

# Un programa de ejercicio de 20 semanas mejora marcadores de estatus cognitivo, inflamatorios y metabólicos en pacientes diabéticos tipo 2

Raúl Pisabarro\*, Mauricio Gutiérrez†, Pablo Orellano‡, Ana Charamelo§, Natalia Llado¶, Ana Kamaid\*\*\*, Andrea Mattiozzi††, Milton Mazza‡‡

## Resumen

La diabetes mellitus tipo 2 es debida a la insulino-resistencia en el 90% de los casos y es determinante de riesgo para demencia vascular y enfermedad de Alzheimer. La inflamación, sistémica y crónica, de bajo grado de intensidad determina pérdida de sensibilidad a la insulina en el cerebro y deterioro cognitivo. El objetivo de este trabajo fue evaluar el impacto de un programa de ejercicio de 20 semanas sobre el estatus cognitivo (incluyendo calidad de vida) e inflamatorio en una muestra de diabéticos mellitus tipo 2 cuyo diagnóstico es menor o igual a diez años, asistidos por nuestro Sistema Nacional Integrado de Salud (SNIS).

**Método:** el estudio fue clínico, abierto, randomizado y controlado con pacientes en nivel primario de atención. De los 168 pacientes diabéticos tipo 2 reclutados, 41 cumplieron con los criterios de inclusión. La muestra fue dividida en dos grupos homogéneos. A ambos grupos se les aplicó una batería de tests cognitivos y extracciones de sangre para medir marcadores inflamatorios y metabólicos antes y después del programa de ejercicio.

**Resultados:** en el grupo de intervención, la mejoría cognitiva y calidad de vida estuvieron relacionadas al descenso significativo de los marcadores de inflamación IL-6 y ferritina, así como de marcadores metabólicos. En contraste, el grupo control no mostró ninguna mejoría.

**Conclusiones:** una aplicación precoz y periódica del programa de 20 semanas de ejercicio controlado u otro similar en el tratamiento de los diabéticos mellitus tipo 2 asistidos por nuestro SNIS puede contribuir en la prevención del deterioro cognitivo y la enfermedad de Alzheimer.

**Palabras clave:** Diabetes mellitus tipo 2  
Calidad de vida  
Ejercicio

**Key words:** Type 2 diabetes mellitus  
Quality of life  
Exercise

\* Profesor de Endocrinología y Metabolismo, Facultad de Medicina, Universidad de la República, Uruguay.

† Colaborador calificado de la Cátedra de Endocrinología, Facultad de Medicina, Universidad de la República, Uruguay.

‡ Profesor Adjunto de Endocrinología y Metabolismo, Facultad de Medicina, Universidad de la República, Uruguay.

§ Asistente de Gerontología, Facultad de Medicina, Universidad de la República, Uruguay.

¶ Profesor Adjunto de Gerontología, Facultad de Medicina, Universidad de la República, Uruguay.

\*\* Profesor Agregado de Gerontología, Facultad de Medicina, Universidad de la República, Uruguay.

†† Asistente Medicina del Deporte, Facultad de Medicina, Universidad de la República, Uruguay.

‡‡ Profesor Adjunto Medicina del Deporte, Universidad de la República, Facultad de Medicina, Uruguay.

Los autores declaran no tener conflicto de intereses.

Correspondencia: Dr. Raúl Pisabarro. Correo electrónico: rapisa123@gmail.com

Recibido: 15/5/18

Aprobado: 20/6/18

## Introducción

Las pandemias metabólicas del siglo XXI, como la diabetes mellitus tipo 2 (DT2) y la obesidad, siguen aumentando dramáticamente en el mundo occidental. Se estima que la incidencia mundial de DT2 asciende a 382 millones de casos, y se predice que la DT2 alcanzará a 600 millones de personas en el año 2035<sup>(1)</sup>. Se estima que 35 millones de personas a lo largo del mundo sufren enfermedad de Alzheimer (EA) en este momento y que este número se duplicará en pocas décadas<sup>(2)</sup>. En Uruguay, la Asociación Uruguaya de Alzheimer y Similares (AUDAS) estima que existen 50.000 uruguayos con EA<sup>(3)</sup>.

La DT2 es causada por la insulino-resistencia (IR) en el 90% de los casos. La DT2 es considerada un importante factor de riesgo para demencia vascular y EA después de los estudios epidemiológicos de Rotterdam<sup>(3,4)</sup>. Existe una sumatoria del daño vascular e inflamatorio en el cerebro del paciente diabético. Ambos afectan el estatus cognitivo<sup>(5,6)</sup>.

