

TESIS DOCTORAL

DETERIORO COGNITIVO EN MAYORES CON DIABETES MELLITUS
TIPO 2 Y EN PACIENTES DE ALZHEIMER: UN ESTUDIO SOBRE LOS
PROCESOS EJECUTIVOS Y DE MEMORIA

Programa de doctorado “Envejecimiento y Enfermedades Neurodegenerativas” con
Mención de Calidad de la Dirección General de Universidades (Ref. MCD 2003-00411)

M. Teresa Redondo Jiménez

Psicóloga especialista en psicología clínica

Departamento de Psicología Básica II

Facultad de Psicología

Universidad Nacional de Educación a Distancia

Directora:

Dra. Soledad Ballesteros Jiménez

Catedrática de Psicología Básica

Co-director:

Dr. José Manuel Reales Avilés

Profesor Titular de Metodología de las Ciencias del Comportamiento

Madrid, 2015

**DETERIORO COGNITIVO EN MAYORES CON DIABETES
MELLITUS TIPO 2 Y EN PACIENTES DE ALZHEIMER: UN
ESTUDIO SOBRE LOS PROCESOS EJECUTIVOS Y DE MEMORIA**

Departamento de Psicología Básica II
Facultad de Psicología
Universidad Nacional de Educación a Distancia

Autora:

M^a Teresa Redondo Jiménez

Psicóloga especialista en psicología clínica

Departamento de Psicología Básica II
Facultad de Psicología
Universidad Nacional de Educación a Distancia

Directora:

Dra. Soledad Ballesteros Jiménez

Catedrática de Psicología Básica

Co-director:

Dr. José Manuel Reales Avilés

Profesor Titular de Metodología de las Ciencias del Comportamiento

AGRADECIMIENTOS

En primer lugar, mi sincero agradecimiento a la Dra. Soledad Ballesteros por su permanente atención y guía que ha sido en todo momento de este proceso, y por hacerme partícipe de su gran sabiduría y experiencia; su perseverancia ha sido la fuerza que ha mantenido la mía propia para terminar esta investigación. Considero un grandísimo honor haber desarrollado mi tesis bajo su dirección.

Mi agradecimiento también al Dr. José Manuel Reales, co-director de esta tesis, por sus acertadas indicaciones y experta guía en el complejo terreno de la estadística.

Mi agradecimiento también al Dr. José Luís Beltrán Brotóns, supervisor de todos los aspectos médicos de la misma, compañero siempre disponible para preguntas, revisiones y apoyo moral en todo momento.

En general, gracias a todos los médicos del área 20 de Salud de la Comunidad Valenciana por su colaboración. En especial a los neurólogos Miquel Baquero y Daniel Martín. También gracias a los compañeros de doctorado en la distancia, que en las ocasiones que hemos tenido contacto me han hecho sentir que no estoy sola, que formo parte de un grupo.

Muchas gracias a todos los participantes que tan generosamente ofrecieron su tiempo y su esfuerzo a este proyecto.

Debo agradecer a la Fundación para la Investigación Biomédica del Hospital General Universitario de Elche la financiación recibida a través del proyecto FIBELX 09/08.

En último lugar agradezco a toda mi familia su paciencia y apoyo. Ellos han soportado amorosamente mis inquietudes y preocupaciones, el verse privados de vacaciones y ocio sin un solo reproche, gracias, me siento afortunada por ello.

ÍNDICE

Agradecimientos.....	3
Lista de símbolos	9
Lista de abreviaturas	10
Lista de siglas	12
Lista de figuras	13
Lista de tablas	15

CAPÍTULO 1 MEMORIA Y PROCESOS EJECUTIVOS EN MAYORES SANOS, PACIENTES DIABÉTICOS Y ENFERMOS DE ALZHEIMER.....18

1.1 Introducción	19
1.1.1 Memoria a largo plazo: memoria implícita y explícita	27
1.1.2. Funciones ejecutivas y memoria de trabajo	32
1.2 Envejecimiento normal. Cambios cerebrales y cognitivos.....	33
1.3 Envejecimiento en personas con diabetes tipo 2.....	37
1.4 Envejecimiento en ancianos enfermos de Alzheimer	39
1.5 Breve descripción de los estudios que componen esta tesis doctoral, propósito e hipótesis de la presente tesis.....	41

CAPÍTULO 2: MEMORIA IMPLÍCITA Y EXPLÍCITA EN MAYORES NO DEMENTES CON TRASTORNOS METABÓLICOS PRODUCIDOS POR LA DIABETES MELLITUS TIPO 2

2.1. Resumen	46
--------------------	----

2.2. Introducción	48
2.2.1. La diabetes mellitus y su relación con la cognición.....	51
2.2.2 Modificación de las estructuras cerebrales y plasticidad sináptica relacionada con los procesos diabéticos	52
2.2.3. Glucosa, insulina y productos finales de glicación avanzada.....	54
2.3. Método	56
2.3.1. Participantes	56
2.3.2. Estímulos y materiales	58
2.4. Diseño experimental	58
2.4.1. Procedimiento	59
2.4.2. Prueba de memoria implícita	59
2.4.3. Memoria explícita (prueba de reconocimiento).....	61
2.5. Resultados	61
2.5.1. Memoria implícita.....	61
2.5.2. Memoria explícita	63
2.6. Discusión.....	65

CAPÍTULO 3: WORD-STEM PRIMING AND RECOGNITION IN TYPE 2 DIABETES MELLITUS, ALZHEIMER’S DISEASE PATIENTS AND HEALTHY OLDER ADULTS	69
3.1. Abstract	71
3.2. Introduction	72
3.3. Method	79
3.3.1. Participants	79

3.3.2. Experimental design	82
3.3.3. Materials and procedure	82
3.3.3.1. Implicit memory test:	
The word-stem completion task	83
3.3.3.2. Explicit recognition memory task.....	85
3.4. Results	85
3.4.1. Implicit memory	85
3.4.2. Explicit memory	88
3.5. Discussion	90
3.6. Summary and Conclusions	94

**CAPÍTULO 4. EXECUTIVE FUNCTIONS IN PATIENTS WITH
ALZHEIMER’S DISEASE, TYPE 2 DIABETES MELLITUS PATIENTS
AND COGNITIVELY HEALTHY OLDER ADULTS**

4.1. Abstract	99
4.2. Introduction	100
4.3. Methods	104
4.3.1. Participants	104
4.3.2. Materials and Procedure	107
4.3.3. Data analysis	111
4.4. Results	111
4.5. Discussion	117
4.6. Conclusions	123

CAPÍTULO 5. CONCLUSIONES	126
5.1. Estudio 1: Memoria implícita y explícita en mayores no dementes con trastornos metabólicos producidos por la diabetes mellitus tipo 2...	127
5.1.1. Resumen	127
5.1.2. Conclusiones	127
5.2. Funciones cognitivas en pacientes diabéticos (DM2), enfermos de Alzheimer y mayores sanos	128
5.2.1. Resumen (Estudio 2: memoria)	128
5.2.2. Conclusiones	130
5.2.3. Estudio 3: Funciones ejecutivas en pacientes diabéticos (DM2), comparados con enfermos de Alzheimer y mayores sanos	131
5.2.3.1. Resumen	131
5.2.3.2. Conclusiones	133
5.3. Conclusiones generales	134
5.3.1. Principales aportaciones de esta tesis doctoral.....	135
5.3.2. Futuras líneas de investigación	140
 BIBLIOGRAFÍA	 142

ANEXOS

ANEXO I: Listado de palabras utilizadas en el primer experimento con sus correspondientes índices psicolingüísticos	174
ANEXO II: Listado de palabras utilizadas en el segundo experimento con sus correspondientes índices psicolingüísticos	176
ANEXO III: Hoja de consentimiento informado	178
ANEXO IV: Informe del comité ético de la Fundación para la Investigación del Hospital de Elche	179

LISTA DE SÍMBOLOS

d'	Medida de sensibilidad (Teoría de Detección de Señales)
c	Medida de criterio (Teoría de Detección de Señales)
ms	milisegundos
η_p^2	Eta cuadrado parcial
F	Distribución de Fisher-Snedecor
SE	Desviación estándar de la media
COMT	Catecol O-metiltransferasa
O-GlcNAcylation	Nuclear protein O-linked β -N-acetylglucosamine glycation
t	valor t (Student)
$1-\beta$	Potencia del análisis estadístico

LISTA DE ABREVIATURAS

AD	Alzheimer's Disease
ANCOVA	Análisis de covarianza
DMID	Diabetes mellitus insulin dependent
DM2	Diabetes mellitus tipo 2 (no insulinodependiente)
EA	Enfermedad de Alzheimer
EM	Explicit memory
FFE	Fast gradient-field echo
FLAIR	Fluid-attenuated inversion recovery
GDS	Geriatric Depression Scale
GLUT	Enzimas encargadas del transporte de la glucosa al cerebro
HbA _{1c}	Hemoglobina Glicosilada
IM	Implicit memory
MMSE	Mini-Mental State Examination
MRI	Magnetic Resonance Image
NIDDM	Not insulin dependent diabetes mellitus
PFC	Prefrontal Cortex
PASAT	Paced Auditory Serial Test
RT	Reaction Time
SNC	Sistema Nervioso Central
STAI	State-Trait Anxiety Inventory
STD	Signal Detection Theory
STD- SP	Software para calcular los parámetros de la SDT
T2DM	Type 2 diabetes mellitus

TSE	Turbo spin-echo
WAIS III	Weschler Adult Intelligence Scale
WM	Working memory
WSC	Word-Stem Completion task
WCST	Wisconsin Card Sorting Test

LISTA DE SIGLAS

ADRDA	Alzheimer's Disease and Related Disorders Association
CIBERDEM	Centro de Investigación Biomédica en Red de Diabetes y Enfermedades Metabólicas Asociadas
NINCDS	National Institute of Neurological and Communicative Disorders and Stroke
OMS	Organización Mundial de la Salud

LISTA DE FIGURAS

CAPÍTULO 1

Figura 1.1. Panel de flujo del sistema de memoria

A partir de Atkinson y Shiffrin (1969) 20

Figura 1.2. Esquema de los sistemas de memoria a largo plazo

y sus localizaciones cerebrales a partir de Squire (2004)..... 22

Figura 1.3. Representación de los circuitos que se encargan del procesamiento

implícito (ya sea visual, auditivo o háptico), Pastoriza, (2004)..... 30

Figura 1.4. Representación de las zonas cerebrales implicadas en la memoria

explícita. Carreón Gallegos (2006) 31

CAPÍTULO 3

Figure 3.1. Sequence of events for each trial in the study (a) and test (b)

phases of the experiment..... 84

Figure 3.2. Mean proportion of word-stem completions and standard errors

(SEs) for healthy older adults, diabetic patients and Alzheimer patients..... 87

Figure 3.3. Recognition performance expressed as the sensitivity measure (d') and the criterion c as a function of group (healthy older adults, diabetic patients and AD patients).....	89
--	----

CAPÍTULO 4

Figure 4.1. Sequence of events for each trial in the n-back (visuospatial and letters) tasks	109
---	-----

Figure 4.2. Estimated means and SDs (in parenthesis) in the n-back letters performance expressed as the sensitivity measure (d') and the criterion (c) as a function of group: healthy older adults, diabetic patients and Alzheimer's Disease (AD) patients	114
---	-----

Figure 4.3. Estimated means and SDs (in parenthesis) in the n -back figures performance expressed as the sensitivity measure (d') and the criterion (c) as a function of group: healthy older adults, diabetic patients and Alzheimer's Disease (AD) patients	115
--	-----

Figure 4.4. Wisconsin Card Sorting Test. Estimated means and SDs (in parenthesis) in the performance on the Two selected subsets: % of perseverative responses, and % of perseverative errors, expressed as the sensitivity measure (d') and the criterion (c) as a function of group (healthy older adults, diabetic patients and AD patients).....	117
---	-----

LISTA DE TABLAS

CAPÍTULO 1

Tabla 1.1. Clasificación de la memoria humana comparándola con la de varios autores, según Tulving (1987)	28
--	----

CAPÍTULO 2

Tabla 2.1. Estadísticos descriptivos de las características demográficas y las pruebas neuropsicológicas	57
---	----

Tabla 2.2. Proporciones medias de compleción en la tarea de memoria implícita para estímulos estudiados y no estudiados en adultos jóvenes, mayores controles y mayores diabéticos.....	63
--	----

Tabla 2.3. Proporciones medias de aciertos y falsas-alarmas en la tarea de reconocimiento en adultos jóvenes, mayores sanos y mayores diabéticos	64
---	----

CAPÍTULO 3

Table 3.1. Demographic characteristics and neuropsychological test scores of healthy older adults, diabetic older patients and Alzheimer's disease patients (AD)	80
---	----

Table 3.2. Hits rates and false alarms rates in the three groups analyzed, means (SD).....	88
--	----

CAPÍTULO 4

Table 4.1. Demographic data and mean test score corresponding to healthy older adults, diabetic older patients, and Alzheimer’s disease patients	105
--	-----

Table 4.2. Mean response times and SDs (in parenthesis) obtained in the Simple (detection) and Choice Reaction time tasks and percent of errors by healthy older adults, diabetic older patients, and Alzheimer’s disease patients	112
---	-----

CAPÍTULO 1

MEMORIA Y PROCESOS EJECUTIVOS EN MAYORES SANOS, PACIENTES DIABÉTICOS Y ENFERMOS DE ALZHEIMER

1.1. Introducción

En el envejecimiento se producen cambios importantes en muchos procesos cognitivos que en ausencia de trastornos físicos y psíquicos no suponen pérdidas considerables para realizar las actividades de la vida diaria. Es un tema recurrente la alusión por parte de los mayores a la pérdida de “memoria” que sufren cuando en ocasiones no son capaces de recordar acontecimientos recientes o dónde han dejado un objeto. Sin embargo, el concepto de “memoria” como lo entienden los psicólogos ha evolucionado a través de los años debido a los avances en la investigación neuropsicológica y a los resultados neurobiológicos junto a las técnicas de neuroimagen estructural y funcional. Todo ello ha contribuido a un mejor conocimiento de los sistemas que la forman, así como de su evolución a través del tiempo.

La “memoria” no es una entidad única. La investigación en esta área ha propuesto varios modelos para explicar la memoria y sus tipos. Entre estos modelos se encuentra el modelo estructural de la memoria humana propuesto por Broadbent (1958) aunque el más conocido es el propuesto por Atkinson y Shiffrin (1968), según el cual los estímulos pasan a través del Registro Sensorial (visual, auditivo, háptico, etc.) que los retiene durante un breve periodo de tiempo, al Almacén de Memoria a Corto Plazo. La información que llega a este almacén tiene un corto periodo de permanencia, pero éste es mayor que el del registro sensorial. Este periodo de permanencia es muy variable porque está muy mediatizado por los procesos controlados por el sujeto, que tiene la habilidad de realizar acciones (repetición, etc.) para retener la información. Esta información suele decaer a los 15-30 segundos, si no pasa al Almacén a Largo Plazo, (Atkinson & Shiffrin, 1968). Ver Figura 1.1.

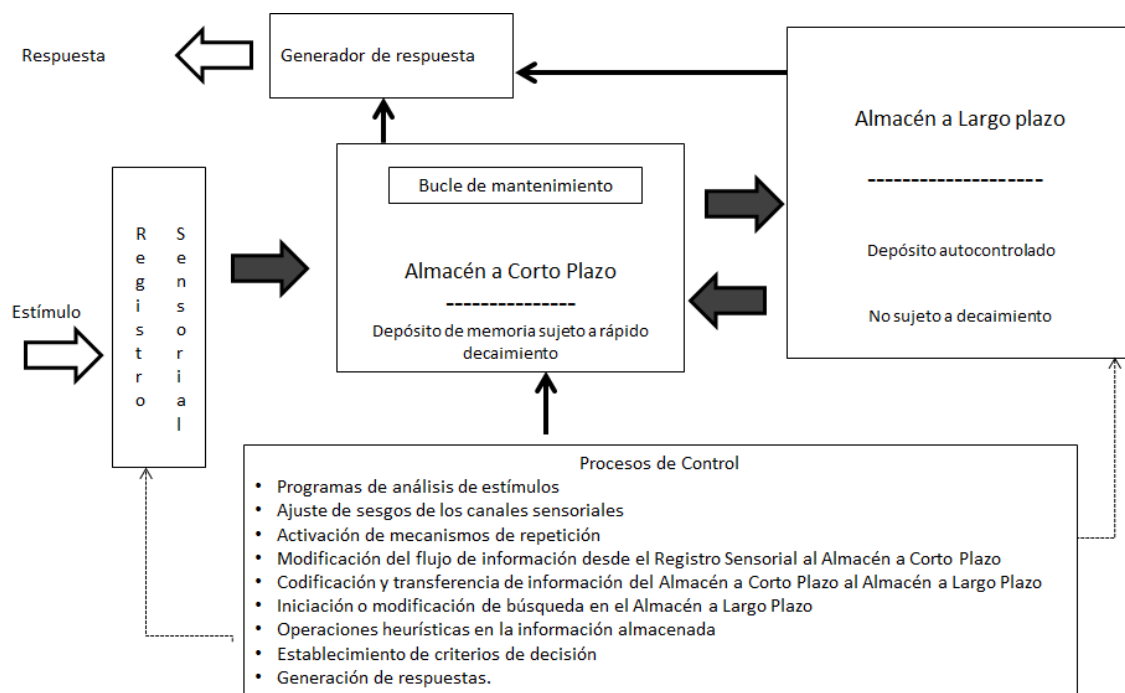


Figura 1.1. Flujo del sistema de memoria. A partir de de Atkinson y Shiffrin (1968).

Varios resultados previos apuntaban a la existencia de éstos dos almacenes de memoria y, por tanto, podían explicarse por el modelo de Atkinson y Shiffrin (e.i., Murdock, 1965; Waugh & Norman, 1965) ver (Craik & Lockhart, 1972).

Resultados posteriores pusieron al modelo en apuros y comenzó a tomar fuerza la idea de que existía un único almacén a largo plazo pero la información que llegaba a dicho almacén podía procesarse a distintos niveles de profundidad (Shallice & Warrington, 1970; Tulving & Patterson, 1968) ver (Ballesteros et al., 2002).

Los estudios realizados con pacientes amnésicos y experimentos con animales aportan evidencias de los diferentes sistemas de memoria. Por ejemplo, se encontró que los pacientes amnésicos eran capaces de mostrar memoria a largo plazo cuando tenían que completar palabras con tres letras en su comienzo como claves de palabras previamente presentadas (Squire, 2004). Su ejecución dependía de las instrucciones

dadas (no del recuerdo explícito). Así se llevaron a cabo múltiples experimentos que evidenciaron la existencia de una memoria implícita (Graf & Schacter, 1985; Roediger, 1990; Schacter & Buckner, 1998; Tulving & Schacter, 1990), un tipo de memoria que es consecuencia de la exposición previa a una serie de estímulos sin intención ni conciencia de memorizarlos (Schacter, 1987), pero que, durante determinadas tareas, se recuperan con mayor precisión o velocidad que otros estímulos no presentados previamente (Ballesteros et al., 2002). A este tipo de memoria se le denomina memoria implícita y se evalúa a través de la existencia de *priming* (Tulving & Schacter, 1990), entendido como la mejor actuación con estímulos repetidos en comparación con estímulos nuevos.

Posteriormente a los 80s, el panorama se inclinó hacia un marco en el que se contemplan múltiples sistemas de memoria (Squire, 1987; Squire, 2004; Tulving, 1985), vinculados a diferentes estructuras cerebrales. La memoria declarativa se encarga de procesar los acontecimientos y los conocimientos adquiridos mientras que la memoria no declarativa engloba a varios sistemas adicionales, como podemos ver en la Figura 1.2.

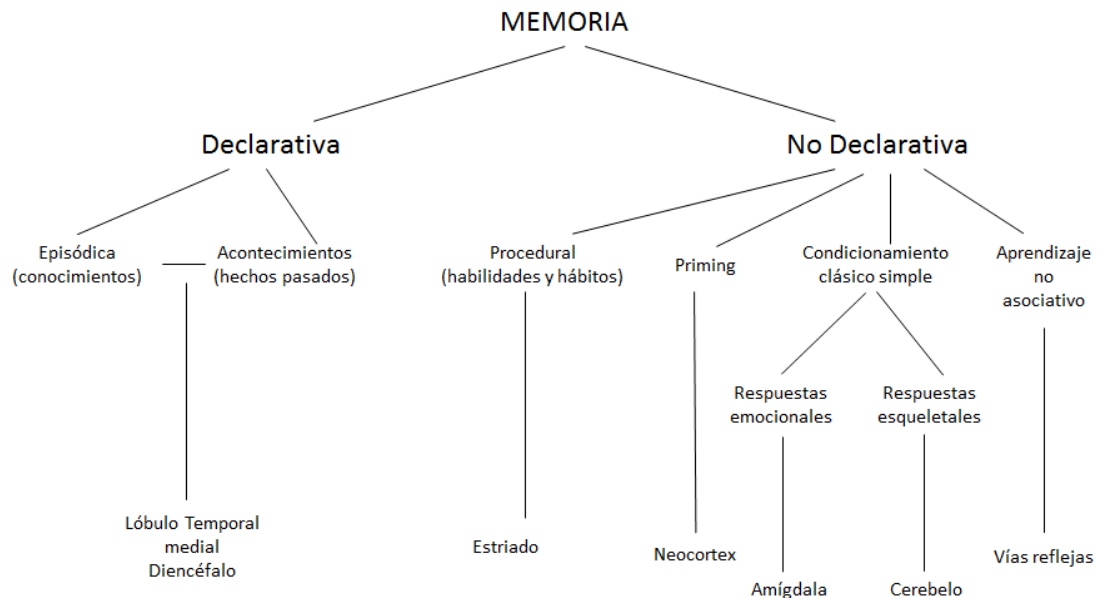


Figura 1.2. Esquema de los sistemas de memoria a largo plazo y sus localizaciones cerebrales a partir de Squire (2004).

Cada uno de estos sistemas se ve afectado de forma diferente por el proceso de envejecimiento, siendo la memoria declarativa la más vulnerable. La memoria implícita es una memoria a largo plazo que no requiere la recuperación consciente de la información y se forma por la exposición repetida a un estímulo. Este tipo de memoria permanece intacta en los mayores sanos y con déficit cognitivo, e incluso en las primeras fases de la enfermedad de Alzheimer –EA- (Ballesteros, González, Mayas, García-Rodríguez & Reales, 2009; Ballesteros & Reales, 2004; Fleischman & Gabrieli, 1998; Schacter, 1987).

Otro tipo de memoria que se deteriora con la edad es la memoria de trabajo, un tipo de memoria necesaria para la puesta en marcha de actividades complejas en las que hay que mantener activos un determinado número de datos. Se trata de un sistema a corto plazo formado por el ejecutivo central, el bucle fonológico y la agenda visuoespacial (Baddeley & Hitch, 1974; Baddeley & Logie, 1999; Tirapu-Ustárrroz, Muñoz-Céspedes, & Pelegrín-Valero, 2002; Tirapu-Ustárrroz, Muñoz-Céspedes,

Pelegrín-Valero & Albéniz-Ferreras, 2005). Baddeley (2002) relacionó la memoria de trabajo con la memoria a largo plazo a través del almacén episódico, un sistema de almacenamiento de capacidad limitada que conecta al ejecutivo central con la memoria a largo plazo (Baddeley, 2002). Una de las tareas más utilizadas para evaluar este tipo de memoria es la tarea *n*-back, que consiste en la presentación sucesiva de estímulos entre los que hay que escoger uno que haya aparecido “*n*” estímulos antes, en los que “*n*” puede ser una, dos o más posiciones anteriores. Esto determinará la carga de memoria requerida, así como el intercalar estímulos iguales a los objetivos, pero en posiciones distintas de las solicitadas (falsos objetivos), lo que obliga a un esfuerzo atencional y la puesta en marcha de mecanismos inhibitorios (Kane, Conway, Miura & Colflesh, 2007; Redick & Lindsey, 2013). Por todo ello, este tipo de pruebas es una de las más utilizadas para evaluar la memoria de trabajo (Jaeggi, Buschkuhl, Perrig & Meier, 2010).

En cuanto a las funciones ejecutivas, Lezak las definió como las capacidades necesarias para formular metas, planificar cómo alcanzarlas y llevar a cabo esos planes de forma efectiva (Lezak, 1982). Estas capacidades se agrupan en torno a diversos componentes como: la habilidad para formular metas, que incluye la motivación, la conciencia de uno mismo y el modo en el que percibimos nuestra relación con el mundo; la capacidad de planificar procesos y estrategias para lograr objetivos, las capacidades implicadas en la ejecución de planes y las aptitudes para llevar a cabo esas actividades de un modo eficaz (Tirapu-Ustárroz et al., 2002).

Como el tema central de esta Tesis es el estudio de la memoria y los procesos ejecutivos en mayores con diabetes tipo 2 y su comparación con los pacientes con demencia tipo Alzheimer, a continuación describimos brevemente ambas enfermedades.

La diabetes es un grupo de enfermedades metabólicas generadas por el déficit de

producción de insulina por el páncreas, por el déficit de la acción de la insulina en el organismo o por ambos tipos de déficits (Anonymous, 2002). Diabetes tipo 2 (DM2), o diabetes no insulino-dependiente, es el término utilizado para denominarla cuando su origen es predominantemente la insulino-resistencia y su comienzo se produce típicamente en la edad adulta. La obesidad produce un cierto grado de insulino-resistencia, especialmente si el exceso de grasa se acumula en torno a la región abdominal. Este tipo de diabetes puede permanecer sin diagnóstico durante años puesto que la hiperglucemia va aumentando poco a poco y los síntomas más claros de la diabetes tardan en aparecer.

Los trastornos diabéticos producen cambios metabólicos y vasculares relacionados con la hiperglucemia crónica y con los defectos en la acción de la insulina en el cerebro que para algunos autores son similares a los efectos producidos por el envejecimiento cerebral y la enfermedad de Alzheimer (EA), el tipo de demencia más frecuente (Baker et al., 2010; Bruehl et al., 2007; De la Monte, 2009; Donohoe & Benton, 2000; Gispen & Biessels, 2000; Han & Li, 2010; Kuljis & Salkovic-Petrisic, 2011; Matsuzaki et al., 2010; Ramasamy et al., 2005; Shuvaev et al., 2001).

