	N	83

Tabla 57: CORRELACIONES CLU –AMPLITUDES DE LOS POTENCIALES EVOCADOS VISUALES DEL OJO IZQUIERDO

		Lateralidad usual
PEV oi amplitud O1	Correlación de Pearson	-0,10
	Sig. (bilateral)	0,39
	N	83
PEV oi amplitud Oz	Correlación de Pearson	-0,12
	Sig. (bilateral)	0,28
	N	84
PEV oi amplitud O2	Correlación de Pearson	-0,05
	Sig. (bilateral)	0,68
	N	82

Tabla 58 CORRELACIONES CLU – LATENCIAS DE LOS POTENCIALES EVOCADOS VISUALES DEL OJO DERECHO

		Lateralidad usual
PEV od latencia O1	Correlación de Pearson	-0,08
	Sig. (bilateral)	0,47
	N	84
PEV od latencia Oz	Correlación de Pearson	-0,06
	Sig. (bilateral)	0,56
	N	84
PEV od Latencia O2	Correlación de Pearson	-0,16
	Sig. (bilateral)	0,15
	N	83

Tabla 59: CORRELACIONES CLU –AMPLITUDES DE LOS POTENCIALES EVOCADOS VISUALES DEL OJO DERECHO

		Lateralidad usual
PEV od amplitud O1	Correlación de Pearson	0,06
	Sig. (bilateral)	0,56
	N	83
PEV od amplitud Oz	Correlación de Pearson	-0,15
	Sig. (bilateral)	0,16
	N	84
PEV od amplitud O2	Correlación de Pearson	0,08
	Sig. (bilateral)	0,46
	N	83

ANEXO F

CUESTIONARIOS

CUESTIONARIO A LOS PADRES

CUESTIONARIO PARA LOS PADRES

- Filiación

- Problemas de escolaridad

- Problemas conductuales

- Control de esfínteres (enuresis)

- Antecedentes personales de diabetes

- Problemas en el embarazo y/o en el parto

- Desarrollo psicomotor

- Años de evolución de la diabetes

- Historia de hipoglucemias severas

- Padecimiento o no de estado de coma

- Nivel de control actual de la diabetes

CUESTIONARIO DE EVALUACIÓN CLÍNICA A LOS PADRES

Nombres y Apellidos.....

Edad (años y meses).....

Fecha de nacimiento.....

Grupo: C E

Fecha.....

1) ¿A que edad comenzó su hijo la escolarización?

2) ¿Ha cambiado su hijo de colegio alguna vez?

Si

No

3) ¿A qué tipo de colegio ha asistido o asiste su hijo?

- Público
- Privado

4) ¿Presentó o presenta su hijo algún tipo de dificultad en su escolarización?

- Si
- No

5) Si ha tenido o tiene dificultades en la escolarización especifique cuales son.

6) Marque en la escala siguiente el nivel de adaptación al colegio que cree que tiene su hijo.

Muy Deficiente	Insuficiente	Normal	Satisfactorio	Muy Satisfactorio
1	2	3	4	5

7) Si piensa que su adaptación es deficiente o muy deficiente ¿Cuáles pueden ser los motivos por los que no está bien adaptado?

8) ¿Qué curso está realizando su hijo actualmente?

9) ¿Ha repetido su hijo algún curso escolar?

- Si
- No

10) ¿Cuántos cursos ha repetido y cuales han sido estos?

11) ¿Cuál fue el motivo por el que tuvo que repetir?

12) ¿Ha tenido su hijo algún problema de aprendizaje en el colegio?

- Si
- No

13) ¿Qué tipo de problemas han sido?

14) Sufre su hijo

- Dislexia (dificultad al leer)
 - Si
 - No
- Disgrafía (dificultad al escribir)
 - Si
 - No
- Discalculia (dificultad con las matemáticas)
 - Si
 - No
- Dislalia (dificultad al hablar)
 - Si
 - No
- Otros
 - . Problemas de atención
 - . Problemas de conducta
 - . Hiperactividad
 - . Otros (señálelos)

15) ¿Existe algún diabético en su familia?

- Si
- No

16) Entre los familiares ya fallecidos ¿hubo algún caso de diabetes?

- Si
- No

17) ¿Quiénes son?

18) ¿Algún miembro de su familia ha padecido enuresis?

- Si
- No
- ¿Quién?

19) ¿Se ha orinado su hijo en la cama?

- Si
- No
- ¿Hasta que edad?

20) ¿Cómo fue el embarazo de su hijo?