La DT2 es considerada una enfermedad inflamatoria crónica y sistémica de bajo grado de intensidad (EICSBI) que promueve otras afecciones inflamatorias como enfermedad cardiovascular, cáncer y demencia<sup>(8)</sup>. Existe evidencia de que la EICSBI aumenta la inflamación cerebral<sup>(9)</sup>. Defectos en el receptor de insulina, alterado por la EICSBI, determina insuficiencia energética para las neuronas así como mayor vulnerabilidad a la oxidación, otros insultos metabólicos y dificultad en la plasticidad sináptica<sup>(10)</sup>. Un importante estudio realizado por Konrad Talbot analizó muestras *postmortem* de tejido cerebral de pacientes no diabéticos con EA. Este investigador demostró por primera vez resistencia a la insulina en el cerebro asociada a la desregulación de IRS-1 e IGFs-. Estos datos destacan la importancia de la IR en la etiología de la EA<sup>(11)</sup>. Es bien sabido que marcadores de EICSBI están relacionados con IR en obesidad y DT2<sup>(12,13)</sup>.

### Ejercicio y cerebro

Está bien demostrado que la actividad física mejora el nivel cognitivo y puede retrasar la pérdida de memoria vinculada a la edad en humanos y roedores<sup>(14-17)</sup>. El ejercicio regular es un pilar terapéutico en la DT2, dado que mejora la IR y el nivel de glucosa<sup>(18)</sup>. Una revisión sistemática sobre los efectos del ejercicio sobre el nivel cognitivo en individuos mayores de 55 años demostró mejoría en la atención auditiva y la velocidad de procesamiento cognitivo<sup>(19)</sup>. Se piensa que la mejoría cognitiva y metabólica del ejercicio está vinculada a la mejoría del EICSBI, el cual puede menoscabar el señalamiento de IGF-1 e insulina en sus respectivos receptores, tanto a nivel sistémico como dentro del cerebro<sup>(20)</sup>. El hallazgo de citoquinas y mioquinas antiinflamatorias, emitidas

por la contracción muscular durante el ejercicio, ha dado más luz a la comprensión del efecto beneficioso del ejercicio regular en la salud general<sup>(21)</sup>. El mecanismo exacto del efecto terapéutico del ejercicio en la mejoría cognitiva permanece desconocido. La evidencia actual posiciona al ejercicio regular y moderado como una de las mejores armas para combatir la declinación cognitiva y la EA, probablemente por el control de la EICSBI, y el incremento de la insulino sensibilidad en el cerebro, promoviendo, además, la neurogénesis y la sinaptogénesis<sup>(22)</sup>.

Al igual que el ejercicio, la nutrición afecta la función cerebral. Se ha demostrado que la dieta mediterránea mejora el estado cognitivo<sup>(23)</sup>. Se analizó la relación entre una dieta pro inflamatoria, v. g., “dieta occidental”, y enfermedad cardiovascular y metabólica con resultados muy significativos<sup>(24)</sup>. Varios estudios han subrayado la relación entre los ácidos grasos saturados de la dieta con enfermedades inflamatorias como DT2, obesidad, enfermedad cardiovascular y dislipemias<sup>(25)</sup>.

La mayoría de los estudios cognitivos en DT2 han sido realizados en pacientes con DT2 de largo tiempo de evolución y fueron todos estudios de cohorte. La prevención del declive cognitivo debe iniciarse precozmente luego del diagnóstico de DT2<sup>(26)</sup>.

### Objetivos del estudio

El principal objetivo del estudio fue explorar el impacto de un programa de 20 semanas de ejercicio controlado (PVSEC) sobre el estatus cognitivo, calidad de vida y marcadores de inflamación en una muestra de pacientes DT2 de relativo reciente diagnóstico (= 10 años), asistidos por nuestro Sistema Nacional Integrado de Salud (SNIS). El segundo objetivo fue evaluar los efectos del PVSEC sobre el riesgo metabólico y cardiovascular de la muestra. El estudio fue aprobado por el Comité de Ética del Hospital de Clínicas, Hospital Universitario del Uruguay.

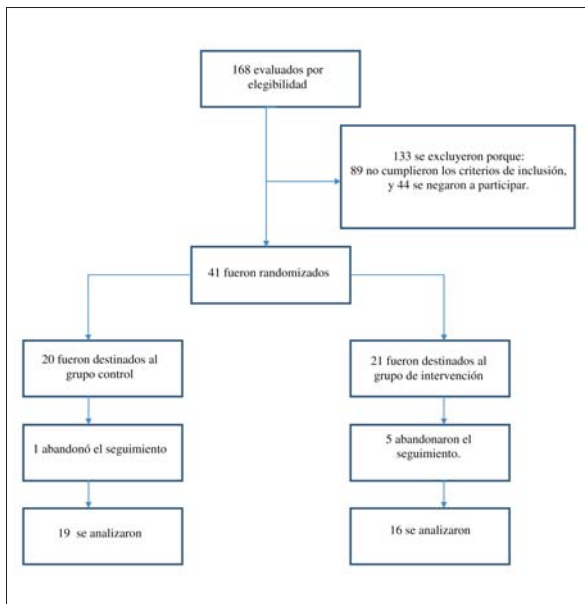
### Método

#### Diseño del trabajo y pacientes

Se realizó un ensayo clínico, abierto, randomizado y controlado, en acuerdo con los protocolos CONSORT<sup>(27)</sup>, de 20 semanas de ejercicio programado y controlado en pacientes asistidos en el primer nivel atención.