En la actualidad existen 246 millones de personas afectadas por la diabetes en todo el mundo y, según las previsiones del Centro de Investigación Biomédica en Red de Diabetes y Enfermedades Metabólicas Asociadas (CIBERDEM, 2010), se podrían alcanzar los 380 millones en el año 2025. El estudio di@bet.es se realizó para:

1. Conocer con mayor precisión la cifra real de personas con DM2, así como la prevalencia de la obesidad, la hipertensión arterial y otros factores de riesgo cardiovascular, incluidos hábitos de salud y hábitos nutricionales.
2. Determinar el grado de asociación entre los diferentes factores de riesgo, especialmente los relacionados con la diabetes mellitus.

Los resultados del estudio mostraron que la prevalencia de diabetes tipo 2 en España es del 12% de la población.

En cuanto a los factores de riesgo, la asociación de hipertensión y obesidad duplica el riesgo de padecer diabetes. El tener estudios universitarios o no tenerlos cuadruplica el riesgo de padecer diabetes en el último caso. La actividad física es un factor importante. Las personas que no hacen ejercicio en su tiempo libre tienen un 50% más de posibilidades de ser obesas (las personas obesas y con diabetes hacen la mitad de ejercicio que las delgadas o sin diabetes). Casi el 4% de la población desconoce que es diabética.

Otra aportación relevante del estudio es el conocimiento del grado de adherencia de los pacientes a los programas de salud, señalando que la mayoría de las personas diabéticas modifican sus hábitos de salud en mucha menor medida que lo hacen los no diabéticos.

Numerosos estudios sugieren la existencia de una asociación importante entre la DM2, el deterioro cognitivo leve e incluso con la demencia (Arvanitakis, Wilson, Bienias, Evans & Bennett, 2004; Awad, Gagnon & Messier, 2004; Den Heijer et al., 2003; McGuire, Ford & Ajani, 2006; Messier, Tsiakas, Gagnon, Desrochers & Awad, 2003; Nilsson & Whalin, 2009; Roberts et al., 2008; Simons, Simons, McCallum & Friedlander, 2006). De hecho, dos tercios de los pacientes diagnosticados de (EA) presentan alterados los niveles de glucosa, o reúnen criterios de DM2 (Rouch et al., 2012).

En el primer estudio de esta Tesis (Redondo, Reales & Ballesteros, 2010) encontramos que la memoria a largo plazo voluntaria o explícita, evaluada con una prueba de reconocimiento “antiguo-nuevo”, de un grupo de mayores diabéticos (DM2) fue peor que la de un grupo control de mayores sanos, actuando éstos a su vez peor que

un grupo de adultos jóvenes que también participó en el estudio. Sin embargo, su memoria implícita evaluada con una prueba de compleción de raíces de palabras mostró memoria implícita (evaluada a través de la existencia de *priming* de repetición) fue similar en los tres grupos. Esta diferencia en la ejecución entre la memoria implícita y explícita en pacientes diabéticos resulta congruente con resultados previos. Específicamente, Nilsson y Whalin (2009) encontraron déficits en la memoria explícita en mayores diabéticos, e incluso una peor ejecución que los mayores que sin un diagnóstico firme de DM2 tienen, sin embargo, riesgo de padecerla (elevados niveles de hemoglobina glicosilada en sangre; ver (Messier, Tsiakas, Gagnon & Desrochers, 2010; Nilsson & Whalin, 2009).

Mientras se han realizado algunos estudios sobre la memoria explícita en diabéticos, la memoria implícita apenas se ha estudiado en estos pacientes. Solamente Asimakopoulou y colaboradores (Asimakopoulou, Hampson & Morrish, 2002) incluyeron una prueba de memoria implícita en la evaluación de los sistemas de memoria de estos pacientes.

La EA es en la actualidad, el principal tipo de demencia. Se caracteriza por una pérdida progresiva de memoria y otras habilidades cognitivas a causa de un envejecimiento acelerado de las estructuras cerebrales en que se sustentan estos procesos cognitivos. El creciente número de personas afectadas por la enfermedad que en 2006 se estimó en 26,6 millones de personas afectadas en todo el mundo (Rocca et al., 2011) siendo su principal causa la mayor longevidad de la población. Este tipo de demencia se suele iniciar pasados los 65 años de edad, aunque puede aparecer antes (EA temprano o demencia presenil). El grupo de trabajo NINCDS-ADRDA (National Institute of Neurological and Communicative Disorders and Stroke- Alzheimer's Disease and Related Disorders Association) (McKhann, Drachman, Folstein et al., 1984)

estableció una serie de criterios que nos han guiado hasta el momento para clasificar a los pacientes de EA en función del deterioro observado y para poder tratarlos de la mejor forma posible, aunque desafortunadamente esta enfermedad neurodegenerativa en la actualidad no tiene cura.

1.1.1 Memoria a largo plazo: Memoria implícita y memoria explícita

La evolución de la neuropsicología, junto a las técnicas de neuroimagen han proporcionado evidencias acerca de la disociación de los circuitos neurales que controlan ambos tipos de memoria. Tulving propuso que la memoria se organizaba de forma jerárquica en sistemas interrelacionados: la memoria episódica, semántica, y la memoria procedimental (Tulving, 1987). La memoria episódica es el sistema principal, nos capacita para evocar hechos pasados de nuestra vida (nuestras vivencias personales) es una memoria a largo plazo, voluntaria y consciente. La memoria episódica se evalúa con pruebas de recuerdo y de reconocimiento. (Butters, Wolfe, Martone, Granholm & Cermak, 1985; Hirst et al., 1986). La memoria semántica, en el esquema clasificatorio que establece Tulving (ver Tabla 1.1), hace referencia al conocimiento que puede ser expresado mediante el lenguaje. Este tipo de memoria sirve para almacenar los conocimientos adquiridos por el individuo y puede ser definida como “el conocimiento del mundo”.

Tabla 1.1. Clasificación de la memoria humana comparándola con la de varios autores, según Tulving (1987)

Nivel*	Tulving	Cohen & Squire	Schacter
III	Episódica	Declarativa	Explícita
II	Semántica		Implícita
I	Procedimental	Procedimental	

* En el nivel superior se sitúan los sistemas más potentes y sofisticados y los que aparecen los últimos en la evolución filogenética y en el desarrollo.

Squire agrupa las memorias episódica y semántica bajo el nombre de memoria declarativa aunque no les otorga el estatus de sistemas separados (Squire, 2004). La memoria semántica permite construir modelos mentales del mundo, tanto concretos como abstractos. Al contrario que en la memoria episódica, de carácter individual, relativa a la experiencia personal, los contenidos que se manejan con la memoria semántica pueden ser compartidos por diferentes personas (Tulving, 1987).

Finalmente, la memoria procedimental capacita a los organismos para retener conexiones aprendidas entre estímulos y respuestas, patrones, secuencias, etc. Este tipo de memoria se expresa a través de la conducta y puede darse de forma automática, sin una atención directa.

En la actualidad se sabe que las lesiones en el lóbulo temporal medial y el hipocampo producen amnesia, que es la pérdida de la capacidad de recuperar de manera voluntaria y consciente información previamente adquirida. En los EA, el deterioro del cerebro comienza generalmente por estas regiones, produciendo el síntoma característico de la pérdida de la memoria declarativa (explícita).

Los estudios con personas amnésicas proporcionaron evidencias acerca de la existencia de un sistema de memoria a largo plazo, independiente de la memoria voluntaria y consciente (memoria explícita). Graf y Schacter, encontraron que tanto los participantes controles en su experimento (estudiantes) como los pacientes amnésicos mostraban un efecto de *priming* similar, en una tarea implícita de compleción de raíces de palabras (Graf & Schacter, 1985). Otros muchos estudios han aportado evidencia de que los procesos de memoria explícita e implícita discurren por circuitos funcionalmente y neuralmente independientes. Por ejemplo, Fleishman (1997) presenta un estudio de lesión del lóbulo occipital derecho que muestra dañado el *priming* de repetición en tareas de compleción de raíces e identificación de palabras mientras que la memoria explícita permanece intacta. Este estudio mostró la disociación, tanto en resultados como en localización de las lesiones con respecto a los pacientes amnésicos (Fleischman, Vaidya, Lange & Gabrieli, 1997). Otros estudios con pacientes amnésicos y EA (en los que aparecen lesiones fronto-temporales, amígdala e hipocampo) muestran dañada la memoria explícita pero no su memoria implícita como lo demuestra la existencia de *priming* perceptivo en ambos tipos de enfermos (Ballesteros & Reales, 2004; Ballesteros, Reales & Manga, 1999; Ballesteros, Reales & Mayas, 2007; Buchner & Wippich, 2000; Gabrieli et al., 1994; Hamann & Squire, 1997; Osorio, Fay, Pouthas & Ballesteros, 2010; Redondo, Beltrán-Brotóns, Reales & Ballesteros, 2015; Redondo et al., 2010; Roediger, Weldon, Stadler & Riegler, 1992; Schacter & Tulving, 1994; Spaan & Raaijmakers, 2011; Tulving & Schacter, 1990).

La memoria implícita recoge información de las vías sensoriales y la transporta a los receptores occipitales (corteza visual, ver Figura 1.3), esto sucede tanto para los estímulos visuales, auditivos o hápticos.

Fig.1.3. Representación de los circuitos que se encargan del procesamiento implícito (ya sea visual, auditivo o háptico) Pastoriza (2004)

La memoria explícita es una memoria intencional que alcanza su mayor potencial con el final del desarrollo humano y a partir de entonces declina con la edad. Por el contrario, la memoria implícita es un tipo de memoria no consciente, que permanece en el mismo nivel a lo largo de la vida de la persona y, como hemos visto más arriba, también se mantiene en pacientes amnésicos, EA y en enfermos diabéticos tipo 2. La memoria explícita está sustentada por el lóbulo temporal medial, hipocampo y amígdala (ver Figura 1.4).

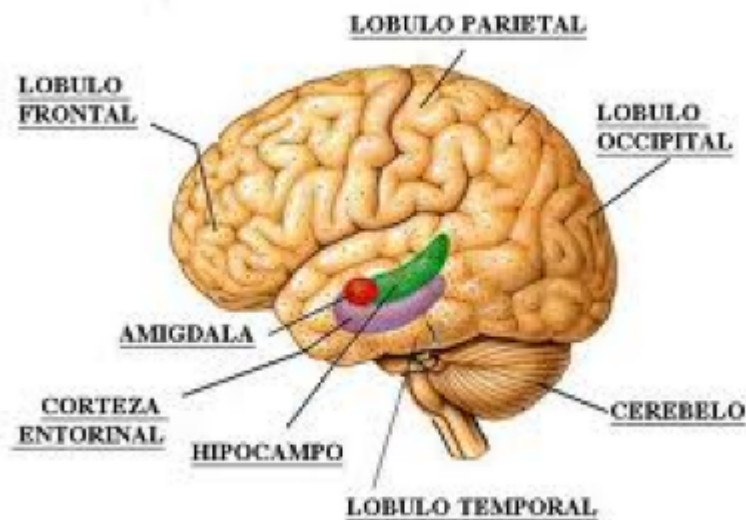


Figura 1.4. Representación de las zonas cerebrales implicadas en la memoria explícita. D. E. Carreón-Gallegos “Memoria” (2006).

La evaluación de la memoria explícita se suele realizar mediante pruebas de recuerdo libre, de recuerdo señalado o a través de pruebas de reconocimiento. La memoria implícita se evalúa mediante pruebas de decisión palabras-no palabras, identificación de palabras y completación de fragmentos o raíces de palabras (Schacter, 1987). También se han utilizado imágenes de figuras tridimensionales, reales o imposibles (Cooper, Schacter, Ballesteros & Moore, 1992). En la exposición previa a los estímulos se le pide al participante que efectúe una tarea incidental (nunca que memorice) y en la fase de respuesta a la tarea bien deberá identificar imágenes incompletas, completar trigramas con la primera palabra que le venga a la mente, o identificar formas con las manos si se trata de *priming* háptico (Ballesteros et al., 2009; Ballesteros & Reales, 2004; Ballesteros et al., 1999), o tareas de audio en el *priming* auditivo (Pilotti, Gallo & Roediger III, 2000).

1.1.2. Funciones ejecutivas y memoria de trabajo

La memoria de trabajo es un tipo de memoria a corto plazo que consiste en el conjunto de recursos cognitivos que una persona tiene para llevar a cabo una tarea que conlleve al mismo tiempo manipulación y almacenamiento de la información (Baddeley & Hitch, 1974). En su modelo, Baddeley define la memoria de trabajo como un sistema complejo que está formado por múltiples componentes, incluido el ejecutivo central, encargado del control y regulación de los procesos cognitivos, y dos sistemas subsidiarios que se encargan del material procesado fonológicamente (bucle fonológico) y el visuoespacial (el lazo visuoespacial) (Baddeley & Hitch, 1974; Baddeley & Logie, 1999). El bucle fonológico tendría funciones, tanto de almacén pasivo de información como una función activa de repaso para evitar el rápido decaimiento de la información fonológica. El lazo visuoespacial estaría formado por dos componentes, uno encargado del depósito visual y otro activo, basado en la información espacial, como un anotador interno. Dado que estos sistemas no tienen una gran capacidad de almacenaje y el ejecutivo central era fundamentalmente un sistema puramente atencional (Baddeley, 1996; Norman & Shallice, 1986), fue necesario añadir un elemento que conectase a esta memoria con el almacén a largo plazo. Este elemento fue el almacén episódico (Baddeley, 2002; Baddeley, 2003; Baddeley & Logie, 1999). Las pruebas más utilizadas para evaluar la memoria de trabajo son las tareas *n*-back (o pruebas que evalúan la actualización de la información) y las tareas de ejecución dual o doble tarea.

Las funciones ejecutivas se han definido como “el conjunto de las capacidades mentales necesarias para formular metas, planificar cómo alcanzarlas y llevar a cabo esos planes de forma efectiva” (Baddeley, 1998; Elliott, 2003; Lezak, 1982). Si las habilidades cognitivas constituyen “el qué”, las capacidades de una persona, las

funciones ejecutivas son “el cómo”, la habilidad de desarrollar planes, proyectos y procedimientos para alcanzar una meta (Lezak, 1982). Baddeley lo considera un mecanismo unitario, pese a cumplir diferentes funciones como atender a la realización de dos tareas simultáneamente, cambiar de estrategia, atender selectivamente e ignorar estímulos irrelevantes y típicamente las localiza en los lóbulos frontales, aunque realmente se distribuyen por amplias zonas del cerebro (Baddeley, 1996, 1998, 2002). Miyake y colaboradores han indicado el carácter no unitario de las funciones ejecutivas y han destacado tres de ellas: la alternancia entre tareas, la actualización y supervisión de las representaciones de la memoria de trabajo y la inhibición de las respuestas preponderantes (Miyake et al., 2000). Una prueba característica para medir las funciones ejecutivas es el Wisconsin Card Sorting Test (WCST) de Heaton, Chelune, Talley, Kay & Curtiss (1993)

1.2. Envejecimiento normal, cambios cerebrales y cognitivos.

En el proceso de envejecimiento el cerebro disminuye su volumen, la materia gris y blanca también decrecen y se producen cambios estructurales y neuroquímicos que afectan a las capacidades cognitivas (Raz, 2000). Aunque estos cambios no son uniformes, la mayor reducción del volumen cerebral se ha observado en el núcleo caudado y en el cerebelo, y en proporciones similares en el hipocampo y en el córtex de asociación. Sin embargo, en la zona entorrinal la reducción es mínima y el volumen del córtex visual primario permanece estable (Raz et al., 2005). Por otra parte, Park y Reuter-Lorenz propusieron un modelo de envejecimiento cognitivo a partir de estudios de resonancia magnética funcional (Park & Reuter-Lorenz, 2009) en el que los ancianos con buen rendimiento cognitivo muestran una mayor activación neuronal que los adultos jóvenes y ésta aparece distribuida en los dos hemisferios, siendo el córtex prefrontal la

parte más versátil en el mecanismo compensatorio. Este modelo ha sido posteriormente revisado por las autoras para incluir factores de enriquecimiento neuronal, como la ausencia de patologías relacionadas con la edad (los mecanismos compensatorios son más eficaces con un soporte neurobiológico intacto), que junto a elevados niveles de educación y/o habilidad pueden resultar protectores para la función cognitiva, así como un buen estado de forma física y cardiovascular, el multilingüismo y estar involucrado en actividades sociales y de ocio (Reuter-Lorenz & Park, 2014). Por otra parte, existen también “fuentes neurales de detrimento o empobrecimiento”. Se trata de factores de deterioro neuronal que limitan las posibilidades de un envejecimiento cognitivo normal. Los más representativos son la presencia del gen APOE-4, riesgos vasculares, como la DM2, la obesidad, el tabaquismo, las enfermedades cardíacas y la depresión mayor. Finalmente, las autoras destacan los efectos positivos del entrenamiento físico y cognitivo para el mantenimiento y mejora de las capacidades cognitivas en los mayores.

El deterioro de la memoria declarativa parece que está asociado con cambios en el lóbulo temporal medial, hipocampo y zonas adyacentes como: parahipocampo, y córtex entorrinal y perirrinal (Hoyer & Verhaeghen, 2006). Los cambios más notorios producidos en los procesos cognitivos durante el envejecimiento son los relativos a la velocidad de procesamiento, memoria a largo plazo y memoria de trabajo, mientras que el declive es menor en memoria verbal (Park et al., 2002; Raz et al., 2005; Reuter-Lorenz & Park, 2014).

La memoria implícita, un tipo de memoria a largo plazo, de tipo perceptivo, que discurre por vías neurales (visuales, auditivas o táctiles) que no se ven tan afectadas por el envejecimiento, se ha hallado que permanece intacta incluso en las primeras fases de la EA (Ballesteros et al., 2009; Ballesteros & Reales, 2004; Osorio et al., 2010; Raz et al., 2005; Squire, 2004). Por otra parte, en el envejecimiento normal la actividad cerebral

de los mayores es superior en comparación con la de los adultos jóvenes lo que apoyaría la hipótesis de la activación compensatoria del cerebro. Davis y colaboradores, en un estudio con resonancia magnética funcional encontraron que con la edad, se producía una reducción en la actividad occipital al tiempo que la actividad en el córtex prefrontal se incrementaba en tareas de recuerdo episódico y de percepción visual (Davis, Dennis, Daselaar, Fleck & Cabeza, 2008). Estos efectos se han encontrado también en otros trabajos de varios investigadores (Cabeza, Anderson, Locantore & McIntosh, 2002; Osorio et al., 2010; Park, Polk, Mikels, Taylor & Marshuetz, 2001; Park & Reuter-Lorenz, 2009). Ballesteros y otros (Ballesteros, Bischof, Goh & Park, 2013) en un estudio conductual y de resonancia magnética funcional con jóvenes y mayores sanos mostraron efectos de *priming* conductual similares en ambos grupos de edad. Lo más importante fue que a nivel cerebral ambos grupos mostraron una reducción en la activación neuronal relacionada con la repetición en regiones cerebrales anteriores y posteriores asociadas al *priming* neural. No obstante, los mayores mostraron una extensión y magnitud extraordinariamente reducidas, frente a los adultos jóvenes, que mostraron una activación más diseminada de la red neuronal para objetos visuales repetidos. Esto significa que, a pesar de que el *priming* conductual permanezca invariable con la edad, aparecen claras diferencias en el *priming* neural. Las regiones cerebrales que muestran signos de *priming* neural son menos extensas en los mayores que en los jóvenes, Además, los mayores mostraron más actividad en la insula con la repetición de los estímulos, lo que sugiere que los mayores necesitan mayor esfuerzo neural en las regiones asociadas al procesamiento conceptual o semántico. Estos patrones de activación están en consonancia con los procesos de compensación neural en los mayores propuestos por la teoría del “andamiaje” (Park & Reuter-Lorenz, 2009).

El estudio de los factores genéticos que pueden estar relacionados con el envejecimiento cognitivo se ha centrado principalmente en la apolipoproteína ApoE, en especial en los alelos $\epsilon 2$, $\epsilon 3$ y $\epsilon 4$. Esta proteína es una proteína plasmática relacionada con el metabolismo y transporte de lípidos, principalmente el colesterol. Parece que tiene una relación importante con el deterioro cognitivo y la EA, en concreto es la memoria episódica, la más afectada por la posesión de uno u otro alelo, siendo los portadores del alelo $\epsilon 4$ son los más proclives al deterioro (Greenwood, Lambert, Sunderland & Parasuraman, 2005; Lind et al., 2006; Nilson et al., 1997; Nilson, Nyberg & Backman, 2002; Raz et al., 2005; Wilson et al., 2002). Aunque recientemente Kaup y sus colegas han encontrado que un mayor nivel de formación y lectoescritura, sexo femenino y la ausencia de DM2 son factores de resiliencia en portadores de ese alelo (Kaup et al., 2015).

También se ha estudiado el papel de la enzima Catecol O-metiltransferasa (COMT) y sus polimorfismos Val/Met en el rendimiento cognitivo (De Frias et al., 2005), encontrándose que el genotipo Met/Met era predictor de un mejor funcionamiento en la ancianidad que el genotipo Val/Val, específicamente en las funciones ejecutivas.

En cuanto a los estilos de vida y condiciones de salud, los estudios realizados sugieren que los mayores que practican ejercicio físico tienen un mejor rendimiento cognitivo que los que no lo hacen, especialmente en tareas de velocidad de procesamiento y control ejecutivo (Ballesteros, Mayas & Reales, 2013b; Erickson & Kramer, 2009; Toril, Reales & Ballesteros, 2014), también en tareas de memoria y atención (Toril et al., 2014), recuerdo libre (Bunce & Murden, 2006), y tareas visuoespaciales (Muiños & Ballesteros, 2014). No solo el sedentarismo tiene efectos negativos para un envejecimiento cognitivamente óptimo, las enfermedades relacionadas

con el envejecimiento, que en general tienen causas metabólicas, tienen un efecto especialmente deletéreo en la función cognitiva, cuando no, directamente son un claro riesgo para la aparición de enfermedades neurodegenerativas, como los diferentes tipos de demencias (Biessels, Van der Heide, Kamal, Bleys & Gispen, 2002; Bosco, Fava, Plastino, Montalcini & Pujia, 2011; Matsuzaki et al., 2010).

1.3. Envejecimiento en personas con diabetes tipo 2

El envejecimiento conlleva, en muchos casos, disfunciones en los procesos metabólicos que tienen influencia negativa sobre el funcionamiento cognitivo. Es sabido que para que el cerebro funcione correctamente necesita de la glucosa y, dado que no puede almacenarla, la barrera hematoencefálica es su principal fuente de acceso. La glucosa es introducida en el cerebro principalmente por los transportadores GLUT, existiendo un equilibrio entre la glucosa en la circulación periférica y la proporcionada al cerebro, de modo que un aumento crónico de glucosa en la periferia produce una disminución de aporte al cerebro (Convit, 2005). Por otra parte, la regulación de la glucosa está vinculada a los niveles de cortisol, de modo que un incremento en el nivel de cortisol produce una disminución del transporte de glucosa a las neuronas hipocámpales y a la glía. Asimismo, la insulina es la hormona que se encarga del metabolismo de la glucosa en el organismo y además desarrolla un papel neuromodulador en el cerebro (Schulinkamp, Pagano, Hung & Raffa, 2000). Así pues, la hiperinsulinemia (o exceso de insulina en el organismo), por hipoglucemia u otras causas (Kivimaki et al., 2009; Sommerfield, Deary & Frier, 2004) tanto como la insulinoresistencia o incapacidad celular de metabolizar la glucosa por parte de la insulina (Convit, 2005; Kuljis & Salkovic-Petrisic, 2011; Luchsinger, 2010; Williamson, McNeilly & Sutherland, 2012) son factores que implican daño cerebral y, por

consiguiente, deterioro cognitivo. De hecho, la DM2 es un factor de riesgo elevado para padecer disfunción cognitiva y EA (Winkler et al., 2014; Yamazaki et al., 2011).

La investigación sugiere que los mayores con DM2 presentan peor rendimiento que los mayores que no tienen este tipo de trastorno. Por ejemplo, Van den Berg y colaboradores, en una revisión de investigaciones realizadas, encontraron resultados de deterioro cognitivo en la mayor parte de trabajos evaluados sobre factores de riesgo de un acelerado deterioro cognitivo (DM2, hipertensión, dislipidemia y obesidad), encontrando una mayor asociación con la DM2, sobre todo en memoria, flexibilidad cognitiva y velocidad de procesamiento (Van den Berg, Kloppenborg, Kessels, Kappelle & Biessels, 2009).

Abbatecola y colaboradores, en un estudio longitudinal en el que utilizaron el MMSE y una medida de función ejecutiva, encontraron peor funcionamiento cognitivo en pacientes DM2 que en personas no diabéticas (de entre 65 y 85 años), (Abbatecola et al., 2010).

Recientemente, Nazaribadie y colaboradores en un estudio transversal han encontrado peor rendimiento en procesamiento de la información y funciones ejecutivas en pacientes diabéticos en comparación con sujetos sanos en una muestra de entre 35 y 60 años a los que evaluaron con el WCST (Wisconsin Card Sorting Test), el PASAT (Paced Auditory Serial Test) y el subtest de codificación de símbolos del WAIS-R (Wechsler Adult Intelligence Scale- Revised) (Nazaribadie et al., 2014).

Sin embargo, otros investigadores no han hallado diferencias significativas. En un estudio longitudinal realizado a lo largo de cuatro años, Van den Berg y colaboradores no encontraron un deterioro acelerado en los mayores diabéticos comparándolos con los ancianos sanos. En este estudio utilizaron once tareas que cubrían los dominios cognitivos de “razonamiento abstracto”, “memoria: memoria de trabajo, memoria

inmediata y tasa de aprendizaje, tasa de olvido”, “velocidad de procesamiento”, “atención y función ejecutiva” y “visuoconstrucción” (Van den Berg et al., 2010).

En cuanto a la memoria implícita los escasos estudios realizados encuentran que permanece preservada no solo en el envejecimiento normal sino también en el envejecimiento con DM2 (Asimakopoulou et al., 2002; Redondo et al., 2015; Redondo et al., 2010).

Por otra parte, a la hora de estudiar los déficits cognitivos atribuibles a la DM2 es necesario tener en cuenta los factores que generalmente aparecen asociados a ésta y que son, por sí mismos, factores de riesgo de deterioro cognitivo como son la hipertensión y el síndrome metabólico, entre otros (Meusel et al., 2014).