- Eutócico (normal)
- Distócico (con algún tipo de problema)

21) Si el parto fue distócico, indique el tipo de problema:

- Fórceps
- Ventosas
- Incompatibilidad rH
- Cesárea
- Otros (indique cual)

22) ¿A que edad aproximadamente empezó su hijo a:

- Sujetar la cabeza
- Mantenerse sentado
- Gatear
- Andar

23) ¿A qué edad aproximadamente pronunció su hijo:

- Su primera palabra
- Su primera frase

24) ¿Qué enfermedades ha padecido su hijo?

- Las propias de la infancia
 - Sarampión
 - Varicela
 - Rubéola
 - Paperas
- Enfermedades del sistema inmune
 - Asma
 - Alergias (especifique a que)
 - Rinitis
- Otras enfermedades (indique cuales)

25) ¿Ha estado su hijo hospitalizado alguna vez?

- Si
- No
- ¿Cuántas veces?

26) ¿Cuál fue el motivo del ingreso?

27) ¿Cuánto tiempo estuvo ingresado?

28) ¿Es su hijo zurdo?

- Si
- No
- Zurdo contrariado

29) Si su hijo padece alguna de las siguientes alteraciones indique la que sea:

- Terrores nocturnos
- Bruxismo (castañetear los dientes)
- Sonambulismo
- Insomnio
- Hipersomnio
- Dolores de cabeza
- Vómitos frecuentes
- Mareos de repetición
- Si hay alguna otra alteración especificarla

30) Valore en la siguiente escala el grado de adaptación de la conducta de su hijo (agresividad, timidez, rasgos depresivos, hiperactividad, problemas de adaptación familiar)

Sin Problema					Muy Conflictiva
<hr/>					
1	2	3	4	5	

31) Señale que problemas presenta

SOLO PARA DIABÉTICOS

Conteste a las siguientes preguntas solamente si su hijo es diabético

32) ¿A que edad se le diagnóstico a su hijo la diabetes?

33) ¿Ha estado su hijo alguna vez en estado de coma?

34) ¿Cuánto tiempo estuvo en esta situación?

35) ¿Cuál fue el motivo de ese estado de coma?

- Hipoglucemia
- Hiperglucemia
- Otros (indique el motivo)

36) La diabetes de su hijo está actualmente

- Bien controlada
- Aceptablemente controlada
- Mal dcontrolada

37) ¿Ha padecido su hijo algún episodio de hipoglucemia?

- Si
- No
- ¿Cuántos?

38) ¿Han sido severas estas hipoglucemias?

- Si
- No

39) ¿Llego su hijo a perder el conocimiento a causa de una hipoglucemia?

- Si
- No
- ¿Cuántas veces?

40) Señale el nivel de adaptación del niño a la diabetes

Muy Positiva	Positiva	Normal	Negativa	Muy Negativa
1	2	3	4	5

MUCHAS GRACIAS POR SU COLABORCIÓN

CUESTIONARIO DE LATERALIDAD USUAL (Portellano, 1991) *

Nombre y Apellidos:.....

Familiares zurdos (indicar quienes son):.....

Familiares zurdos contrariados:.....

A continuación le voy a preguntar una serie de cuestiones sobre la mano, el ojo y el pie que utiliza con mayor frecuencia en una serie de actividades teniendo en cuenta las siguientes instrucciones.

D = Cuando siempre utilice la mano, el ojo o el pie derecho.

D/I = Si utiliza indistintamente cualquiera de los dos.

I = Cuando siempre utilice la mano, el ojo, o el pie izquierdo.

RENDODEE CON UN CÍRCULO

Escribir	D	D/I	I
Cortar con tijeras	D	D/I	I
Cepillarse los dientes	D	D/I	I
Peinarse	D	D/I	I
Jugar al tenis	D	D/I	I
Encender una cerilla	D	D/I	I
Lanzar una pelota	D	D/I	I
Clavar un martillo	D	D/I	I
Enhebrar una aguja	D	D/I	I
Usar un destornillador	D	D/I	I
Repartir cartas	D	D/I	I
Dar un puñetazo	D	D/I	I
Enroscar una tuerca	D	D/I	I
<hr/>			
Mirar por una cerradura	D	D/I	I
Mirar por un calidoscopio	D	D/I	I
Apuntar con un arma	D	D/I	I
Guiñar un ojo	D	D/I	I
<hr/>			
Dar una patada a un balón	D	D/I	I
Andar a la pata coja	D	D/I	I
Dar un pisotón	D	D/I	I
Lanzar un penalti	D	D/I	I

*Reproducción con permiso del autor

ANEXO F

GRÁFICOS

PANTALLA EN EL ORDENADOR PARA REGISTRAR LOS PEV