En la figura 1 se ve el flujo del diagrama de randomización.

Se reclutaron 168 pacientes DT2 del SNIS de Uruguay bajo la evaluación de uno de los endocrinólogos, miembro del grupo de investigadores del estudio; 41 cumplieron con los criterios de inclusión. Véase criterios de inclusión / exclusión (tabla 1).



**Figura 1.** Diagrama de flujo del progreso a través de las fases de un ensayo paralelo y randomizado en dos grupos.

Todos los participantes fueron informados sobre las características del estudio y firmaron su consentimiento. El estudio fue aprobado por el Comité de Ética del Hospital de Clínicas, Hospital Universitario del Uruguay.

Todos los pacientes llenaron un cuestionario sobre edad, sexo, nivel educativo según la Clasificación Internacional Normalizada de la Educación (UNESCO)

2011<sup>(28)</sup> y el nivel económico, según el último censo uruguayo<sup>(29)</sup>. Se registró el nivel de actividad física en los 14 días previos, según las recomendaciones de la CDC y el Colegio Americano de Medicina del Deporte<sup>(30)</sup>, y otros ítems que se detallan en la tabla 2.

Todos los participantes fueron asignados al grupo de intervención o grupo de control por técnica de muestreo simple. La asignación aleatoria fue realizada por el coordinador del proyecto, que no tuvo contacto con los pacientes o sus datos, utilizando la función RANDOM del software Microsoft Excel.

El análisis se realizó según intención de tratar.

### Evaluación

Todos los pacientes seleccionados eran sedentarios, según las recomendaciones de la CDC y del Colegio Americano de Medicina del Deporte.

Se realizaron mediciones antropométricas, peso, altura, índice de masa corporal (IMC) y cintura abdominal.

Se realizó una evaluación metabólica con hemoglobina A1c (HbA1c), (medida por inhibición de aglutinación de látex equipamiento DCA 2000 Bayer-Siemens); el colesterol total, lipoproteínas de alta densidad, triglicéridos y la sideremia fueron realizados por métodos convencionales.

Los marcadores inflamatorios medidos fueron la proteína C-reactiva, por Inmunturbimetric Cobas equipo C 311; la interleukina 6, por Electroquimioluminiscencia Cobas Equipo E 411 Roche; el fibrinógeno, por

**Tabla 1.** Criterios de inclusión / exclusión

Criterios de inclusión	
DT2 edad ≥55-≤70 años	≤10 años del diagnóstico de diabetes
Tratamiento farmacológico oral	IMC ≥30 kg/m <sup>2</sup>
Sedentarios	
Criterios de exclusión	
Tabaquismo	Alcoholismo
Uso de psicotrópicos	Patología psiquiátrica mayor
Tratamiento con insulina	Betabloqueantes
Moderada-severa retinopatía diabética (desde estadio 2)	Neuropatía diabética severa (neuropatía crónica sensorimotora, NDP). Hemocromatosis
Pie diabético o otras injurias de difícil sanación	Patología cardiovascular que contraindique el ejercicio: insuficiencia cardíaca grado II-III, evento cardíaco en los últimos seis meses, enfermedad arterial obstructiva de miembros inferiores
Moderada-severa enfermedad renal (desde estadio 2)	

**Tabla 2.** Comparación de variables demográficas, antropométricas, metabólicas e inflamatorias al comienzo del estudio en ambos grupos.

VARIABLES	Grupo control $\pm$ SD n=19	Grupo de intervención $\pm$ SD n=16	P
Hombres (%)	36,84	37,50	0,968
Mujeres (%)	63,16	62,50	0,968
Educación primaria (%)	52,63	56,25	0,830
Educación secundaria (%)	47,36	43,75	0,830
Edad (años)	62,68 $\pm$ 7,09	64,06 $\pm$ 5,45	0,530
IMC (kg/m <sup>2</sup> )	31,07 $\pm$ 3,08	32,68 $\pm$ 1,84	0,301
Cintura hombres (cm)	118,00 $\pm$ 7,28	116,50 $\pm$ 3,56	0,744
Cintura mujeres (cm)	108,00 $\pm$ 9,04	105,50 $\pm$ 8,07	0,470
HbA1c (%)	6,98 $\pm$ 1,13	7,21 $\pm$ 1,30	0,574
Colesterol total (mg/dl)	192,00 $\pm$ 35,36	195,00 $\pm$ 43,64	0,510
HDL hombres (mg/dl)	37,00 $\pm$ 3,44	36,50 $\pm$ 5,68	0,575
HDL mujeres (mg/dl)	46,50 $\pm$ 9,49	50,50 $\pm$ 4,03	0,099
Triglicéridos (mg/dl)	167,00 $\pm$ 59,67	154,50 $\pm$ 51,57	0,831
PCR (mg/L)	2,50 $\pm$ 3,27	2,15 $\pm$ 2,74	0,476
IL 6 (pg/ml)	3,04 $\pm$ 1,62	3,39 $\pm$ 3,31	0,619
Fibrinógeno (mg/dl)	325,00 $\pm$ 79,92	343,50 $\pm$ 46,42	0,085
Ferritina (ng/ml)	342,00 $\pm$ 240,62	334,00 $\pm$ 334,38	0,422
Sideremia (ug/dl)	119,67 $\pm$ 4,58	127,33 $\pm$ 2,08	0,110

Clauss equipo ACL 200 IZAZA, y la ferritina, por Electroquimioluminiscencia Cobas Equipo E 411 Roche.