1.4. Envejecimiento en enfermos de Alzheimer

La EA se caracteriza por una pérdida progresiva de la memoria a largo plazo voluntaria y demás funciones cognitivas, así como cambios histopatológicos en el cerebro, que suceden en la edad media o avanzada de la vida (McKhann et al., 1984). El diagnóstico se confirma tras la muerte del enfermo con la autopsia del paciente. Las fases en la evolución de la enfermedad se denominan: EA probable (en sus comienzos), EA posible (cuando ya el deterioro es más notorio y limitante) y EA definitivo cuando el paciente fallece y se obtiene la biopsia del tejido encefálico. Se han realizado algunas revisiones (Alzheimer's Association, 2009; Budson & Solomon, 2012; Dubois et al., 2010) para el conocimiento y búsqueda de una intervención cada vez más temprana que palie y reduzca las consecuencias negativas de la enfermedad. Por ejemplo, se han hallado diferencias en la distribución del flujo cerebral y alteraciones en la materia gris y blanca en los EA en una fase muy inicial de la enfermedad (Alsop, Casement, De Bazelaire, Fong & Press, 2008; Andin, Passant, Gustafson & Englund, 2007), así como

atrofia hipocampal y agrandamiento ventricular (Apostolova et al., 2012) en mayor medida que en el envejecimiento normal.

Se encuentran cada vez más evidencias de que en la EA aparecen fallos en el metabolismo de la glucosa y en la acción de la insulina en el cerebro que vinculan en gran medida a esta enfermedad con la diabetes, específicamente con el tipo 2. Este tipo de diabetes es la que se produce con la edad y conlleva, no sólo problemas para metabolizar la glucosa, sino también la dificultad de las células para que la insulina cumpla su función (insulinorresistencia) (Correia et al., 2012; Craft, 2005; De la Monte, 2009; Liu, Liu, Grundke-Iqbal, Iqbal & Gong, 2009; Takeda, Sato, Rakugi & Morishita, 2011).

La literatura sobre el tema coincide en señalar las diferencias en el funcionamiento cognitivo en las primeras fases de la EA, incluso en mayores con deterioro cognitivo leve (que, en muchos casos, es un claro predecesor de la EA) respecto del envejecimiento normal, la memoria explícita, la velocidad de procesamiento y la memoria de trabajo aparecen rápidamente afectadas (Ballesteros, Mayas & Reales, 2013a; Binetti et al., 1996; Grady, Furey, Pietrini, Horwitz & Rapoport, 2001; Holger, 2013; Huntley & Howard, 2010; Manzanero, 2007; White & Ruske, 2002). Respecto a la memoria implícita, en la mayor parte de investigación al respecto, ésta permanece preservada, especialmente en las primeras fases de la enfermedad (Ballesteros & Reales, 2004; Ballesteros et al., 2007; Fleischman, 2007; Fleischman & Gabrieli, 1998; Redondo et al., 2015; Verfaellie, Keane & Johnson, 2000)

1.5. Breve descripción de los estudios que componen esta Tesis Doctoral, propósito e hipótesis

El objetivo de esta Tesis Doctoral ha sido desarrollar y extender el conocimiento que tenemos acerca del envejecimiento cuando el anciano sufre una de las enfermedades más comunes de nuestra época, la DM2 o diabetes no insulino-dependiente y su relación con los procesos de envejecimiento saludable. También ha sido nuestro objetivo estudiar su relación con los procesos neurodegenerativos que se producen en la EA, enfermedad neurodegenerativa con la que cada día se encuentran nuevos vínculos e interrelaciones. Respecto a los procesos neuroanatómicos, moleculares y metabólicos existe abundante literatura sobre el funcionamiento cognitivo. Sin embargo, estudios en los que se utilicen métodos exhaustivos de evaluación y control de las muestras son más bien escasos. Por tanto, uno de los objetivos principales de esta Tesis es estudiar los procesos de memoria en muestras bien definidas, evitando de este modo, tal como señala Meusel, los factores metabólicos y de salud que puedan distorsionar la ejecución en las pruebas cognitivas, (Meusel et al., 2014).

El primer estudio de esta Tesis Doctoral se centró en comprobar si aparecen diferencias en la ejecución en pruebas de memoria explícita e implícita entre los mayores con DM2 y los mayores sanos. Los resultados de este estudio mostraron que la memoria explícita aparecía diferencialmente deteriorada mientras que la memoria implícita se mantuvo en los grupos comparados, en concordancia con la mayor parte de la literatura existente.

Como la DM2 es una enfermedad considerada de mayor riesgo para padecer EA y apreciamos, en este primer acercamiento que los mayores con DM2 mostraban peor funcionamiento mnésico que los mayores sanos, nos planteamos la necesidad de comparar a los pacientes diabéticos con pacientes EA. Por otro lado, se consideró

necesario realizar una selección rigurosa de las muestras para evitar los efectos sobre el rendimiento cognitivo de factores no directamente relacionados con la DM2 y que, fácilmente aparecen vinculados a ésta, además de ser causantes, por sí mismos de deterioro (por ejemplo, hipertensión, lesiones hepáticas, etc).

En el segundo estudio de la Tesis, se evaluó la memoria implícita y la memoria explícita con el fin de comprobar si:

(1) La memoria explícita e implícita aparecen deterioradas en el grupo de mayores diabéticos frente al grupo control de mayores sanos.

(2) Ambos tipos de memoria aparecen deteriorados de forma similar en los mayores diabéticos comparados con el grupo de EA.

(3) Los niveles de hemoglobina glicosilada (una medida del funcionamiento de la glucorregulación a largo plazo) están relacionados con los resultados en las pruebas de memoria implícita y explícita.

El tercer estudio de esta Tesis tuvo como objetivos:

(1) Conocer y comparar el funcionamiento cognitivo de estos tres grupos (mayores sanos, enfermos diabéticos y EA) en tareas de velocidad de procesamiento de la información, de memoria de trabajo y funciones ejecutivas.

(2) Saber si los enfermos diabéticos actúan igual que los mayores sanos o si mostraban algún deterioro similar al de los EA.

(3) Determinar si los valores de hemoglobina glicosilada tienen relación con el funcionamiento cognitivo en éstas áreas.

En este último estudio se utilizaron nuevas pruebas para medir los tiempos de reacción y memoria de trabajo en los tres grupos definidos: mayores sanos (65 años y mayores), mayores diabéticos sin otros trastornos y EAs no diabéticos ni con

enfermedades metabólicas. La función ejecutiva se evaluó mediante el Wisconsin Card Sorting Test (WCST).

Las hipótesis que se han sometido a contraste experimental han sido las siguientes:

I- La memoria implícita, evaluada mediante la existencia de *priming* de repetición, permanecerá preservada tanto en mayores sanos como en los mayores con DM2 y en los pacientes EA.

II- En cuanto a la memoria explícita, esperamos que sea mejor en los mayores sanos que en los pacientes con DM2 y que éstos actúen mejor que los EA.

III- Esperamos que los tiempos de reacción, tanto simple como de elección, diferencien significativamente a los participantes mayores controles de los demás grupos y también nos interesó saber si los enfermos diabéticos responden como los EA.

IV- En cuanto a la memoria de trabajo, evaluada con pruebas *n*-back, esperamos que los diferentes grupos se diferencien entre sí, con la mejor ejecución en los mayores controles sanos y la peor en los EA.

V- Esperamos igualmente una diferente ejecución en cada grupo en cuanto a la función ejecutiva, evaluada mediante el WCST.

VI- Finalmente, esperamos que los valores de hemoglobina glicosilada se encuentren relacionados con el rendimiento cognitivo.

CAPÍTULO 2

MEMORIA IMPLÍCITA Y EXPLÍCITA EN MAYORES NO DEMENTES CON TRASTORNOS METABÓLICOS PRODUCIDOS POR LA DIABETES MELLITUS TIPO 2

**Memoria implícita y explícita en mayores no dementes con
trastornos metabólicos producidos por la diabetes mellitus
tipo 2**

Maria Teresa Redondo, José M. Reales y Soledad Ballesteros

Universidad Nacional de Educación a Distancia

Psicológica (2010), 31, 87-108.

2.1. Resumen

En este estudio hemos investigado si la memoria implícita de palabras se encuentra preservada en el envejecimiento normal y en el envejecimiento con diabetes mellitus. El estudio también ha evaluado la posible disociación entre dos formas de acceder a la información previamente codificada, implícita y explícita. Los resultados han mostrado un *priming* de repetición similar en los tres grupos que han participado en el estudio (adultos jóvenes, mayores sanos y pacientes diabéticos). Por el contrario, los tres grupos han diferido en la capacidad de su memoria de reconocimiento. La memoria explícita se encuentra deteriorada en el grupo de pacientes diabéticos con respecto a los mayores sanos. Además, los adultos jóvenes actuaron mejor que los dos grupos de mayores. El mantenimiento del *priming* visual de palabras en pacientes diabéticos y mayores sanos en relación al *priming* obtenido por los adultos jóvenes apoya la idea de que la memoria implícita depende de un sistema de memoria perceptivo diferente del sistema temporal medio del que depende la memoria explícita.

PALABRAS CLAVE: Diabetes Mellitus tipo 2, envejecimiento, *priming*, memoria de reconocimiento, compleción de raíces de palabras.

Abstract

The present study investigated whether implicit memory for words is spared in normal aging and in older patients with diabetes mellitus. The study also examined the possible dissociation between two ways to accessing previously encoded information, implicitly and explicitly. Similar word repetition *priming* was found in the three groups that participated in the study (young adults, older healthy adults and diabetic patients). In contrast, the groups differed significantly in explicit recognition. Explicit memory was impaired in diabetic patients compared to healthy older adults. Moreover, young adults performed better than the two older groups. The preservation of visual word *priming* in the diabetic patients supports the idea that implicit memory is mediated by a perceptual memory system different from the medial-temporal system underlying explicit recognition.

KEY WORDS: Aging, *Priming*, Recognition, Type 2 Diabetes Mellitus, Word-stem completion

2.2. Introducción

El envejecimiento es un proceso desigual y complejo en el que se producen marcadas diferencias entre los seres humanos, tanto a nivel físico como cognitivo (Fleischman & Gabrieli, 1998; Nilson, 2003; Park et al., 2001). Los estudios realizados sobre las interrelaciones entre los niveles físico y cognitivo sugieren que el deterioro en el funcionamiento metabólico va acompañado en muchas ocasiones de deterioro cognitivo.

El objetivo de este estudio ha sido investigar el estatus de la memoria implícita mediante una prueba de completación de fragmentos de palabras en mayores con diabetes mellitus y en mayores sin diabetes que actuaron como grupo control. En el estudio participó también un grupo de adultos jóvenes para comprobar los posibles cambios de la memoria con la edad. Estudiamos, además, la posible disociación entre la medida de la memoria implícita y explícita en función de la enfermedad y de la edad.

La memoria no es un proceso unitario y la literatura ha mostrado la existencia de distintos sistemas de memoria, para revisiones ver: (Gabrieli, 1998; Henson, 2003; Schacter, 1987; Squire, 1992; Tulvig & Schacter, 1990). La memoria explícita, voluntaria, consciente, se evalúa normalmente mediante pruebas de recuerdo libre, recuerdo señalado y reconocimiento. Estas pruebas requieren la recuperación consciente de la experiencia almacenada previamente. Este tipo de memoria experimenta un deterioro con la edad pero se encuentra profundamente deteriorada desde las primeras fases de la enfermedad de Alzheimer. Este deterioro de la memoria explícita constituye normalmente el primer síntoma de demencia. En claro contraste, la memoria implícita no requiere la recuperación intencional o consciente de la información codificada previamente y se evalúa de forma incidental utilizando una amplia variedad de pruebas

indirectas o implícitas en las que no se hace ninguna referencia a la experiencia previa con los estímulos. La forma habitual de mostrar la existencia de este tipo de memoria, llamada implícita, consiste en mostrar que existe *priming* perceptivo o de repetición. Siendo el *priming*, la mejor actuación en términos de precisión y/o de tiempo de respuesta con los estímulos presentados previamente durante la fase de codificación, en comparación con estímulos nuevos sin que la persona intente recuperar de manera voluntaria e intencional la información previamente presentada durante la fase de estudio (o fase de codificación). En contraste con el deterioro temprano de la memoria explícita, la memoria implícita suele encontrarse preservada en las primeras fases de la enfermedad de Alzheimer (para revisiones ver, (Fleischman, 2007; Fleischman & Gabrieli, 1998).

Estudios sobre envejecimiento han mostrado el deterioro con la edad de distintos tipos de memoria, incluida la memoria de trabajo y la memoria a largo plazo episódica, explícita (Craik & Salthouse, 2000; Park et al., 2001; Park & Reuter-Lorenz, 2009). Sin embargo, la memoria implícita se encuentra generalmente preservada en el envejecimiento normal (Ballesteros et al., 2009; Ballesteros & Reales, 2004; Ballesteros et al., 2007; Ballesteros, Reales, Mayas & Heller, 2008; La Voie & Light, 1994; Mitchell, 1989; Osorio et al., 2010) e incluso en las primeras fases de la enfermedad de Alzheimer (Ballesteros & Reales, 2004; Fleischman, 2007; Fleischman & Gabrieli, 1998).

La investigación médica descubrió hace tiempo que la glucosa es fundamental para el funcionamiento del cerebro, pero las neuronas son incapaces de sintetizarla o almacenarla (Convit, 2005; Stolk, Breteler, Ott & Pols, 1997) por lo que dependen de dos factores principales: un tipo de enzimas, las GLUT-1 (transportador transmembranal de la glucosa) que la transportan a través de la barrera

hematoencefálica y de la insulina, que actúa como moduladora mediante la estimulación de la captación de glucosa (Schulinkamp et al., 2000). El fallo en alguno de los complejos mecanismos que proporcionan un aporte equilibrado de glucosa al cerebro produce trastornos cognitivos relacionados fundamentalmente con la memoria (Austin & Deary, 1999; Convit, Wolf, Tarshish & De Leon, 2003; Donohoe & Benton, 2000; Fontbonne, Berr, Ducimetière & Alperovitch, 2001; Messier, Gagnon & Knott, 1997), especialmente en los ancianos (Ryan & Geckle, 2000).

Se han estudiado diferentes aspectos de la memoria y del rendimiento cognitivo en relación con la ingesta de glucosa y también con la glucoregulación (Donohoe & Benton, 2000; Messier et al., 1997), tanto desde el punto de vista de los beneficios, como desde la perspectiva de los perjuicios que pueden producir la propia glucosa y su metabolismo (Hiltunen, KeinaÈnen-Kiukaanniemi & Läärä, 2001; Korol & Gold, 1998; Sommerfield et al., 2004). Durante el proceso de envejecimiento se produce una disminución en la eficacia en la glucoregulación (Austin & Deary, 1999; Donohoe & Benton, 2000; Hewer, Mussell, Rist, Kulzer & Bergis, 2003; Korol & Gold, 1998; Messier et al., 1997; Messier & Teutenberg, 2005; Messier et al., 2003; Ramasamy et al., 2005; Shuvaev et al., 2001). Además, los trastornos diabéticos producen cambios metabólicos y vasculares relacionados con la hiperglucemia crónica y con los defectos en la acción de la insulina en el cerebro que son similares a los efectos producidos por el envejecimiento cerebral (Donohoe & Benton, 2000; Gispen & Biessels, 2000; Ramasamy et al., 2005; Shuvaev et al., 2001).

2.2.1. *La diabetes mellitus y su relación con la cognición*

Tanto la Organización Mundial de la Salud (OMS) como la Asociación Americana de Diabetes definen a la *diabetes mellitus* como un grupo de enfermedades metabólicas caracterizadas por hiperglucemia producida por defectos en la secreción de insulina, en su acción o en ambos (Anonymous, 2002). Los defectos en la producción de insulina se producen por un fallo en las células pancreáticas. Por otro lado, la acción deficiente de la insulina resulta de la secreción inadecuada y/o la respuesta disminuida de los tejidos a la misma en uno o más puntos de los complejos mecanismos de acción de la hormona. Las dos anomalías, en ocasiones, coexisten en el mismo paciente. Ambos mecanismos de generación de la *diabetes mellitus* definen, a su vez, dos grandes grupos de diabetes: la DMID (diabetes mellitus insulino-dependiente) o tipo 1 y la NIDDM (no insulino-dependiente diabetes mellitus) o tipo 2.

El tipo 2 muestra mayor prevalencia que el tipo 1 y es consecuencia de una resistencia a la insulina junto a un defecto en su secreción (aunque no conlleva una dependencia vital del aporte externo de la misma). Los pacientes tipo 2 muestran un gran porcentaje de obesidad y esta obesidad, en sí misma, causa algún grado de insulino-resistencia.

Existe una asociación importante entre esta enfermedad y el deterioro cognitivo leve, e incluso con la demencia (Arvanitakis et al., 2004; Awad et al., 2004; Den Heijer et al., 2003; Gispen & Biessels, 2000; Gregg & Brown, 2003; Kumari, Brunner & Fuhrer, 2000; Luchsinger, Tang, Stern, Shea & Mayeux, 2001; McGuire et al., 2006; Messier et al., 2003; Nilsson & Whalin, 2009; Shuvaev et al., 2001; Simons et al., 2006; Skoog, Kalaria & Breteler, 1999; Strachan, Deary, Ewing & Frier, 1997; Whalley, 2002). Por ejemplo, Biessels y colaboradores (Biessels et al., 2002) han informado de alteraciones en algunos procesos cognitivos como la memoria, el aprendizaje, la

resolución de problemas y la velocidad de procesamiento psicomotora en pacientes diabéticos (tipo 1) en comparación con controles normales. Sin embargo, no todos los estudios muestran este patrón de resultados (Ryan, 2005).

Los estudios previos sobre la relación entre la diabetes mellitus y el funcionamiento cognitivo se han centrado fundamentalmente en el aprendizaje y la memoria explícita, en la resolución de problemas y en la velocidad de procesamiento. Sin embargo, apenas se ha estudiado si la memoria implícita, evaluada a través del *priming* de repetición, se encuentra preservada en estos pacientes. Por lo que sabemos, la única excepción es el estudio de Asimakopoulou (Asimakopoulou et al., 2002) en el que participó un grupo con diabetes tipo 2 y un grupo control (no diabético). En el estudio se incluyeron tareas de memoria implícita como parte de la evaluación del funcionamiento cognitivo, encontrando que este tipo de memoria parece estar preservada en pacientes diabéticos.

La diabetes está asociada con un incremento del riesgo de demencia en la vejez. Con la atrofia corticosubcortical moderada, un aumento paulatino de las hiperintensidades en la sustancia blanca, y deficiencias en la conducción de señales en el SNC en la diabetes tipo 1 y 2 que dan lugar a la llamada “encefalopatía diabética”, caracterizada por un enlentecimiento progresivo y por déficits cognitivos clínicamente significativos paralelos a cambios neurofisiológicos en el cerebro (Gispén & Biessels, 2000).

2.2.2. Modificación de las estructuras cerebrales y plasticidad sináptica relacionada con los procesos diabéticos

En modelos animales se ha observado que tanto el envejecimiento como la diabetes, inducida con estreptozocina o espontáneamente (a través de cepas de ratones

genéticamente alterados), alteran la plasticidad sináptica hipocampal, aumentando la depresión a largo plazo y descendiendo la potenciación a largo plazo (Biessels & Gispen, 2005; Gispen & Biessels, 2000; Kamal, Biessels, Duis & Gispen, 2000).

Messier, Gagnon y Knott (Messier et al., 1997) examinaron la memoria lógica, el recuerdo libre y el reconocimiento en una muestra de adultos mayores no diabéticos (de 55 años en adelante) en dos condiciones: después de la ingesta de glucosa o de una solución de sacarina que actuó como placebo. Los resultados mostraron una actuación inferior en aquellos participantes con peor metabolismo de la glucosa.

Convit, Wolf, Tarshish y De Leon (Convit et al., 2003) estudiaron el funcionamiento de la memoria y el volumen hipocampal en adultos con tolerancia disminuida a la glucosa pero sin diagnóstico de diabetes. Los resultados mostraron déficits en la memoria episódica a corto plazo y disminución del volumen hipocampal en los mayores. Estos resultados están en línea con los de Den Heijer, Vermeer, Van Dijk y otros (Den Heijer et al., 2003) en un estudio con diabéticos (DM2) y no diabéticos con insulinoresistencia. También se ha encontrado una peor actuación en pruebas de memoria de trabajo, memoria declarativa y funciones ejecutivas en ancianos con una mala glucohomeostasis (Messier et al., 2003). En un estudio reciente, Nilsson y Wahlin (Nilsson & Whalin, 2009) han encontrado un deterioro de la memoria episódica no sólo en mayores diabéticos sino también en ancianos con elevados niveles de hemoglobina glicosilada (HbA_{1c}) que, si bien no alcanza para establecer un diagnóstico de diabetes, sí representa un factor de riesgo para desarrollarla. Otros estudios también han encontrado resultados similares en tareas de memoria episódica (Hiltunen et al., 2001; Smidt et al., 2004; Vanhanen, Koivisto, Kuusisto & Mykkanen, 1998) pero ninguno de estos trabajos ha estudiado si la memoria implícita se encuentra preservada en estos pacientes.

2.2.3. Glucosa, insulina y productos finales de glicación avanzada

Aunque la glucosa mejora la memoria en los mayores, pacientes de Alzheimer y personas con síndrome de Down (Korol & Gold, 1998) su función está limitada en los enfermos diabéticos. Una elevación persistente en la glucosa periférica dificulta el transporte de la misma a través de la barrera hematoencefálica, limitando su disponibilidad en el cerebro (Convit, 2005). En hiperglucemia aguda, los pacientes diabéticos presentan disminuida la memoria de trabajo y la velocidad de procesamiento de la información, a la vez que presentan déficits atencionales, *arousal* reducido incremento de la disforia y la ansiedad (Sommerfield et al., 2004). Los enfermos con buena tolerancia a la glucosa tienen mejor rendimiento cognitivo que los que la toleran peor (Donohoe & Benton, 2000). Convit ha propuesto un modelo explicativo del deterioro cognitivo producido por la diabetes tipo 2 según el cual, la vasodilatación del tejido endotelial dificulta el aporte de glucosa al cerebro, induciendo una hipoglucemia funcional que conlleva déficit cognitivos (Convit, 2005), además de una hipercortisolemia. Esta cadena de alteraciones produce un deterioro y atrofia hipocampal (muy sensible a los cambios de glucosa), alterando, consecuentemente, la regulación del eje hipotálamo-hipofisario-adrenal (Bruehl et al., 2007; Convit, 2005).

Stolk, Breteler, Ott y colaboradores. estudiaron el papel de la insulina y la insulino-resistencia en el deterioro cognitivo de personas no diabéticas de Rotterdam (*The Rotterdam Study*) (Stolk et al., 1997), observando que el nivel de insulina en las mujeres estuvo inversamente asociado con la función cognitiva, esto es, a más insulina, menor función cognitiva (evaluada con el MMSE, una prueba muy general, con poco contenido de memoria). Esta relación no se manifestó en la insulino-resistencia ni en la muestra masculina. Existe también una resistencia incrementada a la insulina en

pacientes con factores de riesgo cardiovascular tales como la obesidad, dislipemia, tolerancia dañada a la glucosa y presión arterial alta (Elias, Elias, D'Agostino & Cupples, 1997; Knopman et al., 2001; Stolk et al., 1997). Hassing, Hofer, Nilsson y colaboradores. encontraron un mayor deterioro cognitivo en pacientes con diabetes tipo 2 e hipertensión que en personas sanas o que presentaban sólo uno de estos dos trastornos (Hassing et al., 2004). Sin embargo, Verhaeghen, Borchelt y Smith encontraron que la memoria episódica se veía únicamente afectada por la diabetes (Verhaeghen, Borchelt & Smith, 2003). Los mecanismos de acción implicados en los trastornos metabólicos de la diabetes mellitus no insulino-dependiente deterioran el sistema vascular y cerebral (Convit, 2005; Den Heijer et al., 2003) produciendo resultados similares al deterioro producido en la enfermedad de Alzheimer y otras demencias aunque los resultados de los estudios longitudinales no han sido unívocos (Arvanitakis et al., 2004; Luchsinger et al., 2001; Nilsson & Whalin, 2009; Simons et al., 2006; Stolk et al., 1997). Mientras un buen nivel intelectual previo y una continuidad en las actividades físicas y hábitos de vida saludables pueden proteger a los mayores de padecer procesos neurodegenerativos (Simons et al., 2006), la diabetes mellitus tipo 2 incrementa el deterioro cognitivo que se produce en el envejecimiento e incluso puede constituir un factor de riesgo de padecer algún tipo de demencia (Van Boxtel, Buntinx, Houx & Metsemakers, 1998).

Aunque hace tiempo que se conoce que la diabetes mellitus produce trastornos cerebrales que afectan al funcionamiento cognitivo, no se conocen sus mecanismos funcionales ni si el grado y tipo de deterioro cognitivo asociado con la diabetes se diferencia del deterioro asociado a otras patologías presentes en las personas mayores.

Los trabajos revisados sugieren que uno de los procesos cognitivos deteriorados en la diabetes mellitus es la memoria episódica (explícita) pero se desconoce la

influencia de esta enfermedad en otro tipo de memoria más automática de tipo perceptivo. El objetivo de este trabajo es investigar si la memoria implícita, evaluada mediante una tarea de *priming* de repetición, se encuentra preservada en mayores con diabetes mellitus. En concreto, esperamos encontrar preservada la memoria implícita tanto en mayores sanos como en los mayores con diabetes mellitus y que la actuación de ambos grupos no se diferencie de la actuación de un grupo de adultos jóvenes sanos no diabéticos en términos de *priming* de repetición. Con respecto a la memoria explícita, basándonos en un gran número de resultados previos de la literatura esperamos que sea mejor en los adultos jóvenes que en los mayores sanos y con diabetes, y que los mayores diabéticos actúen peor que los mayores sanos.

2.3. Método

2.3.1. Participantes

En el estudio han participado dos grupos de personas mayores de 65 años y un grupo de adultos jóvenes (de 25 a 35 años). Los participantes desconocían el objetivo del experimento. Todos tenían visión normal o corregida a normal. Del total de participantes seleccionados inicialmente, se descartaron 20 que cumplían criterios de exclusión tras las pruebas de filtro. En el estudio final participaron un total de 73 sujetos, 22 de ellos eran jóvenes, 25 formaban el grupo control de mayores sanos y 26 eran mayores con diabetes tipo 2 (ver Tabla 1). Los adultos jóvenes y los mayores sanos que participaron en este estudio no sufrían diabetes o problemas afines mientras que los mayores diabéticos estaban todos ellos diagnosticados como tales, según constaba en sus registros médicos.

Tabla 2. 1. Estadísticos descriptivos de las características demográficas y las pruebas neuropsicológicas

	Adultos jóvenes	Mayores sanos	Mayores diabéticos
Media de edad	30 (4)	72 (6)	70 (4)
Hombres	10	10	14
Mujeres	12	15	12
WAIS*	47.82 (10.26)	29.52 (12.17)	22.38 (9.29)
MEC		27.32 (0.355)	26.50 (0.348)
Yesavage		1.72 (0.292)	2.35 (0.318)

* Puntuación media del subtest de vocabulario. Entre paréntesis aparece la desviación típica.

Los participantes completaron pruebas neuropsicológicas para comparar la habilidad a través de los grupos (especialmente de mayores) y eliminar del estudio a aquellos que padecían demencia y/o depresión. La evaluación ha incluido el Mini Examen Cognoscitivo y la Escala Geriátrica Abreviada de Depresión de Yesavage. La puntuación de corte en el Mini Examen Cognoscitivo, MMSE (Folstein, Folstein & McHugh, 1975) fue de 23 o inferior y en la Escala de Yesavage de 6 o superior. Para evaluar su habilidad lingüística se utilizó la prueba de Vocabulario del Wechsler en su edición española de 1999. Se eliminaron también a aquellos participantes con importantes dificultades de lectura, evaluadas mediante ensayos de prácticas de lectura. Antes de comenzar el estudio, los participantes firmaron un consentimiento informado. El estudio se ha realizado cumpliendo las normas éticas vigentes contenidas en la Declaración de Helsinki de 1964.

2.3.2. Estímulos y materiales

Para elaborar los estímulos a utilizar en la tarea de *priming* y en la tarea de reconocimiento se seleccionaron cuatro listas de palabras de 40 ítems cada una a partir del diccionario de frecuencias de las unidades lingüísticas del castellano (Alameda & Cuetos, 1995). Los cuatro bloques de palabras contenían conjuntos de palabras de similares características en cuanto a su longitud y frecuencia de uso. Dos listas se utilizaron para la tarea de reconocimiento y los dos restantes para la tarea de *priming*. Los bloques de palabras utilizados en las pruebas de memoria implícita y explícita se contrabalancearon. También se preparó un grupo de palabras adicional que se utilizaron como relleno para evitar efectos de primacía y recencia y para los ensayos de prácticas. Las palabras y las raíces utilizadas pueden verse en el Anexo I.

Uno de los bloques de palabras se presentó en la fase de estudio y, posteriormente, el conjunto total de 40 palabras (20 estudiadas y 20 no estudiadas) se utilizó en las tareas explícita e implícita. La tarea utilizada para evaluar la memoria implícita fue la de *Compleción de Raíces de Palabras* consistente en presentar las 3 primeras letras de cada palabra con las instrucciones de que las completasen con la primera palabra que les viniese a la mente. La memoria explícita se evaluó mediante la tarea de reconocimiento.

2.4. Diseño experimental

El diseño experimental consistió en un diseño factorial mixto 3x2x2. El factor entre-sujetos fue el grupo de participantes con tres niveles (adulto joven, mayor sano y mayor diabético). Los dos factores intra-sujetos fueron el tipo de tarea: completación de raíces de palabras (con dos niveles, estudiado vs. No estudiado) y reconocimiento (también con dos niveles, estudiado vs. no estudiado).

2.4.1. Procedimiento

Los participantes realizaron las tareas experimentales de forma individual. La tarea de memoria implícita siempre precedió a la tarea de memoria explícita para evitar al máximo la contaminación. Para calcular las puntuaciones en ambas pruebas se contabilizaron los aciertos obtenidos (palabras correctamente reconocidas en memoria explícita y raíces completadas con palabras que coincidían con las previamente estudiadas en la fase de estudio) y se les descontaron los falsos aciertos (las palabras reconocidas como estudiadas y que no lo fueron para la memoria explícita y las raíces completadas con palabras distintas a las presentadas en la fase de estudio).

2.4.2. Prueba de Memoria Implícita

Fase de estudio

En la fase de estudio se presentó a cada participante 20 palabras de uno de los 4 bloques, de una en una, en una pantalla de PC portátil. El orden de presentación de las palabras de la lista de estudio para cada participante fue aleatorio. Las palabras se presentaron en minúscula y centradas, en formato *Arial*, con tamaño 44. Cada letra de las palabras estaba separada por un espacio.

En primer lugar aparecía un punto de fijación durante 1000 ms, seguido por la palabra durante otros 1000 ms. Transcurrido este tiempo, la pantalla permanecía vacía durante 1000 ms y a continuación volvía a repetirse la secuencia. En cada presentación se solicitó a los participantes que indicaran verbalmente y lo más rápidamente posible el número de letras que contenía cada palabra, una tarea de estudio que se considera superficial en la literatura. Las primeras y las últimas cuatro palabras de la fase de

estudio (tanto en las tareas de memoria implícita como explícita) pertenecían a la lista de palabras de relleno y no se presentaron en la fase de prueba.

Después de finalizar la fase de estudio, los participantes realizaron durante 5 minutos una tarea distractora consistente en completar cubos del WAIS-III.

Fase de prueba de memoria implícita

A continuación, de manera incidental los participantes realizaron una tarea de compleción de raíces de palabras presentadas secuencialmente en la pantalla del ordenador. Cada raíz consistía en las tres primeras letras de las palabras que habían sido presentadas durante la fase de estudio (palabras estudiadas) junto a otras veinte raíces de palabras que no habían sido presentadas previamente (palabras nuevas). Las raíces de las palabras estudiadas y no estudiadas se presentaron en un orden aleatorio y diferente para cada participante. Las raíces aparecían una tras otra en la pantalla (con intervalos entre estímulos de 3000 ms). Cada ensayo consistió en la presentación de una señal de aviso de 1000 ms. de duración seguido por la raíz de la palabra que permanecía en pantalla 5000 milisegundos. El participante debía emitir su respuesta antes de la presentación de la siguiente raíz.

Al finalizar la tarea de compleción de palabras se pasó a los participantes un cuestionario en donde debían indicar, para cada raíz que habían completado en la fase de prueba, si durante la compleción de raíces habían pensado en las palabras presentadas en la fase de estudio. Si la respuesta era positiva, se descartaba en la puntuación de *priming* de ese estímulo al considerar que era una respuesta con recuperación consciente. La proporción de casos descontados fue del 0.05.

2.4.3. Memoria explícita (prueba de reconocimiento)

Fase de estudio

El experimentador pidió a cada participante que “memorizase” las palabras que se le iban a presentar a continuación (20 palabras diana más cuatro al inicio y cuatro al final para evitar efectos de primacía y de recencia). Las palabras se presentaron de una en una en el centro de la pantalla del ordenador. El formato y los intervalos de presentación de las palabras en la fase de estudio explícito fueron idénticos al utilizado en la fase de estudio de la tarea implícita.

Después de finalizar la fase de estudio, los participantes realizaron durante 5 minutos una tarea distractora consistente en completar tareas de cubos del WAIS-III.

Fase de prueba de reconocimiento

Después de la tarea distractora, se presentaron a los participantes 20 palabras nuevas entremezcladas con 20 repetidas presentadas previamente en la fase de estudio y se les pidió que indicaran si la palabra era “antigua” (presentada durante la fase de estudio precedente) o “nueva” (no presentada durante la fase de estudio). El tiempo de presentación de cada palabra fue de 1000 ms.

2.5. Resultados

2.5.1. Memoria Implícita

Los participantes completaron las raíces de estímulos no estudiados con palabras diana en una proporción media de .04 (línea base). Las proporciones de compleción media por grupo fueron 0.073, 0.028 y 0.023 para adultos jóvenes, mayores sanos y mayores diabéticos, respectivamente. La Tabla 2.2 presenta las proporciones medias y desviaciones típicas para los tres grupos de participantes en este estudio (adultos

jóvenes, mayores controles y mayores diabéticos) en función del tipo de estímulo (estudiado y no estudiado).

Se realizó un análisis de covarianza (ANCOVA) para evaluar la significatividad de los factores Tipo de Estudio y Grupo sobre las proporciones de compleción de la tarea implícita controlando la puntuación en el WAIS. Los resultados de este análisis indican que controlando la habilidad verbal de los participantes a través de las puntuaciones obtenidas en la prueba de Vocabulario del WAIS, existen diferencias significativas entre los estímulos estudiados y no estudiados, [$F(1,69) = 26.33, MSe = 0.002, p < 0.001$], así como entre los grupos, [$F(2,69) = 5.13, MSe = 0.007, p < 0.01$]. El efecto principal de la variable grupo no resultó significativo ni lo fue la interacción entre estos factores ($p > 0.05$). La covariable tampoco tuvo un efecto estadísticamente significativo sobre las puntuaciones de la prueba de compleción ($p > 0.05$), ni interactuó con ninguno de los dos factores (todas las $ps > 0.05$), por lo que podemos admitir el supuesto de homogeneidad en las pendientes de regresión.

Estos resultados sugieren que la actuación en la tarea de memoria implícita de compleción de fragmentos de palabras no se muestra afectada por la edad de los participantes ni por la diabetes.

Tabla 2.2. *Proporciones medias de compleción en la tarea de memoria implícita para estímulos estudiados y no estudiados en adultos jóvenes, mayores control y mayores diabéticos*

Grupos de participantes	N	Palabras estudiadas	Palabras no estudiadas
		Medias (SD)	Medias (SD)
Adultos jóvenes	22	0.231 (0.101)	0.073 (0.063)
Mayores sanos	25	0.192 (0.083)	0.028 (0.035)
Mayores diabéticos	26	0.161 (0.058)	0.023 (0.029)

2.5.2. Memoria explícita

La variable dependiente analizada en la tarea de memoria explícita fue la diferencia entre la proporción de ítems reconocidos como previamente estudiados (“palabras antiguas” que realmente fueron “antiguas” o presentadas en la fase de estudio) por cada participante menos la proporción de falsas alarmas (palabras reconocidas como “antiguas” pero que, en realidad eran palabras “nuevas”). La Tabla 2.3 muestra las proporciones medias de los aciertos y falsas-alarmas obtenidos por los tres grupos que participaron en este estudio.

Tabla 2.3. *Proporciones medias de aciertos y falsas-alarmas en la tarea de reconocimiento en adultos jóvenes, mayores sanos y mayores diabéticos*

	Grupo de sujetos		
	Adultos jóvenes	Mayores sanos	Mayores diabéticos
Aciertos (DT)	0.72 (0.17)	0.67 (0.18)	0.58 (0.21)
Falsas-alarmas (DT)	0.07 (0.06)	0.12 (0.11)	0.15 (0.18)

Nota: entre paréntesis se presentan las desviaciones típicas.

Los resultados de la prueba de reconocimiento se analizaron realizando un ANCOVA con dos factores principales: Reconocimiento (dos niveles: aciertos sin corregir y falsas alarmas) y Grupo (con tres niveles: jóvenes, mayores sanos y mayores diabéticos) utilizando como covariable las puntuaciones en el WAIS con el fin de controlar estadísticamente la habilidad verbal de los participantes con las puntuaciones obtenidas en la prueba de vocabulario del WAIS. Los resultados de este análisis indicaron que existen diferencias significativas entre la puntuación de reconocimiento sin corregir y las falsas alarmas [$F(1, 69) = 73.72$, $MSe = 0.015$, $p < 0.001$]. Más importante, el análisis mostró que la interacción entre las puntuaciones en la prueba de memoria explícita (aciertos y falsas-alarmas) y el grupo resultó estadísticamente significativa [$F(2,69) = 9.485$, $MSe = 0.015$, $p < 0.01$]. El supuesto de homogeneidad de las pendientes de regresión se verificó al no obtenerse ninguna interacción entre los factores y la covariable. El análisis de las comparaciones *a posteriori* mediante efectos simples mostró que los tres grupos se diferenciaron entre sí

significativamente. El grupo de jóvenes se diferenci6 del grupo de mayores controles ($t = 2.06, p < 0.05$) y este grupo de mayores tambi6n se diferenci6 significativamente del grupo de mayores diab6ticos ($t = 2.31, p < 0.05$).

2.6. Discusi6n

El principal objetivo de este estudio fue investigar el funcionamiento de la memoria impl6cita y de la memoria expl6cita en tres grupos de participantes: adultos j6venes, ancianos sanos y ancianos con diabetes mellitus tipo 2 con el fin de evaluar el efecto del envejecimiento y de la diabetes en la memoria impl6cita y expl6cita. Quer6amos adem6s comprobar si el deterioro de la memoria expl6cita, voluntaria y consciente, en el enfermo diab6tico es similar al sufrido en otras enfermedades degenerativas como la enfermedad de Alzheimer.

Los resultados muestran que los mayores que padecen diabetes mellitus tipo 2 presentan un deterioro significativo de la memoria epis6dica (expl6cita), evaluada mediante una prueba de reconocimiento, respecto a los mayores no diab6ticos. Adem6s, el grupo de mayores sanos actu6 peor en la tarea de reconocimiento que los sujetos adultos. Este patr6n de resultados es consistente con la literatura sobre el efecto que el envejecimiento tiene sobre la memoria expl6cita. En segundo lugar, los pacientes con diabetes muestran una memoria impl6cita similar a la de los mayores sanos. En la tarea de completaci6n de palabras no se produjeron diferencias entre los adultos j6venes, los mayores sanos y los mayores con diabetes mellitus.

Los resultados son congruentes con la teor6a del deterioro diferencial de los distintos sistemas de memoria en los procesos de envejecimiento y neurodegeneraci6n (Ballesteros et al., 2009; Ballesteros & Reales, 2004; Ballesteros et al., 2007; Ballesteros et al., 2008; Fleischman & Gabrieli, 1998; Gabrieli, Vaidya & Stone, 1999;

Nilson, 2003; Tulving, 1987; Verfaellie et al., 2000), y a la vinculación de los procesos diabéticos no insulino dependientes de la demencia (Arvanitakis et al., 2004; Luchsinger et al., 2001; Smidt et al., 2004; Vanhanen et al., 1998; Whalley, 2002).

Los resultados de este estudio vienen a sumarse a los obtenidos en el Proyecto Betula (Nilson et al., 2004; Nilsson et al., 1997). Específicamente, E. Nilsson y Whalin han encontrado déficits en la memoria explícita en ancianos diabéticos, e incluso una peor ejecución que los ancianos normales en ancianos que sin tener un diagnóstico firme de diabetes tienen, sin embargo, riesgo de diabetes (elevados niveles de hemoglobina glicosilada en sangre) (Nilsson & Whalin, 2009).

Nuestros resultados también están en consonancia con buena parte de la literatura existente (Elias et al., 1997; Hewer et al., 2003; Kumari et al., 2000; Van Boxtel et al., 1998; Verhaegen, Borchelt & Smith, 2003) y suponen una aportación al conocimiento de los procesos de envejecimiento y la enfermedad crónica al estudiar las disociaciones producidas entre la memoria implícita y explícita en mayores diabéticos.

La disociación que hemos encontrado entre la memoria implícita y explícita en pacientes diabéticos resulta congruente con resultados previos que apoyan la existencia de sistemas de memoria diferentes implicados en pruebas implícitas y explícitas. Uno de estos sistemas sería el responsable de la recuperación involuntaria e inconsciente de la información. Actualmente se considera que existe un sistema de memoria basado en representaciones perceptivas como el sustrato neuronal del *priming* independiente de la edad (Ballesteros & Reales, 2004; Ballesteros et al., 2007) y de los procesos patológicos como la diabetes mellitus tipo 2. Este sistema de memoria permanece preservado tanto en los procesos de envejecimiento normal como patológico como ocurre en el caso de la enfermedad de Alzheimer (Ballesteros & Reales, 2004; Ballesteros et al., 2007; Fleischman & Gabrieli, 1998; Roediger et al., 1992). El *priming* de repetición se

mantiene constante incluso cuando se produce un cambio de modalidad (*priming* intermodal) de la fase de codificación a la fase de prueba (del tacto a la visión y de la visión al tacto) no solo en adultos jóvenes (Reales & Ballesteros, 1999) sino también en personas mayores (Ballesteros et al., 2009) cuando el cambio se produce entre visión y tacto (Exp. 1) y entre audición y visión (Exp. 2).

Los resultados de este estudio resultan novedosos debido a que, en la medida de nuestro conocimiento, solamente Asimakopoulou y colaboradores (2002) han incluido una prueba de memoria implícita en la evaluación de los trastornos generados por la diabetes y en su informe experimental solo hacen referencia a los resultados sin ofrecer apenas información sobre el procedimiento utilizado. Los resultados del presente estudio son congruentes con los del estudio de Asimakopoulou y colaboradores al encontrar que la memoria implícita está preservada en los pacientes diabéticos mientras no sucede lo mismo con la memoria episódica evaluada con una prueba de reconocimiento.

Un aspecto importante que hemos de señalar es que nuestros resultados señalan a la existencia de un paralelismo entre el déficit de la memoria episódica (explícita) en los mayores diabéticos con el deterioro en la memoria explícita que se produce ya en las primeras etapas de la enfermedad de Alzheimer (Arvanitakis et al., 2004; Ballesteros & Reales, 2004; Elias et al., 1997; Kumari et al., 2000; Nilson, 2005; Nilsson et al., 1997) y una memoria implícita preservada a lo largo del proceso de envejecimiento tanto normal como patológico (EA y mayores diabéticos tipo 2). Los resultados obtenidos abren nuevas vías de investigación sobre la evolución temporal de la memoria explícita en pacientes diabéticos tipo 2, ya que es la única afectada, así como su relación con el control y tratamiento del proceso diabético.

En cuanto al estado de ánimo, no hemos encontrado diferencias entre los dos grupos de mayores en los resultados de la escala de depresión Yesavage aunque Sommerfield, Deary y Frier encontraron valores mayores de depresión en pacientes diabéticos en relación a los controles, aunque estaban referidos a los periodos de hiperglucemia (circunstancia que no se contempló en el planteamiento de este trabajo) (Sommerfield et al., 2004). También Asimakopoulou y colaboradores encontraron valores mayores de depresión en pacientes diabéticos en relación a los controles aunque los resultados no fueron significativos (Asimakopoulou et al., 2002). En consecuencia, los resultados parecen señalar la existencia de una pequeña tendencia a una mayor depresión en ancianos con diabetes mellitus tipo 2. Sin embargo, la escasez de estudios empíricos en esta área no permite sostener que los ancianos con diabetes mellitus tipo 2 tengan niveles superiores de depresión que los mayores sanos.

Un aspecto más a señalar es el menor número de años de educación formal en los pacientes diabéticos que han participado en nuestro trabajo y en los demás trabajos revisados (Arvanitakis, Wilson, Li, Aggarwal & Bennett, 2006; Cosway, Strachan, Dougall, Frier & Deary, 2001; Elias et al., 1997; Hassing et al., 2004; Lindeman et al., 2001; Logroscino, Kang & Grodstein, 2004; McGuire et al., 2006; Vanhanen et al., 1998) que, aunque en ningún caso adquiere significación estadística, puede hacernos reflexionar acerca de las variables socioculturales que pueden determinar un mejor o peor autocuidado de la salud (Simons et al., 2006).

CAPÍTULO 3

**WORD-STEM PRIMING AND RECOGNITION IN
TYPE2 DIABETES MELLITUS, ALZHEIMER'S
DISEASE PATIENTS AND HEALTHY OLDER ADULTS**

**PRIMING PERCEPTIVO (COMPLECIÓN DE RAÍCES)
Y RECONOCIMIENTO EN LA DIABETES MELLITUS
TIPO 2, PACIENTES CON ENFERMEDAD DE
ALZHEIMER Y MAYORES SANOS**

Word-stem priming and recognition in type 2 diabetes mellitus, Alzheimer's disease patients and healthy older adults

María Teresa Redondo^{1,2,3} José Luís Beltrán-Brotóns^{2,3} José Manuel Reales¹ Soledad Ballesteros¹

- 1 Studies on Aging and Neurodegenerative Diseases Research Group, Universidad Nacional de Educación a Distancia, Juan del Rosal 36, 28040 Madrid, Spain
- 2 Conselleria de Sanitat, Valencia, Spain
- 3 Centro de Salud Altabix. Antonio Mora Ferrández 51, 03202 Elche, Spain

Experimental Brain Research (2015)

Published online: 08 August 2015, DOI 10.1007/s00221-015-4385-7

3.1. Abstract

The present study investigated (a) whether the pattern of performance on implicit and explicit memory of patients with type 2 diabetes mellitus (DM2) is more similar to those of patients with Alzheimer's disease (AD) or to cognitively normal older adults and (b) whether glycosylated hemoglobin levels (a measure of glucose regulation) are related to performance on the two memory tasks, implicit word-stem completion and "old-new" recognition. The procedures of both memory tasks included encoding and memory test phases separated by a short delay. Three groups of participants (healthy older adults, DM2 patients and AD patients) completed medical and psychological assessments, and performed both memory tasks on a computer. The results of the word-stem completion task showed similar implicit memory in the three groups. By contrast, explicit recognition of the three groups differed. Implicit memory was not affected by either normal or pathological aging, but explicit memory deteriorated in the two groups of patients, especially in AD patients, showing a severe impairment compared to the cognitively healthy older adults. Importantly, glycosylated hemoglobin levels were not related to performance on either implicit or explicit memory tasks. These findings revealed a clear dissociation between explicit and implicit memory tasks in normal and pathological aging. Neuropsychologists and clinicians working with DM2 patients should be aware that the decline of voluntary, long-term explicit memory could have a negative impact on their treatment management. By contrast, the intact implicit memory of the two clinical groups could be used in rehabilitation.

Keywords: Aging, Alzheimer's disease, Diabetes Mellitus, Recognition, Word-stem priming.

3.2. Introduction

Explicit memory requires the conscious recollection of previous experience. This type of memory declines with age (e.g., Nilsson, 2003; Park et al., 2001; Rönnlund & Nilsson, 2008; Rönnlund, Nyberg, Bäckman Nilsson, 2005) and it is highly impaired in Alzheimer's disease (AD) patients (Fleischman & Gabrieli, 1998). In contrast, implicit memory refers to previous experience with stimuli without intentional, conscious retrieval of previously encoded information (Schacter, 1987). Numerous studies have shown that implicit memory is spared in healthy older adults (e.g., Ballesteros, Bischof, et al., 2013; Mitchell, 1989; Mitchell & Bruss, 2003), in cognitively impaired older adults (Ballesteros et al., 2009) and in AD patients (e.g., Ballesteros & Reales, 2004; Fleischman, 2007; Fleischman & Gabrieli, 1998). Patients with type 2 diabetes mellitus (DM2) suffer explicit memory problems but we do not know if the impairments are as severe as those found in AD patients. We also do not know if implicit memory is spared in DM2 patients.

The prevalence of DM2 in older adults is a global health problem related to an unhealthy diet and lack of exercise. Understanding how memory is affected in DM2 is important due to the prevalence of this metabolic syndrome that increased by about 2% from 1980 to 2008 (Danaei et al., 2011). Among high-income regions, the greatest rise is in North America. In Spain, about 12% of people aged 18 years and older suffer DM2 (CIBERDEM, 2010).

Glucose is a monosaccharide that is essential for the appropriate functioning of the brain; it is absorbed directly into the bloodstream during digestion, but it cannot be synthesized or stored by neurons (Convit, 2005; Stolk et al., 1997). Absorption depends on two main factors: (a) the GLUT enzymes which transport glucose through the blood-brain barrier, and (b) insulin, which stimulates glucose uptake (Liu et al., 2009). It is

well established that the failure of the brain to obtain a balanced glucose supply produces memory impairments (Bruehl et al., 2007; Convit, 2005). In diabetes, repeated episodes of hypoglycemia and chronic hyperglycemia impair memory and other cognitive functions (Bauduceau et al., 2010; Bosco et al., 2011).

Research in DM2 has shown the relevant role of HbA1c levels on memory tests when analyzing cross-sectional samples of the general population with a large number of participants (Nilsson & Whalin, 2009; Stolk et al., 1997; Van den Berg et al., 2009; Yaffe et al., 2012). By contrast, other recent studies have found that HbA1c is not related to poor memory performance (Messier et al., 2010; Reijmer et al., 2011). A recent study reported non-significant differences due to the HbA1c levels in very old men (mean age = 82 ± 4.3 , and mean level of HbA1c = 5.9%, SD = 0.8%, range: 4-9.6%) (Huang et al., 2012). Work by Cervantes-Arriaga and colleagues failed to show a significant correlation between HbA1c and cognitive function (Cervantes-Arriaga, Rodriguez-Violante, Calleja-Castillo, & Ramirez-Bermudez, 2011).

According to an increasing literature that links AD and DM2 (Han & Li, 2010; Kuljis & Salkovic-Petrisic, 2011; Liu et al., 2009), the metabolic and vascular changes occurring in the diabetic brain are similar to those produced by AD (Bruehl et al., 2007; Convit, 2005; Craft, 2005; Han & Li, 2010; Messier et al., 2010). Individuals with DM2 have elevated basal cortisol levels and disturbances in Hypothalamic-Pituitary-Adrenocortical Axis (HPA) feedback regulation. Early on the course of DM2 the hippocampus is damaged. HPA hyperactivity and declarative memory impairments may reflect the negative impact of poor glycemic control on the hippocampal formation (Bruehl et al., 2007). Moreover, peripheral hyperinsulinemia and insulin resistance induce a number of deleterious effects in the central nervous system that interfere with memory and other cognitive functions, which is exacerbated by obesity and aging.

Excessive insulin produces increases in levels of amyloid- β ($A\beta$) peptide that plays a key role in AD pathophysiology. The potential culprits in promoting aging-related memory impairment and AD are the effects on $A\beta$ regulation and inflammation (Craft, 2005). The pathogenesis of AD begins with impaired synaptic function, which might result from the accumulation of $A\beta$ peptide causing memory loss, especially in the early stages of AD. On the other hand, insulin resistance in peripheral tissues and organs, coupled with relative insulin deficiency, produces DM2. At the same time, central insulin resistance and reduced brain insulin levels that might have resulted from DM2 produces the accumulation of $A\beta$ and, as a result, AD. Cerebrovascular inflammation along with accumulation of $A\beta$, disrupts synaptic function initiating the AD pathological syndrome (Han & Li, 2010).

In normal ageing, glycemic control worsens (Messier et al., 2010; Yaffe et al., 2012), which could also have a negative effect on cognition. In a review of cognitive functioning associated with diabetes, hypertension, dyslipidemia and obesity in non-demented older adults, diabetes was associated with a significant decline in cognitive performance in one or more cognitive domains including memory, processing speed, and cognitive flexibility (Van den Berg et al., 2009).