Luego de un reposo de 10 minutos en posición supina, se midió la presión sanguínea sistólica y diastólica en el brazo derecho con un estetoscopio estándar y un tensiómetro anaeroide dial. Todos los individuos fueron evaluados por un cardiólogo del SNIS.

Todas las medidas antropométricas del estado metabólico, marcadores inflamatorios y del estatus cognitivo, psicológico y de calidad de vida se realizaron antes y después de la finalización del estudio. Para el tamizaje de depresión se utilizó la versión española del test de depresión geriátrica de Yesavage<sup>(31)</sup>, considerando el punto de corte en 5. La evaluación de la calidad de vida se realizó usando el cuestionario WHOQOL-BREF<sup>(32)</sup>. La valoración cognitiva se realizó con la versión validada al español del examen cognitivo de Adenbrooke (ACE), considerando un punto de corte de 86 para niveles de

educación media y alta y de 68 para un nivel de educación baja<sup>(33)</sup>.

#### Programa de 20 semanas de ejercicio controlado

Antes y después del PVSEC fue evaluada la capacidad aeróbica de los sujetos por un médico deportólogo mediante la prueba de Rockport<sup>(34)</sup>.

El grupo de intervención cumplió con un programa de 20 semanas de ejercicio. Se siguieron las recomendaciones del CDC y del Colegio Americano de Medicina del Deporte.

En el primer mes caminaron 45 minutos seis días por semana, con una intensidad moderada, y los 2 minutos finales (es decir, a partir de los 43 minutos) con intensidad energética. El segundo mes se incrementó a 4 minutos de intensidad energética, el tercer mes a 6 minutos, el cuarto a 8 minutos y el quinto mes (20 semanas) a 10 minutos.

**Tabla 3.** Comparación de variables metabólicas e inflamatorias en el grupo de intervención.

Variable	Inicial	Final	P
IMC (kg/m <sup>2</sup> )	32,68 ± 1,84	31,38 ± 3,24	0,045*
HbA1c (%)	7,21 ± 1,30	6,67 ± 0,95	0,035*
Colesterol total (mg/dl)	195,00 ± 43,64	170,00 ± 24,94	0,001*
HDL hombres (mg/dl)	36,50 ± 5,68	41,00 ± 4,32	0,016*
HDL mujeres (mg/dl)	50,50 ± 4,03	56,00 ± 7,34	0,002*
Triglicéridos(mg/dl)	154,50 ± 51,57	121,00 ± 32,16	0,015*
PCR (mg/L)	2,15 ± 2,74	1,90 ± 3,01	0,572
IL 6 (pg/ml)	3,39 ± 3,31	2,90 ± 0,95	0,044*
Fibrinógeno (mg/dl)	343,50 ± 46,42	356,00 ± 28,37	0,163
Ferritina (ng/ml)	334,00 ± 334,38	303,00 ± 307,41	0,015*

\* Diferencias significativas.

Una enfermera caminó con los pacientes y controló la presión arterial, el pulso y los valores de glicemia con tirilla reactiva al principio y al final del ejercicio diario. Al grupo control se le aconsejó caminar.

Una vez al mes un médico deportólogo evaluó a ambos grupos de pacientes.

Una enfermera perteneciente al SNIS obtuvo la extracción de las muestras antes y después del PVSE.

La nutrición de la muestra de DT2 fue controlada, en ambos grupos, por nutricionistas profesionales del SNIS en acuerdo con las recomendaciones de la American Diabetes Association 2017<sup>(35)</sup>.

Cuando el estudio hubo finalizado se alentó a los pacientes a continuar con hábitos saludables. Abandonaron seis pacientes, uno en el grupo control y cinco en el grupo de intervención.

### Métodos estadísticos

En el análisis descriptivo se utilizaron medidas resumidas de tendencia central (media y mediana), dispersión (desviación estándar [SD] y rangos intercuartiles) y frecuencias.

En el análisis bivariado inferencial las variables continuas fueron estudiadas con la prueba de Anderson para verificar la normalidad de la prueba de Bartlett y comprobar la homogeneidad de los grupos, ANOVA o Kruskal-Wallis, según correspondiera, para la comparación de la tendencia central.

En la comparación de las variables categóricas y dicotómicas la prueba de chi cuadrado por Mantel-Haens-

zel se sostuvo; cuando los valores esperados fueron inferiores a 5, se usó la prueba exacta de Fischer.