AD is the most frequent type of senile dementia and the fourth most common cause of death among older adults. Around 9.5% of older adults over 70 years of age in the United States suffer from AD (Brookmeyer et al., 2011), and this figure is expected to rise considerably over the next few decades (Ferri et al., 2006). The main feature of AD is progressive disruption of most cognitive functions; explicit memory deficits are the first to appear (Fleischman & Gabrieli, 1998). The frontal, temporal (including the hippocampal region) and parietal association neocortices appear to be affected early in the course of this neurodegenerative disease (Brun & Englund, 1981). Ample evidence

exists implicating the medial-temporal lobe system (hippocampal complex) in explicit memory (Prull, Gabrieli, & Bunge, 2000; Squire, 1992). By contrast, posterior areas involved in implicit memory (assessed by showing repetition priming or better performance with repeated than with non-repeated items) are mostly spared in early phases of AD (Ballesteros & Reales, 2004; Ballesteros et al., 2008). Considering that the neuropathologic changes occurring in the diabetic brain are somewhat similar to AD pathology (Bruehl et al., 2007; Han & Li, 2010; Matsuzaki et al., 2010), we expected to observe a similar decline in explicit (episodic) memory in the two groups of patients.

A recent meta-analysis conducted with 25 studies reported that people with DM2 performed significantly lower than controls without diabetes in all the evaluated cognitive abilities, including delayed verbal recall, divided attention/ shifting, selective attention, nonverbal reasoning, verbal phonemic fluency, motor speed, verbal learning, immediate recall and delayed visual recall (Monette, Baird, & Jackson, 2014). It is important to note that none of the 25 empirical studies in this meta-analysis included a measure of implicit memory. In the present study, we assessed implicit memory and compared the performance of healthy elders, diabetic and AD patients in two memory tasks (implicit and explicit memory tests). The assessment of implicit memory is important in order to identify a possible dissociation with performance on explicit memory tasks, as the dissociation could have both theoretical and practical implications for clinicians, families and patients.

A well-established finding in the literature is the age-related decline of explicit memory in healthy aging (Hoyer & Verhaeghen, 2006; Nilson, 2003; Park et al., 2002). An important question addressed in this study is whether older adults with diabetes would show similar explicit memory impairment to that of AD patients, or whether their performance would be closer to that of cognitively healthy elders. This is a relevant

issue for the regular monitoring of the treatment and lifestyle of diabetic patients to avoid the risks and negative consequences of ageing with diabetes.

Memory is a key cognitive process, encompassing different types that enable information to be processed for storage and recovery and that depend on different mechanisms and brain networks (Ballesteros & Reales, 2004; Masdeu, 2004; Osorio et al., 2010; Squire, 2004; Verdelho et al., 2010). Explicit memory deteriorates with age, but it is seriously impaired in AD (e.g., Ballesteros & Reales, 2004; Bondi & Kaszniak, 1991) for reviews, see (Fleischman, 2007; Fleischman & Gabrieli, 1998). On the other hand, implicit memory, a type of indirect, unintentional manifestation of prior experience, is often demonstrated by showing repetition priming. This facilitation or priming takes the form of faster and/or more accurate responses to a previously encountered stimulus, even without awareness that the stimulus has been experienced before (Schacter, 1987). Repetition priming can also produce lower accuracy rates (e.g., bias effects in word-fragment completion, etc.) and longer RTs (negative priming). Implicit memory remains largely preserved in healthy aging, in older adults with mild cognitive impairment, and even at early stages of AD (Ballesteros, Mayas, et al., 2013a; Redondo et al., 2010; Spaan & Raaijmakers, 2011). Some studies, however, have reported age differences in priming (Gordon, Soldan, Thomas, & Stern, 2013; La Voie & Light, 1994; Wiggs, Weisberg, & Martin, 2006). Implicit memory has been investigated in cognitively normal older adults, elders with mild cognitive impairment and AD patients in different perceptual modalities using a variety of tasks (Ballesteros, Bischof, et al., 2013; Ballesteros & Reales, 2004; Fay, Pouthas, Ragot, & Isingrini, 2005; Karlsson, Adolfsson, Borjesson, & Nilsson, 2003; Osorio et al., 2010; Redondo et al., 2010; Spaan & Raaijmakers, 2011). This type of memory has been assessed using

different types of stimuli. In this study, we used a word-stem completion (WSC) task requiring production of a word from a word-stem.

The present study investigated the status of implicit and explicit memory in patients with DM2 and compared their performance on tasks designed to assess these types of memory with that of patients with AD and healthy older adults. We also examined the possible dissociation between implicit and explicit memory measures in DM2 patients. As far as we know, this is the first study that has investigated both types of long-term memory functions in patients with diabetes and compared their performance with that of AD patients and cognitively healthy older adults on two types of memory task, one that deteriorates with age and even more so in AD (explicit memory), and the other that is mostly preserved in cognitively healthy older adults and even in AD patients (implicit memory).

An important question we tried to answer in the present study is whether the explicit (conscious, voluntary) memory impairment of older adults with diabetes is similar to or less pronounced than that suffered by AD patients. The question is important from a theoretical as well as from a clinical standpoint. The decline of voluntary long-term memory in DM2 would suggest that these patients experience hippocampal damage similar to AD. This could certainly have practical implications for the clinicians and families of these patients as well as for the patients themselves due to the negative impact on the treatment management of this condition.

In a previous study (Redondo et al., 2010), we compared the implicit and explicit memory task performance of DM2 patients, cognitively healthy older adults and young adults, also using WSC and recognition tasks. However, the verbal stimuli differed and the selection of the participants was not as exhaustive as in the current study. In the earlier study, the results showed that the three groups differed significantly on explicit

memory, while the implicit memory of the DM2 patients did not differ from that of the two healthy groups.

Despite a large number of studies that have investigated cognitive functioning in diabetes (Awad et al., 2004; Bruehl et al., 2007; Cervantes-Arriaga et al., 2011; Huang et al., 2012; McCrimmon, Ryan, & Frier, 2012; Messier et al., 2010; E. Nilsson & Whalin, 2009; Redondo et al., 2010; Stolk et al., 1997; Van den Berg et al., 2009; Van den Berg et al., 2010; Verdelho et al., 2010), little research has been conducted on the implicit memory of these patients. A previous study compared the neuropsychological functioning of a group of older diabetic patients with that of other matched non-diabetic participants. The results showed significant differences only on two tests of cognitive function (verbal memory and mental flexibility), but neither implicit nor explicit memory reached statistical significance (Asimakopoulou et al., 2002).

In sum, the main goal of the present study was to investigate whether both explicit and implicit memory deteriorate in DM2 patients in comparison with a group of cognitively healthy older adults. Secondly, we investigated whether the explicit memory of elders with diabetes is as bad as that of AD patients. The third goal was to study the relationship between glycosylated hemoglobin (HbA1c) levels (a measure of glucose regulation) and performance on implicit and explicit memory tasks. Three hypotheses were tested in this study: (1) the implicit memory of AD and DM2 patients will be similar to that of healthy controls; (2) we hypothesized that DM2 and AD patients would show impaired explicit memory compared to healthy controls, and (3) we expected a direct relationship between glycosylated hemoglobin (HbA1c) levels and memory performance.

3.3.Methods

3.3.1. Participants

Inclusion criteria were to be aged 65 and older, a Mini-Mental State Examination (MMSE), (Folstein et al., 1975) score of 24 or above (except AD patients), between 6 and 10 years of formal education (educational attainment was curtailed for many seniors in Spain due to the Spanish civil war). Participants also had normal or corrected-to-normal vision. Exclusion criteria were a history of major neurological or psychiatric disorder, and alcohol or drug abuse.

A total of 145 volunteers were screened. From this pool, 80 did not meet the inclusion criteria to participate in the study. Of those, 8 healthy older adults and 5 patients with diabetes were excluded because the Magnetic Resonance Imaging (MRI) results showed that they suffered from brain lesions. Thirty-one volunteers were also excluded from the final sample due to abnormal blood pressure values and/or other pathological findings during the medical examination (13 healthy older adults, 8 patients with diabetes and 10 with AD). Thirty-six more did not participate for different reasons (death, schedule problems, illness, or lack of motivation).

The final number of participants that fulfilled the inclusion criteria and performed the implicit and explicit memory tasks was 65; there were 23 cognitively healthy older adults (mean age 71 years, age range 65-78, 12 female), 20 older patients with diabetes (mean age 71, age range 64-79, 8 female), and 22 AD patients (mean age 78 years, age range 68-85, 6 female). The AD patients were referred from the La Fe Hospital (Valencia) and from the General Hospital (Elche). They met the NINCDS-ADRDA criteria for the diagnosis of probable AD (McKhann et al., 1984). All the participants were recruited from the Valencian Community (Spain), mainly from different local

community and health centers of the city of Elche. All the participants signed an informed consent form for participation in this study, which was approved by the Ethical Review Board of the *Generalitat Valenciana* and by the Ethical Committee of the UNED. The study was conducted in accordance with the ethical standards laid down in the 1964 Declaration of Helsinki as revised in October 2008. The participants were community dwelling native Spanish speakers. None of the participants had prior experience of the experimental tasks used in this study. Table 3-1 shows the demographic characteristics and the neuropsychological and clinical test scores of the three groups.

Table 3-1. Demographic data and mean test score corresponding to healthy older adults, diabetic older patients, and Alzheimer's disease patients

GROUP		Older control	Older diabetic	Alzheimer
AGE	Male	71.91 (4.95)	70.75 (3.55)	78.31 (4.60)
	Female	69.92 (3.55)	70.88 (3.55)	77.17 (3.19)
GENDER	N Male	11	12	16
	N Female	12	8	6
YEARS OF EDUCATION	Male	7.55 (1.51)	6.83 (0.94)	7.25 (1.44)
	Female	7.17 (1.53)	6.75 (0.89)	6.50 (0.84)
Mini Mental State Examination (MMSE)	Male	28.73 (1.10)	26.75 (1.82)	23.25 (3.30)
	Female	27.50 (2.11)	26.38 (2.07)	24.17 (5.19)
State-Trait Anxiety Inventory	(STAI-S)	6.43 (4.00)	6.50 (3.64)	7.95 (4.08)
State-Trait Anxiety Inventory	(STAI-T)	11.52 (6.04)	10.20 (5.50)	11.00 (5.70)
Yesavage Geriatric Depression Scale	YESAVAGE	1 (1)	1 (1)	2 (1)
Wechler's Adult Intelligence Scale	Vocabulary	36(5)* ^a	31(5)	29(6)* ^a
Wechler's Adult Intelligence Scale	Block design	30(6)* ^a	27(5)	22(6)* ^a
Glicosilated haemoglobin	HbA _{1c}	5.57(0.23)* ^b	7.04(0.77)* ^b	5.75(0.39)* ^b

Note: MMSE: 0-30 points. Rest of scores: Mean (SD).

* Means difference significant, computed using alpha = .05

*_a Older control vs Alzheimer.

*_b Older control vs older diabetic; older diabetic vs Alzheimer.

To evaluate the possible effects of age, years of education, MMSE and gender on the results, we performed univariate ANOVAS using group as factor. The ANOVA conducted with years of education showed that group was not statistically significant [$F(1, 62) = 0.99$, $MSe = 1.63$, $p > 0.05$, $\eta^2_p = 0.03$], suggesting that the groups did not differ in level of education. As was expected, group was significant for MMSE [$F(1, 62) = 17.30$, $MSe = 7.07$, $p < 0.01$, $\eta^2_p = 0.36$]. Alzheimer's patients performed worse ($M = 23.50$, $SD = 3.79$) than the older controls ($M = 28.09$, $SD = 1.78$) and DM2 patients ($M = 26.60$, $SD = 1.87$); performance of the two latter groups did not differ. Age was significant [$F(1, 62) = 22.65$, $MSe = 16.84$, $p < 0.01$, $\eta^2_p = 0.42$], Alzheimer's patients were older ($M = 78.00$, $SD = 4.22$) than DM2 patients and older controls ($M = 70.80$, $SD = 3.56$ and $M = 70.87$, $SD = 4.29$, respectively); the last two groups did not differ. As age was significant, we introduced this variable as covariate in the main analyses. Finally, the association between group and gender was not significant [$\chi^2(2) = 2.90$, $p = 0.23$].

The one-way ANOVAs conducted on the STAI scores were not significant, STAI-S [$F(2,60) = 0.75$, $MSe = 11.82$, $p > 0.05$, $\eta^2_p = 0.02$] and STAI-T [$F(2,60) = 0.09$, $MSe = 2.95$, $p > 0.05$, $\eta^2_p = 0.00$] and the GDS scores [$F(2,60) = 2.07$, $MSe = 4.42$, $p > 0.05$, $\eta^2_p = 0.06$] showed that group was not significant.

Clinical data were obtained from the 'Abucasis' web system of the Valencian Community with the participants' consent. The procedure included a review of the candidates' medical records to obtain information about their educational level, personal history of diabetes, hypertension, cardiovascular disorders, and the possible intake of benzodiazepines or hypnotic drugs. The procedure also included a clinical exploration

involving cardiopulmonary and carotid-artery auscultation, measurement of blood pressure, palpation of foot pulses or, if none were detected, calculation of the ankle-to-brachial index. The screening procedure also included other complementary tests, including blood and urine analyses (the highest HbA1c level accepted for non-diabetic participants was 6.0 %) and magnetic resonance imaging using Fluid-Attenuated Inversion Recovery (FLAIR) and Turbo Spin-Echo (TSE) axial sequences, coronal (FLAIR) and sagittal Fast gradient-Field Echo (FFE). The mean number of years from diagnosis was 8.45 (SD = 4.97).

After completing the screening tests during two sessions of approximately twenty minutes each, all participants performed the WSC task to assess implicit memory, followed after a short delay by an “old-new” recognition memory task to assess explicit memory. The participants completed questionnaires about anxiety (State-Trait Anxiety Inventory, Spielberg) and depression (Geriatric Depression Scale, Yesavage) between the two memory tasks.

3.3.2. Experimental design

The design of the main experiment consisted of a 3 (group: healthy older adults, DM2 and AD patients) x 2 (item type: studied, non-studied words) x 2 (memory test: word-stem completion, recognition) mixed factorial design. The first factor was a between-subjects variable and the last two were within-subjects variables.

3.3.3. Materials and procedure

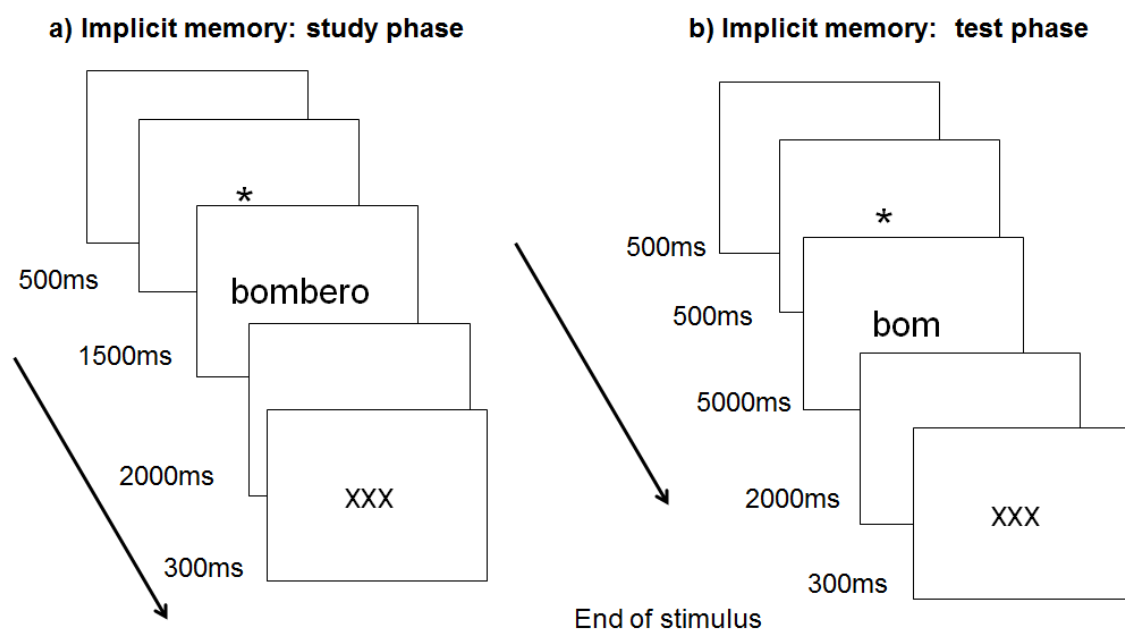
The implicit and explicit memory tasks were programmed with E-prime 2.0 (Psychology Software Tools, Inc.). We used the study-test paradigm in both memory tasks. The tasks were conducted on a laptop with a 15' screen located about 50 cm from the participant. The stimuli used in the present study were drawn from a pool of 120

Spanish words selected from the Dictionary of Frequency of Spanish Words (Alameda & Cuetos, 1995). Items were four-to-nine letter singular nouns presented visually. Word-stems presented at the test phase were formed by the first three letters of the words and could be completed to make at least four possible words (according to the RAE –*Real Academia Española*- dictionary). None of the stems was repeated. The 120-item word pool was divided randomly into four lists of 30 critical items each to form the four study/test lists of the experiment. Thirty-two additional stimuli were used as buffer items and did not enter into the analyses. Eight of these additional words were used in each of the 4 experimental blocks. Four of these words were presented at the beginning and 4 at the end of each study list as primacy and recency buffers. See “Appendix”. The four experimental lists were counterbalanced for use as studied or non-studied (new) stimuli in the implicit and explicit memory tasks. The mean frequency of occurrence for words in each list was comparable ($M = 96, SD = 162$), with values from 1 to 1209, [$F(3, 116) = 0.192, MSe = 5,130, p > 0.05$]. The two test lists used in each test (two for word-stem completion and two for recognition) comprised 60 words; 30 were presented at the study phase and the other 30 were new items drawn from the non-studied word pool. The stimuli were displayed in black at the center of a white screen, in lower-case letters, Courier New font, size 45. Participants performed the implicit memory task followed by the explicit task to avoid contamination of explicit over implicit memory.

3.3.3.1. Implicit memory test: The word-stem completion task

Study phase procedure. Participants were tested individually in a quiet room. They were comfortably seated at a table in front of the computer. The session started with a study phase in which they were presented with a series of 38 words (30 critical words plus 4 primacy and 4 recency buffers), one by one, in a different random order for each

participant. Each trial started with a white screen lasting 500 ms, followed by a 500 ms fixation cross. Next, a word appeared in the center of the computer screen for 1500 ms. The incidental encoding task consisted of counting and reporting the number of letters of each word as soon as possible. Less than 1% of responses were missed. A period of 2000 ms was allocated for answering before the start of the next trial. Finally, a 300 ms signal (xxx) indicated that the trial was over (see Figure 3-1).



Sequence of events for each trial in the study (a) and test (b) phases of the experiment.

Figure 3-1. Sequence of events for each trial in the study (a) and test (b) phases of the experiment.

Test phase procedure. After a five-minute interval during which the participant talked about his/her hobbies, the test phase started. Participants were informed that their task was to try to complete each stem with the first word that came to mind and fitted the stem. The experimenter recorded the word. This phase started with a 500 ms white screen followed by a 500 ms screen with a cross in the center. Next, a word-stem appeared on the screen for 5000 ms followed by a white screen for 2000 ms. During this

time, the participant had to respond verbally. The number of missed responses during the incidental encoding phase was negligible (around 1%). After that, a signal (xxx) was displayed for 300 ms to indicate that the trial was over.

3.3.3.2. Explicit recognition memory task

After completing the implicit memory task, the participants performed an “old-new” recognition test to assess explicit memory. A new set of 38 words (30 critical words plus 4 primacy and 4 recency buffers) was presented at the study phase. At encoding, participants were asked to read each word aloud and to try to memorize it. After a five-minute interval filled with information about his/her hobbies, the test phase started. In this phase, the 30 studied words plus 30 new words not presented before were displayed one by one in random order for each participant. The participant pressed one button if the word was “old” (a word presented at the study phase) and another if it was “new” (a word not presented at the study phase). The sequence of events for each trial of the study and test phases was the same as in the implicit memory task, but this time the stimuli were complete words at both phases (study and test).

The results of the three groups on the implicit and the explicit memory tasks were analyzed separately. To control for the possible effect of HbA1c on the results, this variable was included as a covariate in the following ANCOVAs. Age was introduced as a covariate too. The Greenhouse-Geisser correction was applied to the results related to within-subjects factors.

3.4. Results

3.4.1. Implicit memory test

One-way ANOVA on the baseline word stem rates across the three groups did not show significant differences [$F(2, 60) = 1.50$, $MSe = 0.003$, $p > 0.05$, $\eta^2_p = 0.05$]. This allows

calculate the priming score as the difference between the proportion of primed words produced and the baseline rate. Baseline completion rate was estimated for each participant by analyzing the responses to the stems in the set of 30 critical items that had not been presented during the study phase. To this end, we counted the number of unprimed stems (extracted from the non-studied list) that were completed with the “correct” word. The number of these coincidences divided by the total number of unprimed stems was the baseline rate. The primed word completion rate was the number of primed words produced by the participant in the WSC task for studied stems divided by the total number of words presented during the study phase.

The mean primed-word completion rate completed with words presented during the study phase was 0.32, while the mean proportion of stems completed with non-studied words was 0.10. The difference between the proportion of primed words produced and the baseline rate was 0.22. Figure 3-2 summarizes the results, measured as the proportion of word-stem completions according to item type (primed vs. unprimed) and group (healthy older adults, patients with diabetes and with AD).

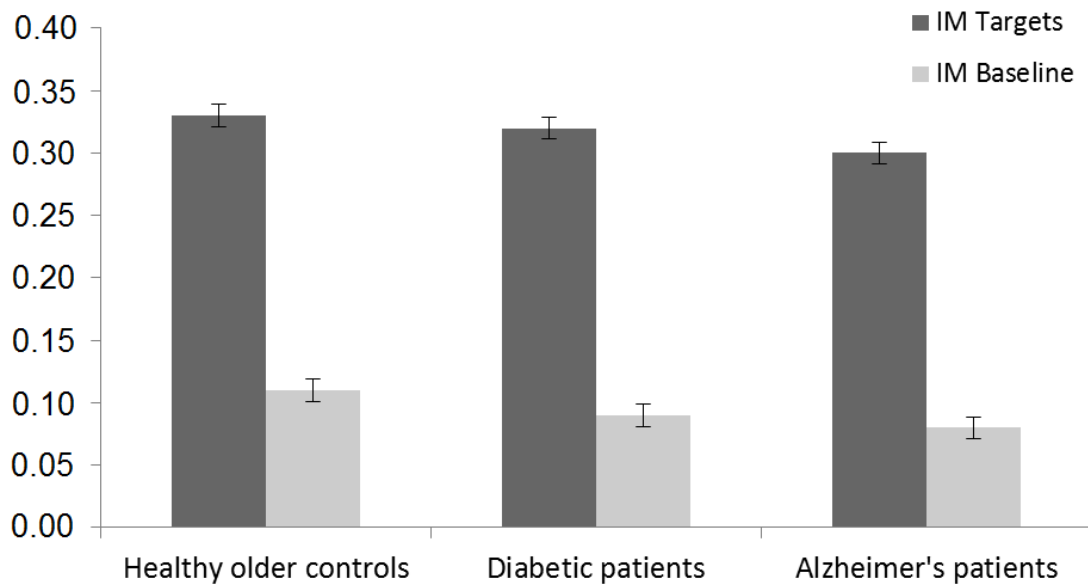


Figure 3-2: Mean proportion of word-stem completions and confidence intervals (proportion \pm 1 standard error) for healthy older adults, diabetic patients and Alzheimer patients.

The ANCOVA conducted with group (healthy older adults, DM2 patients and AD patients) as a between-subjects factor and item type (studied vs. non-studied) as a within-subjects variable with HbA1c and age as covariates showed a significant main effect of item type [$F(1, 60) = 5.6735, MSe = 0.001, p < 0.05, \eta_p^2 = 0.0861, 1 - \beta = 0.65$], indicating that stems completed with studied words were produced more frequently than those produced with non-studied stems (0.32 vs. 0.10, respectively). The main effect of group was not statistically significant [$F(2, 60) = 1.40, MSe = 0.002, p > 0.05, \eta_p^2 = 0.045$]. The interaction between item type and group did not reach statistical significance [$F(2, 60) = 0.90, MSe = 0.001, p > 0.05, \eta_p^2 = 0.03$], suggesting that the amount of priming was unaffected by normal or pathological aging. The three groups showed similar priming effects. Neither the HbA1c covariate [$F(1, 60) = 0.34, MSe = 0.001, p > 0.05, \eta_p^2 = 0.006$] nor the age covariate

[$F(1, 60) = 0.02, MSe = 0.001, p > 0.05, \eta_p^2 = 0.00$] was statistically significant.

3.4.2. Explicit memory

Table 3-2 displays the mean rate of hits and false alarms (standard deviations on parentheses).

Table 3-2. Hits rates and false alarms rates in the three groups analyzed, means (SD)

	Old Controls	DM2 patients	AD patients
Hits	20.7 (3.62)	17.2 (4.56)	18.22 (4.92)
False alarms	7.13 (4.17)	7.35 (4.63)	8.48 (4.74)

The results of the recognition test were assessed using the sensitivity measure of the Signal Detection Theory (d') defined in terms of the distance between the Noise (say “yes” to a new item) and the Signal + Noise distributions (say “yes” to an old item). We also computed the c index to find out whether there was a bias. The c value is a measure of bias in participants’ decisions, in other words, the tendency to respond “yes” or “no” irrespective of the item status (old or new). A c value close to 0 means absence of response bias. More positive values reflect more conservative decision making, while more negative values reflect more liberal responding. The c parameter is a good index of subject bias because it is statistically independent of sensitivity (d'). To calculate the d' and c values, we used the SDT_SP software program (Reales & Ballesteros, 1994). Figure 3-3 shows the means with their standard error bars for the three groups (d' and c values) that participated in the study.

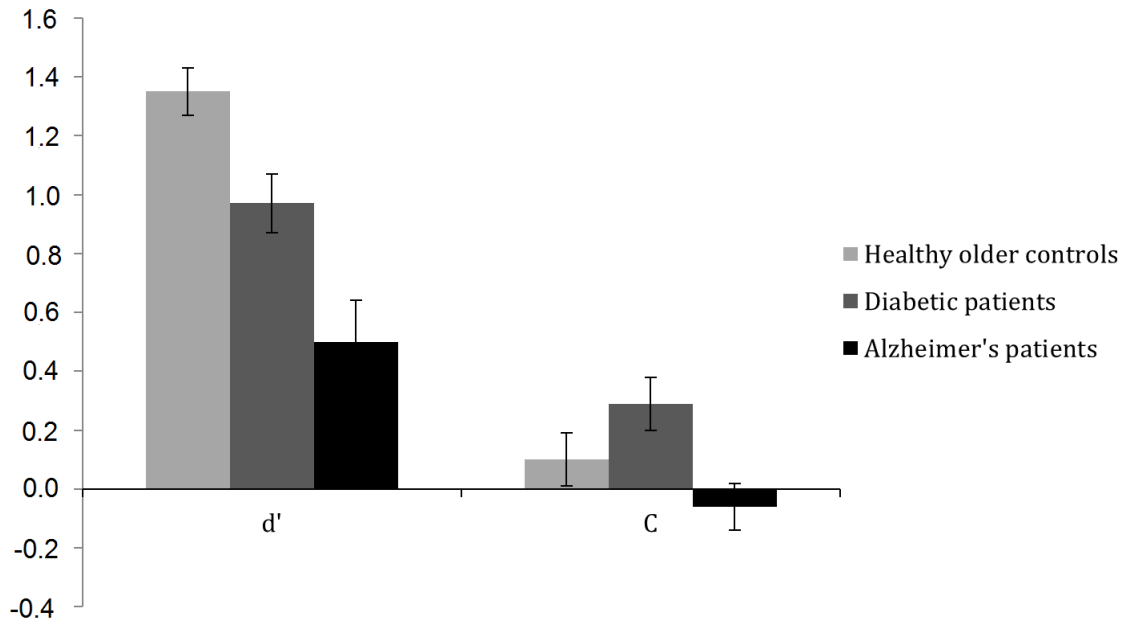


Figure 3-3: Recognition performance expressed as the sensitivity measure mean (d') and the criterion mean (c) ± 1 standard error as a function of group (healthy older adults, diabetic patients and AD patients).

The ANCOVA conducted on d' scores, with group as between-subjects factor with 3 levels and HbA1c and age as covariates, showed a significant effect of group [$F(2, 60) = 10.30, MSe = 0.25, p < 0.001, \eta_p^2 = 0.26, 1 - \beta = 0.98$]. Pairwise comparisons showed that older controls differed from AD patients ($p < 0.01$) but not from the DM2 patients ($p > 0.05$). By contrast, DM2 patients did not differ from AD patients ($p = 0.12$). The covariate HbA1c was not statistically significant [$F(1, 60) = 0.06, MSe = 0.25, p > 0.05, \eta_p^2 = 0.01$]. The age covariate was not significant either [$F(1, 60) = 0.003, MSe = 0.25, p > 0.05, \eta_p^2 = 0.01$].

We performed another ANCOVA using c as the dependent variable. Here, the effect of Group did not reach significance [$F(2, 60) = 2.30, MSe = 0.16, p > 0.05, \eta_p^2 = 0.07$]. These results suggest that the groups did not differ in bias (see Figure 3). Both covariates, HbA1c [$F(1, 60) = 0.006, MSe = 0.16, p > 0.05, \eta_p^2 = 0.00$] and age did

not reach significance [$F(1,60) = 0.53$, $MSe = 0.16$, $p > 0.05$, $\eta_p^2 = 0.01$].

3.5. Discussion

The aim of this study was to investigate the effect of age and disease on repetition priming for words as a measure of implicit memory using an incidental speeded WSC task. We also investigated the possible dissociation of implicit memory and explicit memory assessed by an “old-new” recognition task. The main question that we tried to answer in the present study was whether the voluntary recovery of previously acquired information by older adults with type 2 diabetes mellitus is as poor as that of AD patients or whether it is closer to the memory of cognitively healthy older adults.

The present study yielded the following main findings. First, the three groups that participated in the study showed robust priming effects (in terms of word-stem completion rates); both DM2 and AD patients showed intact verbal repetition priming in the implicit memory task; in other words, the priming effect of these two groups of patients did not differ from that of the cognitively healthy older controls. Secondly, despite the intact implicit memory of the three groups, AD patients showed impaired explicit recognition for previously studied words. Thirdly, explicit recognition of the DM2 patients was impaired compared to that of the cognitively healthy older controls but it was better than that of the AD patients. Although the inferential analysis showed that neither DM2 and older controls nor DM2 and AD patients differed significantly, there was a clear negative trend in recognition memory from healthy older adults to DM2 patients and from these to AD patients. It is likely that this trend would become significant in studies with greater power.

The results of the implicit memory task are congruent with previous findings that this type of memory does not decline with age (Ballesteros et al., 2009; Karlsson et al.,

2003; Osorio et al., 2010; Persson et al., 2006; Redondo et al., 2010; Spaan & Raaijmakers, 2011). AD patients show similar priming effects as healthy older adults using a word-stem completion task. The results agree with those of a previous study from our laboratory that showed similar priming in AD patients and older control subjects for objects presented haptically without vision (Ballesteros & Reales, 2004). The present findings support the idea that implicit memory depends on a different brain system than the medial-temporal lobe hippocampal system that mediates explicit recognition. By contrast, implicit memory depends on posterior brain areas that remain relatively intact with age and dementia (Ballesteros, Mayas, et al., 2013a; Ballesteros & Reales, 2004; Bruehl et al., 2007; Fleischman et al., 1997; Redondo et al., 2010).

The present findings do not agree with the identification-production hypothesis as the three groups of participants showed intact priming in a task that requires production. Gabrielli and colleagues proposed the Identification-Production distinction (Fleischman et al., 2001; Gabrieli et al., 1994; Gabrieli et al., 1999) to explain the pattern of impaired (production implicit tasks) and unimpaired (identification implicit tasks) priming obtained in some AD studies. According to this hypothesis, AD patients would be impaired in tasks requiring production (e.g., word identification, picture naming). In a previous study, we found similar priming in AD and healthy older adults in a haptic speeded object naming task (Ballesteros & Reales, 2004). In the present study, we found complete priming in AD patients, DM2 and older control participants in a word-stem completion task requiring production.

The present results cannot be explained either by the Transfer-Appropriate Processing (TAP) assumption. TAP suggests that memories are most efficiently stored and retrieved when the type of processing that the brain uses when the information is stored matches the processing used at retrieval (e.g., Meier & Graf, 2000; Morris,

Bransford, & Franks, 1977). In our study, the incidental encoding task consisted of counting the number of letters of each word while at test, participants had to complete each stem with the first word that came to mind.

A possible confounding factor is that encoding was incidental for the implicit memory task and intentional for the explicit task. Had an incidental encoding task been used for the recognition test, one could argue that the results were due to retrieval problems (and not to encoding difficulties). In our case, we cannot be certain which process is impaired. However, a previous study conducted with young adults, cognitively healthy older adults and Alzheimer's disease patients, (Ballesteros & Reales, 2004) used the same encoding task for both implicit and explicit memory tests. The results showed similar implicit memory for the three groups and highly impaired recognition memory for AD patients while the two healthy groups did not differ. Another possible limitation is that we did not include an awareness questionnaire but this is mitigated by our previous findings (Osorio et al., 2010) in a behavioral and event-related evoked potentials (ERPs) study. In that study, we used a WSC task under lexical and semantic encoding conditions to assess the implicit memory of young adult and cognitively healthy older adults. After completing the stems, participants were asked for each completed word if they noticed that it was an old one. So, we could differentiate between aware (they have seen the word in the study list) and unaware trials during the performance of the task. In this way, we could differentiate between aware and unaware priming effects. The analysis showed that the mean aware and unaware completion rates on the word-stem completion task for young and older adults on both, lexical and semantic encoding conditions did not differ.

According to our hypothesis and the findings of previous studies (Awad et al., 2004; Barbagallo & Dominguez, 2014; Kuljis & Salkovic-Petrisic, 2011; Luchsinger, 2012;

McCrimmon et al., 2012; Nilsson & Whalin, 2009; Redondo et al., 2010; Van den Berg et al., 2009), the differences between cognitively healthy older controls and the diabetic patients inform about the cognitive deficits caused by the adverse processes occurring in the diabetic brain. Previous studies have pointed out several variables such as alcohol abuse, hypertension and vascular problems that could distort the results (Asimakopoulou et al., 2002; Meusel et al., 2014). Some authors have related the poor performance of diabetic people to deleterious changes produced by poor management of the disease (Awad et al., 2004; Barbagallo & Dominguez, 2014; Kuljis & Salkovic-Petrisic, 2011). In the present study, we followed a very strict selection process of our participants to avoid the presence of factors that could also interfere with their cognitive functioning. The results show that the implicit memory of older diabetic patients is spared while their explicit memory is situated midway between healthy older adults and AD patients. It is important to point out that the absence of hypertension, other vascular diseases as well as the relatively low HbA1c values suggest that the diabetic participants in this study were very well treated. In other words, these patients managed their condition very well. This could explain why HbA1c did not show group differences. It is very likely that differences would appear in a more poorly controlled group. The lack of a significant relation of this variable with either explicit or implicit memory could be explained by the meticulous and systematic selection of the participants. Both older adult controls and AD patients were excluded if they suffered from cardiovascular disease or pre-diabetes (their HbA1c levels had to be lower than 6.1%). Importantly, the selected diabetic participants did not suffer from cardiovascular disease or hypertension (which implies that they had good glycemic control). In fact, the participants' HbA1c levels oscillated between 5 and 8.30% with a mean of 6.15% (SD = 0.83). Only 11 participants had HbA1c levels that exceeded 7%. The present results are

congruent with the idea that performance declines as glucose regulation deteriorates (Messier et al., 2010).

3.6. Summary and Conclusions

Type 2 diabetes mellitus has various metabolic and cognitively damaging complications that make it very difficult to determine to what extent it causes memory decline. The present results show that while implicit memory does not decline with age or with clinical conditions like AD or DM2, there are significant explicit memory impairments in the older AD group. The explicit memory of the older adults with diabetes was midway between that of the healthy older adults and the AD patients. Findings revealed dissociation between explicit and implicit memory tasks. All groups performed similarly on the implicit memory test, which is consistent with previous findings in the literature (Asimakopoulou et al., 2002; Ballesteros & Reales, 2004; Karlsson et al., 2003; Osorio et al., 2010; Redondo et al., 2010). By contrast, the groups differed in explicit recognition. The preservation of implicit memory in patients with diabetes and AD and in cognitively healthy older adults suggests that implicit memory depends on a different memory system from the medial-temporal hippocampal system underlying explicit memory. Finally, HbA1c was not related to performance on either the implicit or the explicit memory task. It is important to point out the strict selection of the participants. More research is needed to develop our knowledge and understanding of the relationship between ageing and metabolic diseases such as DM2, and how this compares to AD, in order to determine the exact role of the mechanisms involved in the degenerative processes. This would allow better patient care, treatment, and psychosocial interventions, both to prevent cognitive deterioration and to improve the quality of life of older adults living with diabetes.

In sum, given the present findings [together with the results of (Monette et al., 2014) meta-analysis], neuropsychologists and clinicians working with TM2 patients should be aware that the decline of voluntary, long-term explicit memory could have a negative impact on their treatment management. By contrast, the intact implicit memory of the two clinical groups could be used in rehabilitation as this unimpaired, unconscious memory could support the rehabilitation of their impaired episodic memory.

Acknowledgments

This work was partially supported by grants from the Elche Hospital Foundation for Biomedical Research (Proyecto fibelx 09/08) and the Spanish Government (PSI2013-41409-R) and the Madrid Community Biomedical Research grant (S2010/BMD-2349). The authors thank all the volunteers who participated in the study. We are grateful to Drs. Miquel Baquero, Daniel Martín, and the medical staff of the health centers of Elche for their help in the recruitment of the participants. The funders had no role in study design, data collection and analysis, decision to publish, or preparation of the manuscript.

Conflict of interests:

The authors declare that they have no conflict of interests.

Informed consent: Informed consent was obtained from all individual participants included in the study.

CAPÍTULO 4

EXECUTIVE FUNCTIONS IN PATIENTS WITH ALZHEIMER'S DISEASE, TYPE 2 DIABETES MELLITUS PATIENTS AND COGNITIVELY HEALTHY OLDER ADULTS

FUNCIONES EJECUTIVAS EN PACIENTES CON LA ENFERMEDAD DE ALZHEIMER, PACIENTES CON DIABETES TIPO 2 Y ADULTOS MAYORES

**Executive functions in patients with Alzheimer's disease, type 2 diabetes
mellitus patients and cognitively healthy older adults**

María Teresa Redondo* **, José Manuel Reales*, José Luís Beltrán-Brotóns** and
Soledad Ballesteros*

*Studies on Aging and Neurodegenerative Diseases Research Group, Department of Basic
Psychology II, Universidad Nacional de Educación a Distancia, Madrid, Spain

** Conselleria de Sanitat, Valencia, Elche (Spain)

(Submitted)

This research was supported by a grant from the Elche Hospital Foundation for
Biomedical Research to MTR (Proyecto Fibelx 09/08). The research was also supported
by grants from the Spanish Government (PSI2013-41409-R) and the Madrid
Community (I2M2: S2010/BMD-2349) awarded to SB.

4.1. Abstract

Objective. The purpose of the present study was to investigate whether the performance on executive functions tasks of patients with type 2 diabetes (DM2) is as impaired as that of Alzheimer's disease (AD) patients and to compare their performance with that of a group of cognitively healthy older adults. We also investigated whether glycosylated hemoglobin levels (HbA1c, a measure of glucose regulation) are related to performance on speed of processing, working memory updating and executive control tasks.

Methods. Three groups of participants (AD, DM2, and healthy older adults) completed medical and psychological evaluations and performed a series of computerized tasks, including processing speed (simple and choice reaction time) tasks, verbal and visuospatial working memory (WM) updating (*n*-back) tasks, and the Wisconsin Card Sorting Test (WCST) to assess processing speed and executive functioning.

Results. The results showed that AD patients performed significantly worse than the healthy older adult group in all tasks. Executive functions deteriorated in the two groups of patients but more so in the AD group. The DM2 group differed from healthy older controls but not from AD patients in the percentage of perseverations and the percentage of perseverative errors (WCST). HbA1c levels were unrelated to performance on executive control tasks.

Conclusions. These findings revealed a graded performance from healthy aging to AD. DM2 patients performed midway between AD patients and healthy older controls. The decline of executive processing of diabetic patients despite the well-controlled glycosylated hemoglobin levels suggests that these patients are at risk of developing AD.

Keywords: Aging, Alzheimer's disease, executive functions, glycosylated hemoglobin (HbA1c), processing speed, type 2 diabetes mellitus (DM2), working memory

4.2. Introduction

The rapid growth in the percentage of older adults in our society is accompanied by an exponential increase in the number of older adults who will suffer cognitive decline and dementia in the coming decades. Moreover, the incidence of the most common dementia, Alzheimer Disease (AD), is expected to double or triple in the next few decades (Brookmeyer et al., 2011). Nowadays, the incidence of both, AD and type 2 diabetes mellitus (DM2), has become a major public health concern in many developed countries (Takeda et al., 2011) and they are considered to be among the greatest age-related risk factors for cognitive dysfunction in older adults (Stolk et al., 1997). Epidemiological studies suggest that diabetic patients are at higher risk of developing AD (Maher & Schubert, 2009).

It is well documented in the literature that normal aging is associated with declines in a number of cognitive and perceptual domains, including perception (Muiños & Ballesteros, 2014, 2015), processing speed (Salthouse, Hancock, Meinz, & Hambrick, 1996), working memory and executive functions (Hoyer & Verhaeghen, 2006; Salat, Kaye, & Janowsky, 2002; Salthouse et al., 1996), and episodic memory (Park & Gutchess, 2005). The frontal lobe hypothesis proposes that these age-related cognitive declines are associated with gray and white matter shrinkage in the prefrontal cortex – (PFC) (Raz, Williamson, Gunning-Dixon, Head, & Acker, 2000; West, 1996). Executive functions depend on the frontal lobes and play a central role in everyday functioning. The decrease in prefrontal gray matter volume has been related to perseveration on the Wisconsin Card Sorting (WCST) Test (Raz, Rodrigue, & Acker,

2003). Working memory (WM) involves the short-term online storage and manipulation of information and declines with age (Missonier et al., 2004; Salat et al., 2002) but is seriously impaired in AD and other dementias (Lim et al., 2008; Salat, Kaye, & Janowsky, 2001). Imaging techniques (fMRI, structural MRI, and Event Related Potentials -ERP-) have shown the involvement of the PFC in executive functioning (Braver et al., 1997; Carlson et al., 1998; Cohen et al., 1997; Honey et al., 2002; Missonier et al., 2004; Nee et al., 2013; Nystrom et al., 2000; Owen, McMillan, Laird, & Bullmore, 2005; Salat et al., 2001, 2002).

Alzheimer's disease (AD) is the most common dementia and is characterized by cortical atrophy that causes deficits in episodic memory and other cognitive domains including processing speed working memory and executive control. AD patients have less total and gray matter volume in the PFC than cognitively healthy older adults matched for age (Salat et al., 2001, 2002), and they show impaired WM in the early stages of the disease. AD patients exhibit deficits in attention (Perry & Hodges, 1999), especially the inhibitory mechanisms (Amieva, Phillips, Della Sala, & Henry, 2004), executive processes (Ballesteros, Mayas, et al., 2013a; Binetti et al., 1996; Waltz et al., 2004), perseverations (Baddeley, Baddeley, Bucks, & Wilcock, 2001), working memory (Huntley & Howard, 2010; Lim et al., 2008), and long-term episodic memory (Ballesteros & Reales, 2004; Fleischman, 2007; Fleischman & Gabrieli, 1998; Huberman, Moscovitch, & Freedman, 1994). The frontal, temporal and parietal neocortical areas are affected early in the course of the disease (Brun & Englund, 1981; deToledo-Morrell et al., 1997).

Previous studies that compared the cognitive functioning of diabetic patients and cognitively healthy older adults have shown conflicting findings. For example, Arvanitakis and colleagues (Arvanitakis, Bennet, Wilson, & Barnes, 2010) found that

diabetes was associated with impaired semantic memory but not with deficits in other cognitive domains such as episodic memory, working memory, perceptual speed, or visuospatial abilities. Other study, however, reported modest impairments in the attention, executive functions, processing speed and episodic memory of older diabetic patients (Brands et al., 2007). However, the most common finding is that diabetic patients show impairments in cognitive functioning (McCrimmon et al., 2012; Van den Berg et al., 2009). More recently, a meta-analytic study found that DM2 patients performed significantly worse than older controls in verbal recall, attention, reasoning, verbal fluency, motor speed and verbal learning, although the authors acknowledged the great heterogeneity of the studies (Monette et al., 2014).

There is a well-accepted negative association between poor glycemic control (reflected by the glycosylated hemoglobin level, HbA1c) and cognitive functioning (Cukierman-Yaffe et al., 2009; Gagnon, Greenwood, & Bherer, 2011; Nilsson & Whalin, 2009) although some studies have found conflicting results. For example, a recent study (Huang et al., 2012) reported a positive relationship between elevated levels of HbA1c and cognitive functioning in old diabetic patients (75 years or more). Other investigators have attributed the decline in cognition to dysfunctions such as hypertension, depression, cardio- or cerebro-vascular disease, which are common comorbidities of diabetes, rather than to diabetes itself (Hassing et al., 2004; Messier, 2005).

There is a large body of literature relating the biological neurodegenerative processes occurring in both AD and DM2 (Bosco et al., 2011; Fei et al., 2014; Han & Li, 2010; Kuljis & Salkovic-Petrisic, 2011; Liu et al., 2009; Luchsinger, 2012; Luchsinger & Gustafson, 2009; Matsuzaki et al., 2010; Takeda et al., 2011; Winkler et al., 2014). In fact, most investigations describing the mechanisms common to the two

diseases have found that one of the neuronal glucose transporters (GLUT3) and tau Nuclear protein O-linked β -N-acetylglucosamine glycation (O-GlcNAcylation) are decreased in the DM2 brain, as in AD patients, whereas phosphorylation of tau is increased, which could be one of the mechanisms increasing the risk of AD in DM2 (Correia et al., 2012; Liu et al., 2009). It is known that hyperinsulinemia, hyperglycemia and insulin resistance are risk factors for developing AD (Matsuzaki et al., 2010). It is therefore not surprising that researchers have highlighted the role of two typical diabetic injuries, ‘impaired brain insulin signaling’ and ‘vascular damage’, in the pathogenesis of AD (Kuljis & Salkovic-Petrisic, 2011; Takeda et al., 2011).

The current study was motivated by the lack of studies investigating whether AD and DM2 patients suffer similar declines in speed of processing and executive control functions. In a previous study conducted with diabetic patients, older adults and young adults, we found (Redondo et al., 2010) that the episodic (explicit, voluntary) memory of the diabetic patients was significantly worse than that of cognitively healthy older controls. In a recent study, we found that this type of memory deteriorated in AD and diabetic patients, especially the former, compared to cognitively healthy older adults (Redondo, Beltrán-Brotóns, Reales, & Ballesteros, 2015). In contrast, implicit memory was spared in the three groups (Ballesteros, Mayas, et al., 2013b; Fleischman & Gabrieli, 1998; Redondo et al., 2015; Redondo et al., 2010).

The purpose of the present study was to assess executive functions and processing speed in AD and in DM2 patients, and to compare their performance with that of cognitively healthy older adults. We also investigated whether glycosylated hemoglobin levels (a measure of glucose regulation) are related to performance in executive control and processing speed tasks mediated by the brain regions that deteriorate most with age, but specially in pathological aging (lateral prefrontal cortex and temporal regions). In

sum, the main question addressed in the present study was whether executive control and speed of processing functions in AD and DM2 patients are similarly impaired. We hypothesized that both AD and DM2 patients would show a slowing-down in processing speed and an executive control decline compared to healthy older adults.

4.3. Methods

4.3.1. Participants

One hundred and forty five participants were recruited from several hospitals and primary health care centers in the Valencian Community (Spain). After screening, 22 AD patients (mean age 78 years; range 68-85, 6 female), 20 older patients with diabetes (mean age 71; range 64-79, 8 female), and 23 cognitively healthy older adults (mean age 71 years; range 65-78, 12 female) participated in the study. The same participants took part in a previous study (Redondo et al., 2015).

Exclusion criteria were a history of major neurological or psychiatric disorder, hypertension, cardio-vascular disease, an history of alcohol or drug abuse, Mini Mental State Examination (MMSE) (Folstein et al., 1975) values under 24 (out of a maximum of 30) except in the AD group, HbA1c values higher than 6.1% for non-diabetic participants, and brain lesions (except for AD group). Participants had between 6 and 10 years of formal education (educational level was curtailed for many seniors in Spain today due to the Spanish civil war) and normal or corrected-to-normal vision.

The AD patients were referred from the neurology department of two hospitals in the Valencian Community (Spain). They met the NINCDS-ADDRA criteria for the diagnosis of probable AD (McKhann et al., 1984). The evaluation included medical, neurological, and psychological examinations, laboratory testing and magnetic resonance imaging (MRI). All the AD patients had a history of progressive cognitive

decline. None had a history of psychiatric disorder, or used anxiolytic, antidepressant, or sedative drugs (see Table 1).

Before the study started, all the participants signed an informed consent form for participation in this study, which was approved by the Ethical Review Board of the *Generalitat Valenciana* and by the Ethical Committee of the UNED. The study was conducted in accordance with the ethical standards laid down in the 1964 Declaration of Helsinki as revised in October 2008. The participants were community-dwelling native Spanish speakers. None of them had prior experience with the experimental tasks included in this study. Table 1 shows the demographic characteristics and the screening test scores corresponding to the three groups of participants.

Table 4-1. Demographic Data of the Participants and mean test (SD in Parentheses)

	Older adults	Diabetic patients	AD patients
Age	71.91 (4.95)	70.75 (3.55)	78.31 (4.60)
participants	23	20	22
Education (years)	7.36 (1.52)	6.79 (0.92)	6.88 (1.14)
MMSE	28.12 (1.61)	26.57 (1.95)	23.71 (4.25)
Wechsler's Adult Intelligence Scale Vocabulary	36(5)* ^a	31(5)* ^a	29(6)* ^a
Wechsler's Adult Intelligence Scale Block Design	30(6)* ^a	27(5)* ^a	22(6)* ^a
Glicosilated hemoglot HbA _{1c}	5.57(0.23)* ^b	7.04(0.77)* ^b	5.75(0.39)* ^b

Note: MMSE: 0-30 points. Rest of scores: Mean (SD).

* Means difference significant, computed using alpha = .05

*^a Older control vs Alzheimer.

*^b Older control vs older diabetic; older diabetic vs Alzheimer.

After reviewing the participant's medical records (with their consent) to obtain information about their educational level, personal history of diabetes, hypertension, cardiovascular disorders, and the possible intake of benzodiazepines or hypnotic drugs, they underwent a complete medical exploration, involving cardiopulmonary and carotid-artery auscultation, palpation of foot pulses or, if none were detected, calculation of the ankle to brachial index, measurement of blood pressure, blood and urine analyses and magnetic resonance imaging (MRI).

To evaluate the possible effects of demographic data on the results, we performed univariate ANOVAs using group as factor. As expected, the ANOVA conducted with the MMSE scores as factor was statistically significant [$F(1, 62) = 17.30, MSe = 7.07, p < 0.01, \eta_p^2 = 0.36$]. AD patients scored worse ($M = 26.60, SD = 1.87$) than the DM2 patients and control group, there was no difference between the two latter groups. The univariate ANOVA conducted on years of education showed that group was not statistically significant [$F(1, 62) = 0.99, MSe = 1.63, p > 0.05, \eta_p^2 = 0.03$]. The ANOVA conducted with age as factor was significant [$F(1, 62) = 22.65, MSe = 16.84, p < 0.01, \eta_p^2 = 0.42$] showing that AD patients were older ($M = 78.00, SD = 4.22$) than DM patients and controls ($M = 70.80, SD = 3.56$ and $M = 70.87, SD = 4.29$ respectively) while these two groups did not differ. Finally, the association between group and gender was not statistically significant [$\chi^2(2) = 2.90, p > 0.05$].

The one-way ANOVA conducted on the GDS scores was non-significant [$F(2, 60) = 2.07, MSe = 4.42, p > 0.05, \eta_p^2 = 0.06$]. ANOVAs conducted on the STAI-S [$F(2, 60) = 0.75, MSe = 11.82, p > 0.05, \eta_p^2 = 0.02$] and STAI-T [$F(2, 60) = 0.09, MSe = 2.95, p > 0.05, \eta_p^2 = 0.00$] scores showed that group was not significant.

After completing the screening tests, all participants performed individually two reaction time (simple and choice) tasks, two *n*-back (verbal and visuospatial) tasks, and the WCST (Wisconsin Card Sorting Test) to evaluate their speed of processing and executive functions.