Para el procesamiento estadístico se utilizó el paquete R 3.3.2 y Microsoft Excel.

### Resultados

#### Capacidad aeróbica

Antes del PEVSC el grupo de intervención mostró 18,20% de baja capacidad aeróbica (CA); menor al promedio un 9%; promedio 26%, y mayor al promedio 54%; alta 0%. Después del PEVSC: baja CA 18,2%; menor al promedio 0%; promedio 27,3%, mayor al promedio 18,2% y alta AC 36,4%.

Al inicio del estudio tanto el grupo de intervención como el grupo control fueron homogéneos en referencia a la evaluación demográfica, antropométrica, metabólica, inflamatoria y psicológica (tabla 2).

Después de 20 semanas, el grupo de intervención tuvo una disminución de 4% ( $p = 0,045$ ) del peso corporal y una mejoría significativa de los marcadores metabólicos, con una disminución de 7,5% ( $p = 0,035$ ) en niveles de HbA1c, 13% ( $p = 0,001$ ) del colesterol total, y 21% ( $p = 0,015$ ) de triglicéridos, con un aumento asociado entre 10% y 12% en los niveles de HDL ( $p = 0,016$  y  $p = 0,015$ ) hombres y mujeres, respectivamente.

En el estado inflamatorio se encontró una disminución significativa en los niveles de IL-6 ( $p = 0,044$ ) y de ferritina ( $p = 0,15$ ), pero no hubo cambios en los niveles de proteína C reactiva (CRP) y fibrinógeno (tabla 3).

**Tabla 4.** Comparación de los tests de valoración psicológica en el grupo de intervención.

Test	Inicial	Final	P
YESAVAGE	3,00 ± 1,58	2,00 ± 2,27	0,993
ACE	81,62 ± 8,17	88,19 ± 5,01	0,031*
WHOQOL física	2,97 ± 0,33	3,43 ± 0,28	0,002*
WHOQOL psicológica	3,24 ± 0,45	3,64 ± 0,33	0,047
WHOQOL sociológica	3,67 ± 0,33	4,00 ± 0,48	0,085*
WHOQOL entorno	3,40 ± 0,38	3,80 ± 0,27	0,003*
WHOQOL total	3,28 ± 0,23	3,70 ± 0,24	0,001*

\* Diferencias significativas.

**Tabla 5.** Comparación de variables metabólicas e inflamatorias en el grupo de control.

Variable	Inicial	Final	P
IMC (kg/m <sup>2</sup> )	31,07 ± 3,08	31,07 ± 3,08	0,758
HbA1c (%)	6,98 ± 1,13	6,98 ± 1,13	0,348
Colesterol total (mg/dl)	192,00 ± 35,36	192,00 ± 35,36	0,465
HDL hombres (mg/dl)	37,00 ± 3,44	37,00 ± 3,44	0,202
HDL mujeres (mg/dl)	46,50 ± 9,49	46,50 ± 9,49	0,096
Triglicéridos (mg/dl)	167,00 ± 59,67	167,00 ± 5,67	0,672
PCR (mg/L)	2,50 ± 3,27	2,50 ± 3,27	0,070
IL 6 (pg/ml)	3,04 ± 1,62	3,04 ± 1,62	0,062
Fibrinógeno (mg/dl)	325,00 ± 79,92	325,00 ± 79,92	0,079
Ferritina (ng/ml)	342,00 ± 240,62	342,00 ± 240,62	0,062

En la evaluación psicológica no se encontraron diferencias en la detección de depresión, según la prueba de Yesavage.

Se encontró una mejora en la calidad de la vida global ( $p = 0,001$ ) y especialmente en la dimensión física ( $p = 0,002$ ), psicológica ( $0,047$ ) y del entorno ( $0,003$ ).

La valoración con la prueba ACE demostró una mejora significativa en el estado cognoscitivo después del período de la intervención ( $p = 0,031$ ) (tabla 4).

En contraste, el grupo control no mostró diferencias en ninguno de los aspectos investigados: antropométricos, metabólicos, inflamatorios y psicológicos (tablas 5 y 6).

Comparando la valoración cognitiva en el grupo de intervención no se encontraron diferencias entre la educación primaria y la secundaria, ya sea al principio ( $78,17$  vs.  $83,70$   $p = 0,200$ ), e incluso después de la intervención ( $88,00$  vs.  $88,33$   $p = 0,912$ ).

No hubo eventos adversos en ninguno de los dos grupos.