4.3.2. Materials and Procedure

Speed of processing: Simple and choice reaction time tasks. It is well established that speed of processing decreases with age. This slowing-down has been considered as the main mechanism accounting for the age-related declines in a wide range of cognitive tasks (Salthouse et al., 1996). Participants in this study performed a simple reaction time (RT) task consisting of detecting the letter “C” as fast as possible, and a choice RT task where the targets were the letters ‘X’ and ‘Y’. The order of presentation was counterbalanced. The stimulus was displayed in the center of the computer screen (in new courier font, size 50). Each trial consisted of a fixation point (1000 ms), followed by a blank screen displayed for 500, 800 or 1000 ms randomly selected after which the target ‘C’ in the simple RT task, and ‘X’ or ‘Y’ in the choice RT task, was presented in the center of the computer screen for 1000 ms, followed by a blank screen presented for 1000 ms to allow the participant to answer (a total 2000 ms for response).

For each task, participants performed two blocks of 120 stimuli each, 60 targets, 48 lures, plus 12 trials in which the stimulus was not presented (catch trials), giving a total of 240 trials per task. The tasks were programmed with E-prime 2.0 (Psychology Software Tools, Inc.). In the simple RT task, participants pressed the red key of the Response Box (e-Prime instruments) as soon as they detected the target ‘C’ using the index finger of their dominant hand. In the choice RT task, they pressed the red key when the target ‘X’ appeared on the screen and the black key when the target ‘Y’

appeared, using their index fingers. Participants performed 12 (simple RT) and 16 (choice RT) practice trials that were not entered into the analysis.

The experimental design was a mixed-factorial design with Group (AD patients, diabetic patients, older adults) as the between-subject factor and Task (detection and selection) as the within-subjects factor.

N-back working memory tasks. As a measure of working memory (updating), participants performed two variants (visuospatial and verbal) of the *n*-back task (Braver et al., 1997; Cohen et al., 1997). In this widely used task, a series of stimuli are presented one at a time on the computer screen, and the participant is instructed to indicate as fast and as accurately as possible whether each stimulus is the same as the one presented *n* positions back (target). In this study, *n* was 1 or 2 in the visuospatial task, and 1, 2, or 3 in the verbal task. The stimuli in the visuospatial task were shapes, and in the verbal task they were letters. The *n*-back task assesses the maintenance and updating aspects of working memory, because when *n* equals 2 or more, the WM buffer has to continuously update the information with the current stimulus while keeping track of the previously presented ones. The *n*-back tasks were programmed with E-prime 2.0 (Psychology Software Tools, Inc.). The verbal stimuli consisted of 19 black letters (vowels and consonants) presented in random order in the center of the computer screen. Participants were told not to distinguish between upper and lower case presentations of the same letter. The visuospatial stimuli consisted of four white squares with black outlines positioned symmetrically in the middle of the screen; there was a black dot in the center of one of the squares, selected in a pseudo-random order, for the 0-back (control task), 1 and 2 back tests (see Fig. 1). Participants responded by pressing a key with their dominant hand (in the SR-Box of e-Prime software & instruments) when they detected a target (33% of trials). For each *n*-back task, two series of 66

stimuli each, separated by a two-minute break, were presented on a laptop with a 15' screen located at about 50 cm in front of the participant. We used 0-back, 1-back, 2-back and 3-back conditions for the verbal task and 0-back, 1-back, 2-back conditions for the visuospatial stimuli. The number of levels differed between the two n -back tasks due to the difficulty of the spatial n -back task for AD and diabetic patients, which generated a floor effect in a pilot study. The trial started with a fixation point that lasted 1000 ms. A stimulus then appeared (a letter or a visuospatial stimulus, depending on the n -back task) in the center of the screen for 1000 ms, followed by a blank screen for 2000 ms, or until the participant responded by pressing a button in the response box.

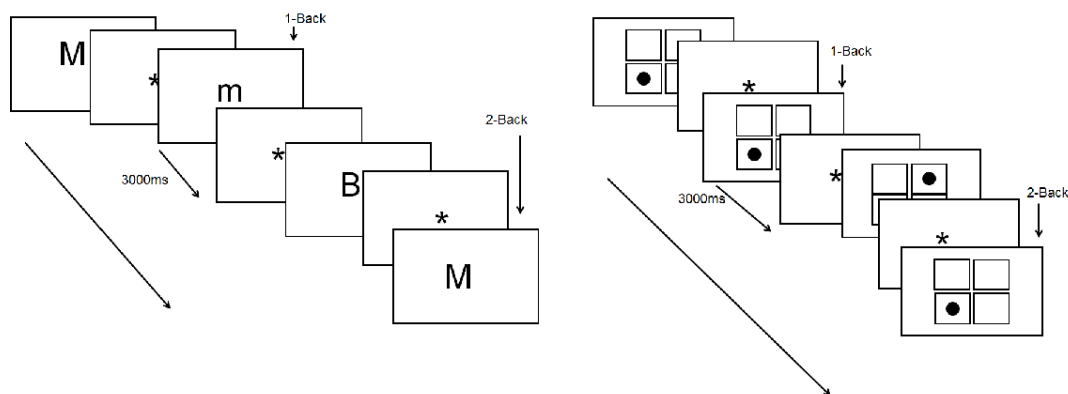


Figure 4.1. Sequence of events for each trial in the n -back (visuospatial and letters) tasks

As a control condition, both n -back tasks included a 0-back trial; in the letter task, the target was the letter 'O' that appeared randomly in upper or lower case, and in the visuospatial task, the participant had to press the button whenever and wherever a dot appeared. The 0-back task was not analyzed due to a ceiling effect. In the other n -back conditions, the participant had to press the button when the letter (in the verbal task) was the same as the one immediately before (1-back), or two or three times back (2-

back or 3-back). In the visuospatial task, the participant had to press the button when the dot appeared in the same position as the one immediately before (1-back), or two screens before (2-back). Participants performed 18 practice trials to become familiar with the task. These results did not enter into the analyses.

The general design was a 3 group (AD patients, diabetic patients and healthy older adults) x 2 or 3 load (1, 2, 3 *n*-back in the letter *n*-back task; 1, 2 *n*-back in the visuospatial *n*-back task) x 2 type of task (verbal and visuospatial) mixed-factorial design with group as between-subjects variable and load and type of task as within-subject variables, and statistically controlling for the HbA1c levels and age.

Executive function. We assessed executive function with the Wisconsin Card Sorting Test (WCST), which is perhaps the most commonly used instrument to measure cognitive flexibility. The WCST is a reliable test heavily dependent on the left prefrontal cortex. In this study, we used a manual version of the test that was administered by a well-trained neuropsychologist. Participants performed the task individually in a quiet room. For each trial, they were instructed to match a card showing a shape with one of four stimulus cards differing in the form (square, triangle, circle or star), color (blue, yellow, green, or blue) and number (one, two, three or four) of shapes on them. The cards could be matched for color, shape or number. The matching category changed throughout the task and abstract reasoning skills are required to complete the task accurately. The WCST gives several indices to measure executive function but these indices are highly inter-correlated (Gunning-Dixon & Raz, 2003). For the purpose of this investigation, we used the percentage of perseverative responses and percentage of perseverative errors.

The statistical design consisted of a 3 (group: AD patients, DM2 patients and healthy older adults) as the between-subject factor and two measures of performance on

the WCST (perseverative responses, and perseverative errors) expressed in percentages as the dependent variable.

4.3.3. Data Analysis

Performance in each cognitive task was analyzed independently. The HbA1c was entered as covariate in the analyses. The Greenhouse-Geisser correction was applied to the results related to the within-subjects factors.

4.4. Results

Speed of processing tasks. The dependent variable was reaction time (RT). We conducted a mixed two-factor ANCOVA with 3 (group: AD patients, DM2 patients and healthy older adults) x 2 (reaction time task: simple and choice). The latter was the within-subjects factor, and the HbA1c score was a covariate.

Table 2 shows the mean RTs (SE in parentheses) corresponding to the performance of three groups of participants in the simple and choice (controlled processing) reaction time tasks. The percentage of errors on both tasks is also shown, with no significant differences between the groups except for the Alzheimer's patients who committed significantly more errors than the other two groups. Only RTs corresponding to the correct responses were entered into the analyses.

Table 4-2. Mean Reaction Times in ms (SD in parentheses) obtained in the Simple (detection) and Choice Reaction time tasks and percentage of errors for healthy older adults, diabetic older patients, and Alzheimer's disease patients

	Older Adults	Diabetic Patients	AD Patients
Simple RT (Detection) task, ms.	448 (71)	487 (143)	522 (112)
Choice RT task, ms.	652 (140)	761 (203)	887 (237)
% Errors Simple RT task (SD)	0.72 (0.98)	1.21 (1.76)	1.33 (1.25)
% Errors Choice RT task (SD)	1.85 (2.28)	2.46 (2.82)	10.08 (11.89)

We checked the assumption of homogeneity of regression slopes of RT measures with Group as the between-subject factor. The mixed ANCOVA conducted on RTs showed that the effect of group was statistically significant [$F(2, 61) = 6.96, MSe = 19169.26, p < 0.05, \eta_p^2 = 0.186$]. Paired comparisons showed that AD patients were significantly slower than healthy older adults ($p < 0.05$) while AD patients did not differ from diabetic patients ($p > 0.05$), and diabetic patients did not differ significantly from healthy older adults ($p > 0.05$). Task was not significant ($p > 0.05$) but the group by task interaction was statistically significant [$F(2, 61) = 6.31, MSe = 12860.78, p < 0.05, \eta_p^2 = 0.17$]. The simple effect analysis of the interaction (Keppel, 1982) showed that groups did not differ in the simple RT condition, but this factor was statistically significant in the RT choice condition for the control group and the Alzheimer group ($p < 0.05$). The covariate was not statistically significant ($p > 0.05$).

N-back tasks. The results were analyzed with a mixed factorial ANCOVA with group (AD patients, DM2 patients and healthy older adults), type of *n*-back task (verbal and visuospatial) and load. As the number of levels for load was 1, 2 and 3 for the verbal

stimuli and 1 and 2 for the visuospatial stimuli, tasks were analyzed separately. The last two factors were the within-subjects factors. The dependent variables were assessed using the sensitivity measure of the Signal Detection Theory (d') defined in terms of the distance between the Noise (to say “yes” to a new item) and the Signal + Noise distributions (to say “yes” to an old item). We also computed the c index of bias. The ‘ c ’ value assesses the bias made by the participants in their decisions. In other words, it is the tendency to respond “yes” or “no” independently of the item status (old or new). It is a good index of subject bias because it is statistically independent of sensitivity (d'). A ‘ c ’ value close to 0 means no response bias. More positive values reflect more conservative decision-making, whereas a more negative value means more liberal responding. To calculate the ‘ d' ’ and ‘ c ’ values, we used the SDT_SP software program (Reales & Ballesteros, 1994). HbA1c was introduced in this analysis as covariate.

The verbal n-back task. Figure 2 shows the accuracy (d' scores) and bias (c scores) of the three groups in the verbal n -back task.

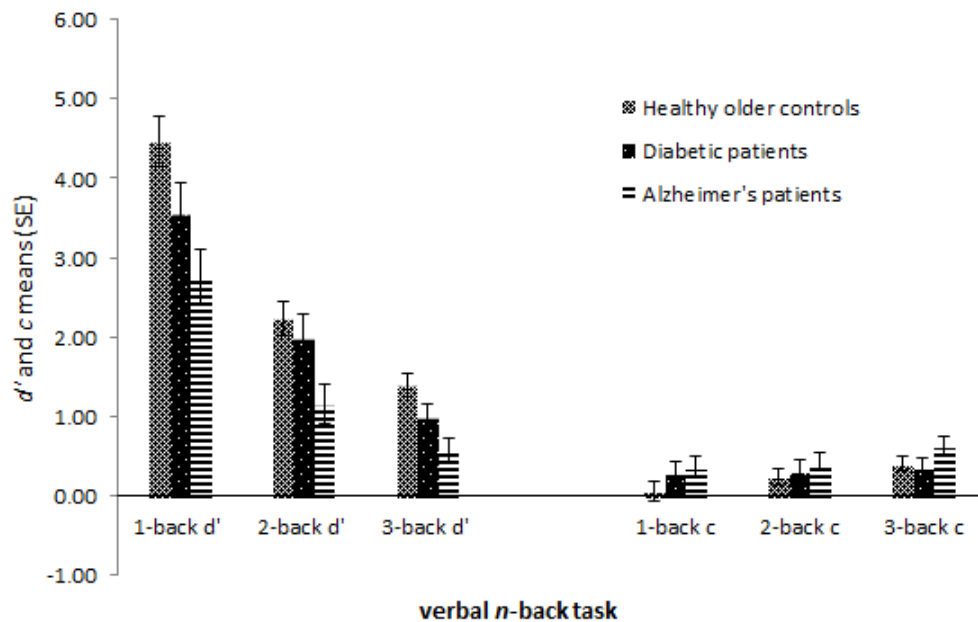


Figure 4-2. Estimated means and standard errors corresponding to the letter n -back task expressed as the sensitivity measure (d') and the criterion (c) as a function of group (healthy older adults, diabetic patients and AD patients).

The mixed ANCOVA conducted with group (AD patients, DM2 patients and older controls), load (1, 2, and 3 back) and d' as the dependent variable, with HbA1c as covariate, showed that the main effect of group was highly significant [$F(2, 49) = 13.953, MSe = 0.42, p < 0.01, \eta_p^2 = 0.36$]. Pairwise comparisons with Bonferroni correction showed that AD patients differed from controls ($p < 0.01$) but not from diabetic patients ($p > 0.05$) while diabetic patients did not differ from Alzheimer patients ($p > 0.05$). The main effect of load was not statistically significant [$F(2, 98) = 0.64, MSe = 0.50, p > 0.05, \eta_p^2 = 0.01$]. The covariate HbA1c was not statistically significant ($p > 0.05$) nor was the interaction between group and load

[$F(4, 98) = 1.79, MSe = 0.50, p > 0.05, \eta_p^2 = 0.14$]

The ANCOVA conducted using c values as the dependent variable showed that group and load were not significant ($p > 0.05$). The group by load interaction was also not significant ($p > 0.05$). These results suggest that the groups did not show bias (see Figure 2).

The visuospatial n-back task

Figure 3 displays the performance of the three groups on the visuospatial n -back task (d' and c measures).

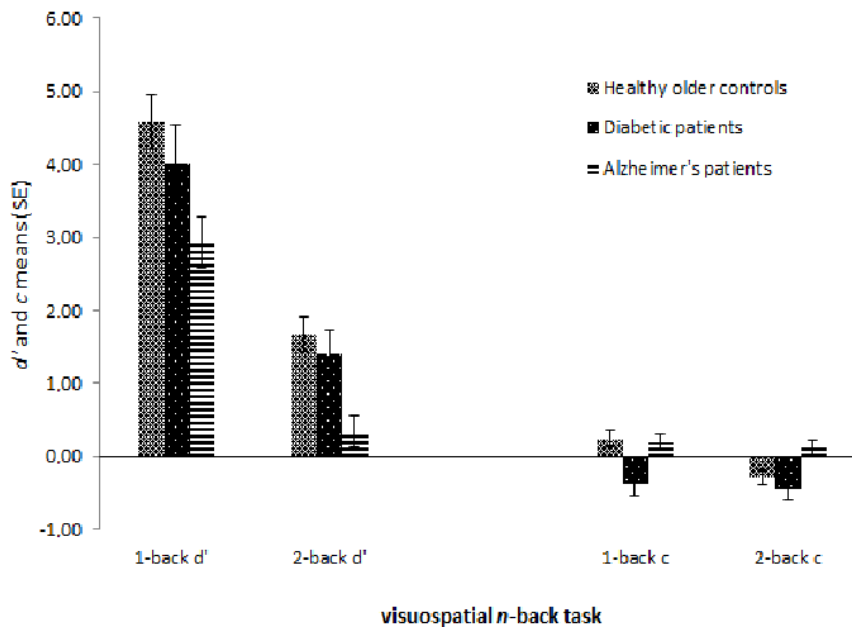


Figure 4.3. Estimated means and standard errors in the visuospatial n -back task expressed as the sensitivity measure (d') and the criterion (c) as a function of group (cognitively healthy older adults, Alzheimer's disease patients, and diabetic patients).

We checked the assumption of homogeneity of the regression slopes of d' with Group as the between-subjects factor for the visuospatial material. The ANCOVA conducted on d' measures with group as a between-subjects factor and load (1 and 2 back) as a within-subjects factor with HbA1c as covariate showed that the effect of

group was statistically significant [$F(2, 61) = 12.95, MSe = 1.01, p < 0.05, \eta_p^2 = 0.30$]. Pairwise comparisons showed that diabetic patients performed similarly to controls ($p > 0.05$) and that controls performed significantly better than AD patients ($p < 0.05$) while the diabetic and AD groups did not differ ($p > 0.05$). Neither the main effect of load nor the group by load interaction reached significance. The covariate HbA1c was also not significant ($p > 0.05$).

The ANCOVA conducted with c as dependent variable showed that neither the main effect of group nor of load reached significance. The group by load interaction was also not significant. These results suggest that the groups did not show bias (see Figure 3).

Executive functions. To analyze the results of the WCST, we conducted two univariate ANCOVAs with group as the between-subjects factor for percentage of perseverations and percentage of perseverative errors, with the HbA1c as covariate. Figure 4 shows the performance of each group on the WCST test (estimated means and ± 1 standard errors, SE).

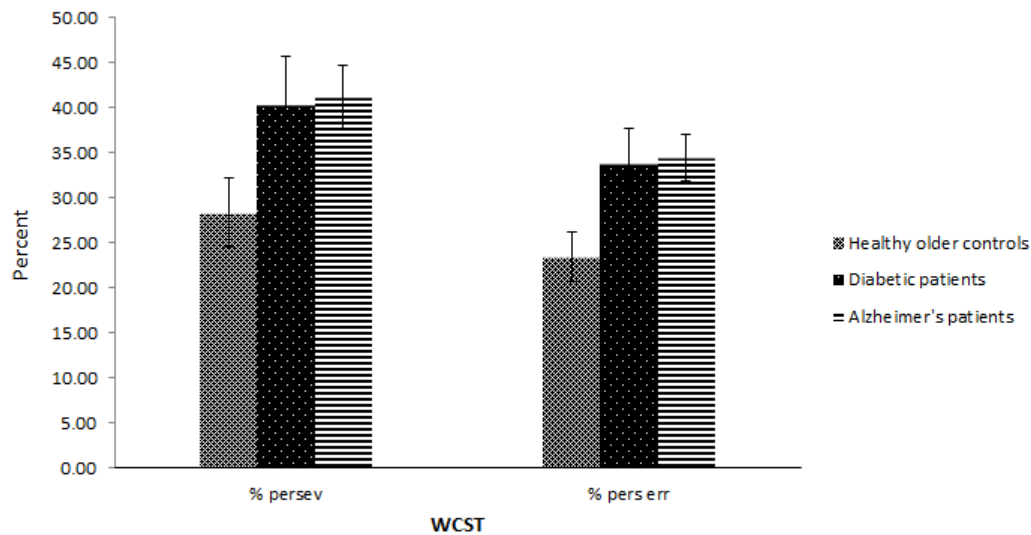


Figure 4.4. Estimated means and standard errors in the Wisconsin Card Sorting Test (WCST) as a function of group corresponding to of perseverative responses and % of perseverative errors.

We checked the assumption of homogeneity of regression slopes for the percentage of perseverations and perseverative errors in the WCST using group as the between-subjects factor. The analyses showed that group was significant for percentage of perseverations [$F(2, 61) = 3.91, MSe = 238.15, p = 0.02, \eta_p^2 = 0.11$] and for the percentage of perseverative errors [$F(2, 61) = 5.97, MSe = 116.42, p = 0.004, \eta_p^2 = 0.16$]. The comparison a posteriori with Bonferroni correction showed that in both analyses AD patients differed from normal controls ($p < 0.05$) but not from DM2 patients. In sum, Alzheimer's patients performed significantly worse than healthy older adults in terms of percentage of perseverations and percentage of perseverative errors, while Alzheimer's patients and diabetic patients did not differ significantly in either of these measures. HbA1c was not significant ($p > 0.05$).

4.5. Discussion

The main question addressed in the present study was whether processing speed and executive functions assessed with the WCST and verbal and spatial n -back tasks were

similarly impaired in AD patients and DM2 patients as compared with cognitively healthy older adults. In other words, we investigated whether the executive functioning of older adults with DM2 is as poor as that of AD patients or whether it is closer to that of cognitively healthy older adults. The study yielded three main findings. First, AD patients showed significant declines in speed of processing (assessed with a choice RT task), working memory (assessed with verbal and spatial *n*-back tasks) and executive control functioning (assessed with the WCST) compared with healthy older adults. Secondly, the performance of diabetic patients on processing speed and working memory tasks was midway between that of AD patients and healthy older controls. DM2 patients did not reach significant differences from AD patients in these tasks. Thirdly, the executive functioning of the diabetics and AD patients assessed with the WCST was similarly impaired compared to healthy older adults. Finally, HbA1c levels did not influence performance. These results are discussed below.

The decline of processing speed has been associated with cognitive decline (Salthouse et al., 1996). Speed of processing assessed with simple and choice reaction time tasks in our three groups of participants showed that AD patients were significantly slower than healthy older adults but only in the more demanding choice reaction time task while the DM2 patients occupied an intermediate position between the AD patients and the normal controls. These findings are in line with the results of previous studies conducted with healthy older adults and cognitively impaired older adults (Baddeley et al., 2001; Ballesteros, Mayas, et al., 2013a) as well as with other findings that diabetic patients did not differ from healthy older adults in several cognitive domains, including processing speed and working memory (Arvanitakis et al., 2010; Asimakopoulou et al., 2002; Cosway et al., 2001). Importantly, a recent meta-analytic study of cognitive functioning in older adults with DM2 showed moderately significant effect sizes across

most cognitive abilities when compared these patients with healthy controls without diabetes. Although the patients performed significantly lower than controls in all the variables assessed, the largest effect sizes were in processing speed with motor task demands (Monette et al., 2014). The results of the present study did not allow us to conclude definitely that AD and DM2 patients present similar declines in processing speed but they did show that DM2 patients performed midway between AD and healthy control groups.

As expected, the results of the *n*-back tasks showed a significant effect of group. The impairment observed in the AD group compared to that of the older healthy control group is in line with previous results (Amieva et al., 2004; Ballesteros, Mayas, et al., 2013a; Lim et al., 2008; Waltz et al., 2004). In both *n*-back tasks, the diabetic patients performed midway between AD patients and normal older controls. This finding does not agree with the results of a previous meta-analytic study (Van den Berg et al., 2009) which reported that diabetes was associated with significant worsening of performance in all cognitive domains, although the most consistent effects were on cognitive speed, mental flexibility and memory. However, taking into account the strict selection criteria of the diabetic participants in the present study (they did not suffer from hypertension nor other cardiovascular risks; all had a well-controlled glycosylated hemoglobin level, [7.16 %]), our results are in agreement with findings from Van den Berg and colleagues who did not find an accelerated decline in older diabetics as compared with healthy older controls (Van den Berg et al., 2010) and other previous findings (Arvanitakis et al., 2010; Asimakopoulou et al., 2002; Bruehl et al., 2007; Ruis et al., 2009). Gao et al. found that people with HbA1c levels under 7% had less risk of dementia and mortality (Gao, Matthews, Sargeant, Brayne, & CFAS, 2008), and West and colleagues found

that low HbA1c values were associated with a lower rate of decline (R. K. West et al., 2014).

In agreement with an earlier study (Asimakopoulou et al., 2002), we did not find significant differences between healthy older adults and DM2 patients, but analysis of the performance of the three groups revealed that DM2 patients were midway between AD patients and healthy older adults, reconciling the conflicting results and adding evidence about the similarities between impairments resulting from these two diseases.

The results of the present study suggest that both AD patients and DM2 show declines in executive functioning and working memory assessed with the WCST (perseverations) and working memory updating (*n*-back) tasks. The decline observed in this study is in agreement with previous findings comparing AD patients with healthy older adults (Ballesteros, Mayas, et al., 2013a; Binetti et al., 1996; Gagnon & Belleville, 2011; Perry & Hodges, 1999; Waltz et al., 2004). A recent study also reported a significant decline of executive functioning and information processing in patients with DM2 compared to healthy controls (Nazaribadie et al., 2014) while other recent investigation showed worse inhibitory functioning in DM2 patients compared to healthy older adults (Bottiroli, Vecchi, Campanella, Varetta, & Gallotti, 2014).

A recent meta-analysis revealed mixed evidence about the effect of DM2 on processing speed and executive functions, with some studies reporting an association between diabetes and accelerated decline in these cognitive functions (Mayeda, Whitmer, & Yaffe, 2015). Among the factors responsible of these inconsistencies, the authors mentioned the weak relationship between DM2 and rate of cognitive change, the cognitive domain assessed, and differences in the characteristics of study populations. Another meta-analytic study of 24 studies ($n = 3,351$ participants with diabetes) showed negative moderates effect sizes for executive functions ($d = -0.33$)

and processing speed ($d = -0.33$) in diabetic patients compared to healthy controls (Palta, Schneider, Biessels, Touradji, & Hill-Briggs, 2014).

The present findings suggest similarities between diabetic patients and AD patients on executive functioning assessed with the WCST (percentage of perseverations and percentage of perseverative errors). Sonnen and colleagues found different patterns of cerebral injury in patients with dementia, depending on their diabetic status. *Post mortem* neurochemical analysis conducted in brain tissue showed that individuals without diabetes but with dementia had greater amyloid- β peptide load and increased levels of F₂-isoprostanes in the cerebral cortex. Demented patients with diabetes showed more micro-vascular infarcts and increased interleukin 6 concentration (Sonnen et al., 2009). These different patterns of cerebral injury might explain differences in our two groups of patients in performing the working memory updating tasks. Although our results did not show a significant difference between AD and DM2 groups, there was a clear trend of worsening from cognitively healthy older controls to DM2 and from DM2 to AD patients.