## Discusión

Trabajamos con una muestra de pacientes con DT2  $\leq 10$  años de diagnosticados por criterios ADA estándar con el objetivo de tomar acciones relativamente tempranas para prevenir el deterioro cognitivo. Es bien sabido que por lo menos diez años previos al diagnóstico de DT2



**Tabla 6.** Comparación de los tests de valoración psicológica en el grupo de control.

Test	Inicial	Final	P
YESAVAGE	2,00 ± 3,50	2,00 ± 1,49	0,843
ACE	84,65 ± 7,91	84,64 ± 7,73	0,878
WHOQOL física	3,16 ± 0,39	3,24 ± 0,28	0,439
WHOQOL psicológica	3,30 ± 0,52	3,52 ± 0,21	0,160
WHOQOL sociológica	4,00 ± 0,48	3,50 ± 0,39	0,090
WHOQOL entorno	3,63 ± 0,40	3,79 ± 0,26	0,159
WHOQOL total	3,48 ± 0,31	3,57 ± 0,21	0,222

transcurren con prediabetes, riesgo cardiovascular y resistencia a la insulina y EICBI. Este estudio toma medidas tempranas para prevenir el deterioro cognitivo de acuerdo con Nooyens y colaboradores.

En el estudio Edinburgh Diabetes 2 Study, la IL-6 fue considerada un marcador confiable de inflamación crónica de bajo grado en el cerebro. Los niveles de IL-6 también fueron asociados con declinación cognoscitiva durante el curso de la vida<sup>(6)</sup>.

En otro estudio de cohorte se demostró que los marcadores séricos de inflamación, especialmente IL-6 y PCR, se asocian prospectivamente con disminución cognitiva en personas mayores<sup>(36)</sup>.

La IL-6 fue uno de los marcadores de inflamación cerebral que alcanzó significancia en nuestro estudio.

En ausencia de depleción de hierro o hemocromatosis la ferritina ha demostrado ser un buen marcador de inflamación aguda y de inflamación crónica de bajo grado. Varios estudios relacionaron la ferritina con el síndrome metabólico, diabetes y otras enfermedades inflamatorias<sup>(37)</sup>. En el estudio prospectivo de EPIC-Norfolk los niveles elevados de ferritina sérica predicen la DT2 de nueva aparición<sup>(38)</sup>.

La ferritina sérica es un marcador importante de enfermedad inflamatoria. La ferritina sérica alcanzó significación en el grupo de intervención al final de nuestro estudio.

Casi todos los pacientes reclutados para la investigación no se encontraban en equilibrio metabólico en la etapa basal, a pesar de ser tratados por médicos del SNIS.

Al final del estudio el grupo de intervención alcanzó una diferencia estadísticamente significativa en algunos aspectos de la cognición, marcadores inflamatorios como IL-6 y la ferritina, medidas antropométricas y marcadores metabólicos.

No pudimos explicar la ausencia de mejoría en los valores de PCR y fibrinógeno, a pesar de que sus valores están regulados por IL-6.

### Conclusiones

Según nuestro conocimiento este es uno de los primeros estudios con el diseño de un ensayo controlado y aleatorizado en demostrar que un programa corto de ejercicio, en el contexto de pacientes con DT2, con ≤10 años de diagnóstico –asistidos por nuestro SNIS–, mejora de los marcadores metabólicos, inflamatorios, cognición y calidad de vida.

Destacamos como fortalezas del mismo la valoración integral que incluyó medidas clínicas, de laboratorio, así como el estatus cognitivo y la calidad de vida de los pacientes.

La aplicación temprana y sistemática de un programa de ejercicio de VSEC, u otro programa similar de ejercicio, en el tratamiento habitual de pacientes con DT2 por las instituciones de salud puede contribuir a prevenir el declive cognitivo asociado a la diabetes, así como al estado de salud general de estos pacientes.

### Debilidades del estudio

El número de pacientes incluidos posiciona este estudio como preliminar, estudios futuros con un mayor número de pacientes son necesarios.

### Agradecimientos

Elena María Mazzilli, Mirna Eizaga, Haydée Millán, María Cabrera, Cristina Escola, Hugo Sassen, Andrea Santos, Daniel Thomson, Cecilia Acosta, Patricia Laxaga, Beatriz Zeferino, María Fajardo y Javier Sarauz.

### Summary

Diabetes mellitus type 2 is a disorder caused by insulin resistance in 90 per cent of cases and determines risk of

vascular dementia and Alzheimer's disease. Low grade chronic and systemic inflammation determines a loss in insulin sensitivity in the brain and cognitive deterioration.

The study aimed to assess the impact of a 20 week exercise program on the cognitive (including quality of life) and inflammatory status in a sample of patients with type 2 diabetes mellitus whose diagnosis is ten years or less, assisted in our national integrated health system.

**Method:** clinical, open, randomised and controlled study on patients of the primary level of care. 41 out of 168 patients with type 2 diabetes mellitus recruited met the inclusion criteria. The sample was divided into two homogeneous groups. Both groups underwent cognitive tests and blood samples were taken to measure inflammatory and metabolic markers, before and after the exercise program.

**Results:** cognitive and quality of life improvement were correlated to a significant decrease of inflammation markers: IL-6 and ferritin, as well as of metabolic markers. Unlike this, no improvement was seen in the control group.

**Conclusions:** early and regular application of the 20 week controlled exercise program or similar to treat patients with type 2 diabetes mellitus who are followed by our national integrated health system may contribute to preventing cognitive deterioration and Alzheimer's disease.

## Resumo

A diabetes mellitus tipo 2, em 90% dos casos, é devida à insulina-resistência e é um determinante de risco para demência vascular e doença de Alzheimer. A inflamação sistêmica e crônica, de baixo grau de intensidade determina perda de sensibilidade à insulina no cérebro e deterioro cognitivo.

O objetivo deste trabalho foi avaliar o impacto de um programa de exercícios de vinte semanas sobre o status cognitivo (incluindo qualidade de vida) e inflamatório em uma amostra de diabéticos mellitus tipo 2 cujo diagnóstico foi realizado em um período menor ou igual a dez anos, atendidos no sistema nacional integrado de saúde.

**Método:** o estudo foi clínico, aberto, randomizado e controlado com pacientes atendidos no primeiro nível de atenção. Dos 168 pacientes diabéticos tipo 2 recrutados, 41 cumpriam com os critérios de inclusão. A amostra foi dividida em dois grupos homogêneos. Ambos os grupos foram submetidos a uma bateria de testes cognitivos e coleta de sangue para medir marcadores inflamatórios e metabólicos, antes e depois do programa de exercícios.

**Resultados:** no grupo de intervenção, a melhoria cognitiva e de qualidade de vida estavam relacionadas a diminuição significativa dos marcadores de inflamação: IL-6 e ferritina, bem como dos marcadores metabólicos. No entanto, o grupo controle não mostrou nenhuma melhoria.

**Conclusões:** a aplicação precoce e periódica do programa de vinte semanas de exercícios controlados, ou outro similar, no tratamento dos pacientes diabéticos mellitus tipo 2 atendidos no sistema nacional integrado de saúde (SNIS) pode contribuir para a prevenção do deterioro cognitivo e da doença de Alzheimer.

## Bibliografía

1. **International Diabetes Federation.** IDF Diabetes Atlas. 6 ed. Brussels: International Diabetes Federation, 2013.
2. **Alzheimer's Association.** 2013 Alzheimer's disease facts and figures. *Alzheimers Dement* 2013; 9(2):208-45.
3. **Asociación Uruguaya de Alzheimer y Similares.** Montevideo: AUDAS, 2018. Disponible en: <http://www.audas.org.uy/>. [Consulta: 19/4/18].
4. **Ott A, Stolk R, Hofman A, van Harskamp F, Grobbee D, Breteler M.** Association of diabetes mellitus and dementia: the Rotterdam Study. *Diabetologia* 1996; 39(11):1392-7.
5. **Han W, Li C.** Linking type 2 diabetes and Alzheimer's disease. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2010; 107(15):6557-8.
6. **Marioni R, Strachan M, Reynolds R, Lowe G, Mitchell R, Fowkes F, et al.** Association between raised inflammatory markers and cognitive decline in elderly people with type 2 diabetes: the Edinburgh Type 2 Diabetes Study. *Diabetes* 2010; 59(3):710-3.
7. **Creavin S, Gallacher J, Bayer A, Fish M, Ebrahim S, Ben-Shlomo Y.** Metabolic syndrome, diabetes, poor cognition, and dementia in the Caerphilly prospective study. *J Alzheimers Dis* 2012; 28(4):931-9.
8. **Freeman D, Norrie J, Caslake M, Gaw A, Ford I, Lowe G, et al.** C-reactive protein is an independent predictor of risk for the development of diabetes in the West of Scotland Coronary Prevention Study. *Diabetes* 2002; 51(5):1596-600.
9. **Perry V.** The influence of systemic inflammation on inflammation in the brain: implications for chronic neurodegenerative disease. *Brain Behav Immun* 2004; 18(5):407-13.
10. **Bosco D, Fava A, Plastino M, Montalcini T, Pujia A.** Possible implications of insulin resistance and glucose metabolism in Alzheimer's disease pathogenesis. *J Cell Mol Med* 2011; 15(9):1807-21.
11. **Talbot K, Wang HY, Kazi H, Han L, Bakshi K, Stucky A, et al.** Demonstrated brain insulin resistance in Alzheimer's disease patients is associated with IGF-1 resistance, IRS-1 dysregulation, and cognitive decline. *J Clin Invest* 2012; 122(4):1316-38.
12. **Hotamisligil G.** Inflammation and metabolic disorders. *Nature* 2006; 444(7121):860-7.



13. **Lumeng C, Saltiel A.** Inflammatory links between obesity and metabolic disease. *J Clin Invest* 2011; 121(6):2111-7.
14. **Hillman C, Belopolsky A, Snook E, Kramer A, McAuley E.** Physical activity and executive control: implications for increased cognitive health during older adulthood. *Res Q Exerc Sport* 2004; 75(2):176-85.
15. **Colcombe S, Erickson K, Raz N, Webb A, Cohen N, McAuley E, et al.** Aerobic fitness reduces brain tissue loss in aging humans. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2003; 58(2):176-80.
16. **van Praag H.** Neurogenesis and exercise: past and future directions. *Neuromolecular Med* 2008; 10(2):128-40.
17. **Erickson K, Voss M, Prakash R, Basak C, Szabo A, Chaddock L, et al.** Exercise training increases size of hippocampus and improves memory. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2011; 108(7):3017-22.
18. **Zisser H, Gong P, Kelley C, Seidman J, Riddell M.** Exercise and diabetes. *Int J Clin Pract Suppl* 2011; (170):71-5.
19. **Angevaren M, Aufdemkampe G, Verhaar H, Aleman A, Vanhees L.** Physical activity and enhanced fitness to improve cognitive function in older people without known cognitive impairment. *Cochrane Database Syst Rev* 2008; (3):CD005381.
20. **Cotman C, Berchtold N, Christie L.** Exercise builds brain health: key roles of growth factor cascades and inflammation. *Trends Neurosci* 2007; 30(9):464-72.
21. **Pedersen BK.** Muscles and their myokines. *J Exp Biol* 2011; 214(Pt 2):337-46.
22. **Lista I, Sorrentino G.** Biological mechanisms of physical activity in preventing cognitive decline. *Cell Mol Neurobiol* 2010; 30(4):493-503.
23. **Martínez-Lapiscina E, Clavero P, Toledo E, Estruch R, Salas-Salvadó J, San Julián B, et al.** Mediterranean diet improves cognition: the PREDIMED-NAVARRA randomised trial. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2013; 84(12):1318-25.
24. **Esposito K, Giugliano D.** Diet and inflammation: a link to metabolic and cardiovascular diseases. *Eur Heart J* 2006; 27(1):15-20.
25. **Eskelinen M, Ngandu T, Helkala E, Tuomilehto J, Nissinen A, Soininen H, et al.** Fat intake at midlife and cognitive impairment later in life: a population-based CAIDE study. *Int J Geriatr Psychiatry* 2008; 23(7):741-7.
26. **Nooyens A, Baan C, Spijkerman A, Verschuren W.** Type 2 diabetes and cognitive decline in middle-aged men and women: the Doetinchem Cohort Study. *Diabetes Care* 2010; 33(9):1964-9.
27. **Consort Transparent Reporting of Trials.** CONSORT 2010 flow diagram. Oxford, UK: CONSORT Group, 2010, Disponible en: <http://www.consort-statement.org/consort-2010>, [Consulta: 1/5/18].
28. **Schneider S.** The International Standard Classification of Education 2011. En: Birkelund GE, ed. *Class and stratification analysis (Comparative social research; 30)* Bingley: Emerald Group, 2013:365-79.
29. **Uruguay. Instituto Nacional de Estadística.** VII Censo General de Población, III de Hogares y V de Viviendas 1996. Montevideo: INE, 1996. Disponible en: <http://www.ine.gub.uy/web/guest/censo-1996>. [Consulta:20/3/18].
30. **Pate R, Pratt M, Blair S, Haskell W, Macera C, Bouchard C, et al.** Physical activity and public health: a recommendation from the Centers for Disease Control and Prevention and the American College of Sports Medicine. *JAMA* 1995; 273(5):402-7.
31. **Martínez de la Iglesia J, Onís Vilches M, Dueñas Herrero R, Albert Colomer C, Aguado Taberné C, Luque Luque R.** Versión española del cuestionario de Yesavage abreviado (GDS) para el despistaje de depresión en mayores de 65 años: adaptación y validación. *Medifam* 2002; 12(10):620-30.
32. **Lucas-Carrasco R.** The WHO quality of life (WHOQOL) questionnaire: Spanish development and validation studies. *Qual Life Res* 2012; 21(1):161-5.
33. **Mioshi E, Dawson K, Mitchell J, Arnold R, Hodges J.** The Addenbrooke's Cognitive Examination Revised (ACE-R): a brief cognitive test battery for dementia screening. *Int J Geriatr Psychiatry* 2006; 21(11):1078-85.
34. **Kline G, Porcari J, Hintermeister R, Freedson P, Ward A, McCarron R, et al.** Estimation of VO<sub>2</sub>max from a one-mile track walk, gender, age, and body weight. *Med Sci Sports Exerc* 1987; 19(3):253-9.
35. **American Diabetes Association.** Standards of medical care in Diabetes: 2015 abridged for primary care providers. *Clin Diabetes* 2015; 33(2):97-111.
36. **Suzuki S, Tanaka K, Suzuki N.** Ambivalent aspects of interleukin-6 in cerebral ischemia: inflammatory versus neurotrophic aspects. *J Cereb Blood Flow Metab* 2009; 29(3):464-79.
37. **Forouhi N, Harding A, Allison M, Sandhu M, Welch A, Luben R, Bingham S, et al.** Elevated serum ferritin levels predict new-onset type 2 diabetes: results from the EPIC-Norfolk prospective study. *Diabetologia* 2007; 50(5):949-56.
38. **Kell DB, Pretorius E.** Serum ferritin is an important inflammatory disease marker, as it is mainly a leakage product from damaged cells. *Metallomics* 2014; 6(4):748-73.