Jacobson cited the diabetes related risk factors (hypertension, cardiovascular diseases and metabolic syndrome) as being responsible for the cognitive decline (Jacobson, 2011). The fact that the HbA1c levels were not related with performance in the present study might be explained by the findings of Messier and colleagues (Messier et al., 2010). These researchers investigated the impact of glucose regulation on cognitive functioning and observed that poor glucose regulation was related with worse cognitive functioning. They concluded that cognitive functions might be impaired before glucose regulation impairment reaches levels consistent with the diagnosis of type 2 diabetes. As mentioned above, our sample of diabetic participants was free of the health problems frequently associated to the diabetic status (Messier, 2005; Meusel et al., 2014) and

their HbA1c levels were well controlled and not too high (mean 7.16 ± 0.75 % SD). These characteristics set the diabetics' performance between that of healthy controls than to AD patients. Ruis and colleagues did not find a relationship between HbA1c levels and performance, especially when this level was not higher than 7% (Ruis et al., 2009). These findings are in agreement with the results of an earlier study on implicit and explicit memory (Redondo et al., 2015). As far as we know, no other study has compared performance of AD patients and older diabetic adults on executive tasks. The present findings could be considered as the starting point for future studies. In sum AD and DM2 patients share metabolic abnormalities in the brain (e.g., reduced insulin levels and reduced insulin receptor function), suggested by De la Monte to be type 3 diabetes when referring to some AD patients (De la Monte, 2009). On the other hand, some studies (Fei et al., 2014; Gao et al., 2008) have reported that individuals with levels of HbA1c of 7% or higher had a significant higher risk of progression to dementia. Our diabetic group nearly reached that value but showed cognitive impairments although this does not mean they would develop AD. Curiously, West did not find any association between the duration of DM2 and executive functions or working memory in patients with low HbA1c levels. The results of the present study suggest that the two groups of patients share executive functioning declines and a slowing in processing speed.

The present research is a cross-sectional study in which participants were assessed just once. We do not know now what the outcome of our diabetic patients will be. It would be interesting to carry out a longitudinal study to investigate whether some or all of the DM2 patients would develop AD or whether they will just show a progressive decline but maintain good cognitive health as showed in other studies (Van den Berg et al., 2010). More research is needed on the interrelations between these two diseases in

order to improve our understanding of the underlying mechanisms and hence manage them better (Kuljis & Salkovic-Petrisic, 2011).

The current study has some limitations. First, the neuropsychological instruments and the experimental tasks do not cover the full range of executive functions. However, they are the tasks most commonly used to evaluate these functions, namely the Wisconsin Card Sorting Test and the updating working memory (*n*-back) task. Secondly, another possible weakness is the relative small sample sizes, it is possible that the statistical trends found in the present study would reach significance with larger samples. This factor could also account for the slight variation in the glycosylated hemoglobin levels. Comorbidities exacerbate the diabetic status and are likely to increase the HbA1c levels, which was not the case in our sample.

4.5. Conclusions

The incidence of AD and DM2 has become a major public health issue. Moreover, epidemiological studies suggest that diabetic patients are at higher risk of developing AD (Maher, 2009). The main finding of the present study was that our DM2 patients showed impairments in executive functioning similar to those of the AD patients. Our study also revealed significant declines in processing speed and executive control in AD patients compared to healthy older adults. Performance on tasks designed to assess speed of processing and working memory (verbal and spatial *n*-back tasks) showed that DM2 patients were midway between AD patients and normal healthy controls.

In the present study HbA1c levels were not related to performance on the cognitive tasks (processing speed, WM updating and executive control). According to the literature, DM2 patients with lower HbA1c values show fewer cognitive deficits. However, the performance of our diabetic patients showed similarities with that of AD

patients. Further studies are required to investigate the role of this indicator in individuals with larger differences in glycosylated hemoglobin levels.

More research is needed that includes both groups of patients (AD and DM2) and also patients with comorbid AD and DM2. Findings from these studies will advance our knowledge about these two conditions, help prevention and improve pharmacological and neuropsychological treatment of these two interrelated diseases. Our results suggest that the cognitive functioning of both groups of patients (AD and DM2) is similar. This finding is an incentive to explore in depth the interrelations of these two disorders that are increasing rapidly worldwide. Regarding DM2 patients, the present results suggest the need to improve current healthcare programs. Clinicians and neuropsychologists working with these patients should take into account the possible negative impact on management of the decline of speed of processing, executive functions and long-term episodic memory (see Redondo et al., 2015). Assessment of cognitive functioning would be very helpful for both patients and families in order to teach them how to manage the disease better. It would also be useful in designing special new training interventions for DM2 and AD patients similar to those established for healthy older adults (Ballesteros et al., 2014; Buschkuehl, Hernandez-Garcia, Jaeggi, Bernard, & Jonides, 2014; Dahling, Nyberg, Backman, & Neely, 2008; Sandberg, Rönlund, Nyberg, & Neely, 2014; Toril et al., 2014), improving not only their cognitive functioning but also their self-esteem, self-management, and their social relationships (Ballesteros, Kraft, Santana, & Tziraki, 2015).

Acknowledgments

This work was partially supported by grants from the Elche Hospital Foundation for Biomedical Research (Proyecto fibelx 09/08), and by grants from the Spanish Government (PSI2013-41409-R) and the Madrid Community Biomedical Research (S2010/BMD-2349). The authors thank all the volunteers who participated in the study. We are grateful to Drs. Miquel Baquero, Daniel Martín, and the medical staff of the health centers of Elche for their help in the recruitment of the participants. The funders had no role in study design, data collection and analysis, decision to publish, or preparation of the manuscript.

Conflict of interests:

The authors declare that they have no conflict of interests.

CAPÍTULO 5

CONCLUSIONES

5.1. Estudio 1: Memoria implícita y explícita en mayores no dementes con trastornos metabólicos producidos por la diabetes mellitus tipo 2

5.1.1 Resumen

En este estudio investigamos si la memoria implícita de palabras se encuentra preservada en el envejecimiento normal y en el envejecimiento con DM2. El estudio también ha evaluado la posible disociación entre dos formas de acceder a la información previamente codificada, implícita y explícita. Para ello, desarrollamos pruebas de compleción de raíces de palabras para evaluar la memoria implícita y de reconocimiento para evaluar la memoria explícita. El diccionario de frecuencias de las unidades lingüísticas del castellano (Alameda & Cuetos, 1995) nos proporcionó una fuente estandarizada para desarrollar el conjunto de palabras con que construimos cuatro bloques de frecuencia equivalente que distribuimos y contrabalanceamos en las pruebas implícita y explícita. Los resultados han mostrado un *priming* de repetición similar en los tres grupos de participantes (adultos jóvenes, mayores sanos y pacientes diabéticos). Por el contrario, los tres grupos han diferido en la capacidad de su memoria de reconocimiento. La memoria explícita se encuentra deteriorada en el grupo de pacientes diabéticos con respecto a los mayores sanos. Además, los adultos jóvenes actuaron mejor que los dos grupos de mayores.

5.1.2 Conclusiones

El mantenimiento del *priming* visual de palabras en pacientes diabéticos y mayores sanos en relación al *priming* obtenido por los adultos jóvenes apoya la idea de que la memoria implícita depende de un sistema de memoria perceptivo diferente del sistema temporal medio del que depende la memoria explícita.

Por el contrario, la memoria explícita, que se apoya en estructuras neuronales dependientes del sistema temporal medial y el hipocampo, estructuras que se ven afectadas por el mal funcionamiento del metabolismo de la glucosa, aparece diferencial y negativamente afectada en comparación con el grupo de mayores no diabéticos.

5.2. Funciones cognitivas en pacientes diabéticos (DM2), enfermos de Alzheimer y mayores sanos

5.2.1. Resumen (Estudio 2: memoria)

Profundizando en el estudio de los procesos diabéticos (DM2), sabemos por el informe de CIBERDEM (Centro de Investigación Biomédica en Red de Diabetes y Enfermedades Metabólicas Asociadas) que en España cerca del 12 por cien de la población mayor de 18 años padece DM2 (CIBERDEM, 2010). Además, la DM2 supone un riesgo importante de padecer la enfermedad de Alzheimer (Correia et al., 2012). En la revisión de los estudios realizada, encontramos una abundante literatura que vincula los procesos orgánicos de envejecimiento con DM2 con los procesos de deterioro que se producen en la enfermedad de Alzheimer (Akomolafe et al., 2008; Arvanitakis et al., 2004; Barbagallo & Dominguez, 2014; Bosco et al., 2011; De la Monte, 2009; Han & Li, 2010; Kuljis & Salkovic-Petrisic, 2011; Liu et al., 2009; Luchsinger, 2012; Luchsinger & Gustafson, 2009; Matsuzaki et al., 2010; Ramasamy et al., 2005; Winkler et al., 2014). Sin embargo, hasta el momento ninguno de ellos ha comparado el estatus cognitivo de ambos grupos de pacientes para conocer en qué medida su función cognitiva es similar y así poder compartir y beneficiarse de programas de rehabilitación conjunta o, en el caso de la DM2, ser conscientes de la necesidad de un apoyo especial por parte de las entidades socio-sanitarias. Al mismo tiempo, observamos que entre las funciones cognitivas estudiadas (especialmente en los

diabéticos) se dedica una atención marginal a los procesos de memoria implícita (evaluada mediante la existencia de *priming* perceptivo) que, como sabemos, es un tipo de memoria que no se ve afectada por los procesos de envejecimiento ni en las primeras fases de la enfermedad de Alzheimer (Ballesteros & Reales, 2004; Osorio et al., 2010; Spaan & Raaijmakers, 2011). En cuanto al estudio del *priming* en pacientes diabéticos aún es más escasa la evidencia existente. Únicamente Asimakopoulou y colaboradores realizaron un estudio sobre funcionamiento cognitivo de los pacientes diabéticos en el que incluyeron pruebas de memoria implícita (Asimakopoulou et al., 2002).

Hemos observado también que en la literatura existente se vincula los niveles de HbA1c con el deterioro cognitivo (Messier et al., 2010; E. Nilsson & Whalin, 2009; Yaffe et al., 2012) aunque no de forma consistente. Por ejemplo, Huang y colaboradores no encontraron una relación negativa en mayores diabéticos muy ancianos (mayores de 75 años) (Huang et al., 2012). West y colaboradores encontraron que son los altos niveles de HbA1c (valores por encima del 7%) los que se relacionan con deterioro cognitivo (West et al., 2014). En el primer estudio realizado en esta Tesis en el que comparamos a pacientes diabéticos con mayores sanos, encontramos una memoria explícita deteriorada en los diabéticos frente a los controles sanos, al tiempo que su memoria implícita permaneció preservada, al igual que la de los mayores sanos que no se diferenciaron del grupo de controles jóvenes. En el segundo estudio de esta Tesis Doctoral comparamos la actuación en tareas de memoria implícita y explícita de tres grupos de mayores, los que envejecen sin ningún tipo de enfermedad que pueda afectar a su función cognitiva, los pacientes diabéticos (DM2) sin ningún tipo de complicaciones que puedan ser responsables de un posible deterioro y los EA, en su primera fase (Alzheimer probable), que estuvieran libres de otros trastornos que pudieran incrementar el deterioro atribuible a la enfermedad. Nos preocupó

especialmente la selección de las muestras porque, como señalan Meusel y colaboradores en un artículo reciente, en muchas ocasiones los estudios realizados no controlan condiciones de salud que pueden estar influyendo en los resultados (Meusel et al., 2014). Es por ello que en este estudio y en el siguiente de esta Tesis Doctoral realizamos un control exhaustivo de las variables de salud de las muestras que participaron en el estudio. La descripción de dichas muestras, el método y los procedimientos empleados, así como los resultados del estudio aparecen detalladamente explicados en el artículo publicado en la Revista *Experimental Brain Research* que constituye el Capítulo 3 de esta Tesis y en el Capítulo 4.

5.2.2. Conclusiones

El segundo estudio de esta Tesis Doctoral tuvo como finalidad investigar si la memoria implícita y explícita de los pacientes diabéticos era similar a la de los pacientes EA. Además, también estudiamos si los niveles de hemoglobina glicosilada tenían alguna relación con la ejecución en alguno de los dos tipos de tareas de memoria (implícita y explícita).

En este estudio y el Estudio 3, participó también un grupo de adultos jóvenes (entre 20 y 40 años) como grupo control, aunque sus resultados no se incluyeron en los análisis al comprobar su mejor ejecución en todas las medidas como era lo esperado y está comprobado en la literatura científica, además de resultar accesorio para alcanzar los objetivos que nos hemos marcado en esta Tesis Doctoral.

El análisis de los resultados de la tarea de memoria implícita mostró una memoria implícita similar en los tres grupos de participantes en el estudio. Por el contrario, los resultados en la memoria explícita mostraron que la actuación de los pacientes diabéticos se situaba entre la actuación de los mayores sanos y la de los EA. Mientras

los mayores sanos actuaron significativamente mejor que los EA, las diferencias entre diabéticos y los otros dos grupos no alcanzaron significación estadística.

De estos resultados podemos concluir que la memoria implícita no se ve afectada por el envejecimiento normal ni por el envejecimiento patológico. Por el contrario, la memoria explícita se deteriora de forma diferencial en los grupos de mayores, siguiendo una progresión desde los mayores sanos (los mejores), los mayores diabéticos en la posición intermedia y los EA, que son los que presentan mayor deterioro.

En cuanto a la hemoglobina glicosilada, no se observó su influencia en la ejecución de ninguna de las tareas, probablemente debido a la estricta selección de las muestras, especialmente del grupo diabético. Estos pacientes al no padecer comorbilidades (hipertensión, ni otros trastornos cardiovasculares, ni metabólicos) presentaban valores no excesivamente altos, por lo que las diferencias no alcanzaron significación estadística. Este resultado sugiere que pese al daño que produce un déficit en el metabolismo de la glucosa, el que los valores de la hemoglobina glicosilada (indicador del funcionamiento glucohomeostático) se mantengan en niveles bajos, minimiza el riesgo de padecer declive cognitivo.

5.2.3. Estudio 3: Funciones ejecutivas en pacientes con la enfermedad de Alzheimer en comparación con pacientes con diabetes tipo 2 y con adultos mayores

5.2.3.1. Resumen

El proceso de envejecimiento está asociado a la disminución de las capacidades cognitivas, incluida la percepción (Muiños & Ballesteros, 2014), la velocidad de procesamiento de la información (Salthouse et al., 1996), la memoria de trabajo, las

funciones ejecutivas (Hoyer & Verhaeghen, 2006; Salat et al., 2002; Salthouse et al., 1996) y la memoria episódica (Park & Gutchess, 2005).

Las funciones ejecutivas y la memoria de trabajo dependen del córtex prefrontal. El deterioro que se produce durante el envejecimiento se ha explicado mediante la hipótesis de los lóbulos frontales. Según esta hipótesis este deterioro estaría asociado a la disminución del volumen de la materia gris y blanca en el córtex prefrontal (PFC) (Raz, 2000; West, 1996).

La memoria de trabajo implica el almacenamiento y manipulación de la información. Este tipo de memoria permite realizar actividades complejas en la vida diaria (Missonier et al., 2004; Salat et al., 2002). En el envejecimiento se produce un declive de este tipo de memoria. Sin embargo, la memoria de trabajo y las funciones ejecutivas se deterioran con mayor intensidad en los procesos neurodegenerativos, dificultando en gran medida el funcionamiento cotidiano (Lim et al., 2008; Salat et al., 2001).

Algunos estudios han comparado el funcionamiento cognitivo (velocidad de procesamiento, memoria de trabajo y procesos ejecutivos) de los mayores sanos con el de los EA (Lim et al., 2008; Salat et al., 2001, 2002). Otros estudios han comparado estos procesos los mayores sanos y enfermos de DM2 (Arvanitakis et al., 2010; Brands et al., 2007; Van den Berg et al., 2009). Sin embargo, no encontramos estudios que comparen a los enfermos diabéticos con los EA, pese a que comparten (y en este sentido sí hay abundante literatura) mecanismos neurobiológicos de deterioro (Bosco et al., 2011; Fei et al., 2014; Han & Li, 2010; Kuljis & Salkovic-Petrisic, 2011; Liu et al., 2009; Winkler et al., 2014).

5.2.3.2. Conclusiones

El propósito de este capítulo fue el evaluar la velocidad de procesamiento, memoria de trabajo y las funciones ejecutivas en personas mayores con DM2, comparándolos con mayores sanos y con EA. También investigamos si los niveles de hemoglobina glicosilada intervienen en el mejor o peor funcionamiento cognitivo. Para ello, los tres grupos participantes realizaron tareas de tiempo de reacción (simple y elección) para evaluar la velocidad de procesamiento de la información, dos pruebas de *n*-back (con estímulos visoespaciales y letras), que realizaron en un ordenador para evaluar su memoria de trabajo y respondieron al *Wisconsin Card Sorting Test* (WCST), una prueba dirigida a valorar el funcionamiento del control ejecutivo. Como todas las variables del WCST están altamente correlacionados, nos centramos en el análisis del porcentaje de respuestas perseverativas y en el del porcentaje de errores perseverativos, las dos medidas más significativas para determinar el deterioro del control ejecutivo.

Los resultados de este tercer estudio mostraron que los mayores sanos actuaron mejor en todas las pruebas (velocidad de procesamiento, tareas de *n*-back y función ejecutiva) que los EAs. Sin embargo, los mayores diabéticos se situaron en una posición intermedia entre los otros dos grupos. Con respecto a los mayores sanos, los enfermos diabéticos actuaron peor en velocidad de procesamiento (especialmente en los tiempos de reacción de elección) y pruebas de *n*-back aunque las diferencias no fueron estadísticamente significativas. Respecto a la función ejecutiva los dos grupos de pacientes actuaron de forma similar y significativamente peor que los mayores sanos, indicando que los diabéticos no mostraron diferencias con respecto a los EA.

Tampoco en este estudio apareció que tuvieran un papel relevante los valores de hemoglobina glicosilada, en gran parte debido a la escasa variabilidad en los valores de HbA1c de los participantes y, aunque el grupo diabético si tenía valores

significativamente superiores a los demás, el buen control glicémico de los diabéticos (con valores medios de HbA1c de 7,16%) no aparece relacionado con el rendimiento cognitivo.

5.3. Conclusiones generales

A partir de los resultados obtenidos en los estudios que componen esta Tesis Doctoral podemos concluir que cuando los procesos de envejecimiento van acompañados por un problema metabólico como la DM2, se ven afectadas las capacidades cognitivas estudiadas en esta Tesis Doctoral como son la velocidad de procesamiento, la memoria explícita, la memoria de trabajo y los procesos ejecutivos. Hemos comprobado también que la memoria implícita, medida con la prueba de compleción de raíces de palabras, permanece preservada en el envejecimiento normal, en la DM2 y en la EA, al menos en su primera fase (Alzheimer probable).

Es importante resaltar que los valores de hemoglobina glicosilada son un dato muy importante para valorar el control metabólico del paciente diabético. Incluso con valores en torno al 7% (lo que significa que tiene buen control glucémico) los pacientes muestran ya ciertos déficits cognitivos, aunque menores de los que aparecen en otros estudios y que los acercan al rendimiento que muestran los EAs.

Ya conocíamos el aumento del riesgo de los diabéticos de padecer Alzheimer, pero no disponíamos de estudios que comparasen ambas poblaciones en procesos cognitivos que se deterioran con la edad y con la enfermedad. Un objetivo importante de esta investigación es que sirviera de punto de partida para tomar en consideración el estatus cognitivo de los pacientes diabéticos que, sin llegar a padecer una demencia ya presentan limitaciones importantes en los procesos cognitivos necesarios para poder realizar las actividades de la vida diaria y llevar una vida independiente.

Por otro lado, los resultados obtenidos en los estudios que componen esta Tesis Doctoral sirven para dar sentido a la heterogeneidad de los resultados obtenidos por otros investigadores y que pueden deberse a la heterogeneidad de las muestras de pacientes diabéticos incluídas en los estudios. A la vista de esos resultados podemos concluir que el deterioro de los pacientes diabéticos va a ser menor, cuanto menores comorbilidades padezcan y ello estará relacionado con un exhaustivo control de su enfermedad, tanto en el plano médico, como en el plano psicológico y social.

5.3.1. Principales aportaciones de esta Tesis Doctoral

La principal aportación de esta Tesis ha sido la delimitación del status cognitivo de los mayores enfermos de DM2 en relación a los ancianos sanos y a los EA. A través de la literatura revisada, que ha proporcionado el sustrato teórico para este trabajo, hemos podido observar la gran disparidad de resultados en cuanto al estudio del envejecimiento cognitivo en pacientes con DM2 (Awad et al., 2004; Monette et al., 2014; Van den Berg et al., 2009). Fundamentalmente, la literatura sobre el tema ha estudiado a estos pacientes comparándolos con grupos control de mayores no diabéticos o con EA en el plano neuroanatómico o neurobiológico (Baker et al., 2010; Barbagallo & Dominguez, 2014; Bauduceau et al., 2010; Bosco et al., 2011; Correia et al., 2012; Reijmer et al., 2011; Takeda et al., 2011; Umegaki et al., 2011; Yaffe et al., 2012). En cuanto a las pruebas utilizadas, en su mayor parte se centran en actividades de la vida diaria o pruebas básicas de evaluación neurocognitiva (MMSE) (Abbatecola et al., 2010; Alencar, Cobas & Gomes, 2010; Ott et al., 1999; Rouch et al., 2012; Stolk et al., 1997; Yaffe et al., 2012). Otro aspecto frecuente de la literatura existente sobre este tema o factor que generalmente es común es la utilización de estudios poblacionales en los que se obtiene información vía telefónica o de forma masiva, lo que permite extraer relaciones entre las variables mediante análisis de regresión (Arvanitakis et al., 2006;

Gao et al., 2008; Ott et al., 1999; Reijmer et al., 2011; Rouch et al., 2012; Stolk et al., 1997; Yaffe et al., 2012).

En esta Tesis Doctoral hemos realizado un estudio experimental del funcionamiento cognitivo, fundamentalmente la memoria a largo plazo implícita y explícita, la memoria de trabajo y el control ejecutivo en dos grupos de mayores que están en el punto de mira de la ciencia actual, como son los EA y los mayores diabéticos. Aunque en los últimos años se observa un incremento en el número de estudios en este sentido, en su mayor parte se centran en los aspectos más biológicos que ambas enfermedades comparten. En esta investigación hemos buscado comprobar la existencia de relaciones causales entre variables mediante la utilización de diseños experimentales factoriales que nos proporcionasen vínculos más precisos entre los grupos a evaluar y sus resultados, para así poder comprobar si existían a nivel cognitivo las semejanzas que se han observado a nivel neuroanatómico y neurobiológico entre ambas enfermedades.

Un segundo aspecto a señalar de esta investigación es el exhaustivo examen de salud (incluidas pruebas de neuroimagen) que se efectuó a cada uno de los participantes en los estudios que componen esta Tesis. Es importante señalar que, gracias a estos procedimientos de selección exhaustiva de las muestras quedaron descartados un número importante de participantes que, de otro modo podrían haber participado, generando contaminación en los resultados. Ver Estudios 2 y 3 de esta Tesis (Redondo et al., 2015; Redondo et al., en revisión).

Un resultado importante ha sido encontrar que la memoria explícita de los enfermos diabéticos aparece diferencialmente deteriorada en comparación con los ancianos sanos, mientras que la memoria implícita permanece preservada como se ha encontrado en diferentes estudios de envejecimiento (Ballesteros et al., 2009;

Ballesteros & Reales, 2004; Ballesteros et al., 1999; Fleischman, 2007; Fleischman & Gabrieli, 1998; Huberman et al., 1994). Cuando establecemos criterios de selección de las muestras más estrictos, las diferencias entre los enfermos diabéticos y los mayores controles sanos aunque persisten son menores y se sitúan a un nivel intermedio entre los mayores sanos y los EA. La memoria implícita, por el contrario, permanece preservada en los dos grupos de pacientes estudiados, que no se diferencian de los mayores sanos.

Los resultados obtenidos en esta Tesis Doctoral sugieren que cuando se eliminan factores como la hipertensión, problemas hepáticos y cardiovasculares (incluso aunque sean leves), los resultados de los pacientes diabéticos se acercan a los del grupo control. El primer estudio y el segundo se diferencian principalmente en la exhaustividad de la selección de las muestras pues, aunque en el primer estudio también se controló el historial clínico de los participantes y se plantearon similares criterios de exclusión, no se realizaron pruebas de neuroimagen ni los exámenes médicos tan exhaustivos como los realizados a los participantes del segundo y del tercer estudio. Este hecho, como ya hemos indicado más arriba, podría explicar parte de la variabilidad en los resultados que aparecen en la literatura sobre diabetes (Asimakopoulou et al., 2002; Van den Berg et al., 2009; Van den Berg et al., 2010).

En el resto de las pruebas llevadas a cabo en el tercer estudio también encontramos un patrón de respuestas similar. En velocidad de procesamiento, los resultados mostraron que los pacientes diabéticos responden más lento que los controles mayores, pero a mayor velocidad que los EA, aunque las diferencias no lograran alcanzar la significación estadística.

Respecto a la memoria de trabajo y función ejecutiva, los pacientes diabéticos se sitúan entre los ancianos sanos y aparecen tan afectados como los EA. Las diferencias

de los diabéticos no alcanzan significación estadística frente a los ancianos sanos, pero tampoco lo hacen frente a los EA.

En resumen, los estudios que componen esta Tesis Doctoral han mostrado la existencia de un patrón de deterioro cognitivo, incluso en pacientes diabéticos con un buen control glucémico y sin comorbilidades que agraven su funcionamiento. Este patrón los sitúa por debajo del status cognitivo de sus contemporáneos sanos. Esto en sí mismo alerta acerca de la necesidad de diseñar y aplicar planes de intervención para un mantenimiento y mejora de la función cognitiva que complementen y potencien los que ya existen a nivel de autocuidados en la medicación y hábitos de vida saludables. A este respecto, hay que tener en cuenta que, según las conclusiones del CIBERDEM (CIBERDEM, 2010) “la mayoría de personas con DM2 no modifican sus hábitos de salud en proporción diferente a las personas no diabéticas”. Es decir se muestran más reacios que el resto de la población a modificar sus hábitos de salud negativos.

Dada la carencia de estudios neuropsicológicos con pacientes DM2 y EA, no tenemos resultados con los que contrastar los obtenidos en esta Tesis. Sin embargo, la similitud encontrada en el rendimiento cognitivo entre estos grupos nos hace pensar que está sustentada por las similitudes halladas en los procesos degenerativos neuroanatómicos y neurológicos de ambas enfermedades y que se asocian a funciones cognitivas dañadas, como es el caso de los déficits en la memoria de trabajo y funciones ejecutivas (Den Heijer et al., 2003; Kuljis & Salkovic-Petrisic, 2011; Luchsinger, 2012; Luchsinger et al., 2007).

Otra aportación relevante de esta Tesis Doctoral hace referencia a las conclusiones que podemos extraer del análisis de los valores de hemoglobina glicosilada. Éste es un valor ampliamente utilizado en la investigación y el tratamiento clínico de la diabetes ya que informa si el organismo de una persona, en un amplio periodo de tiempo (unos tres

a seis meses) está metabolizando de forma adecuada o no la glucosa que ingiere (Aguilar-Diosdado, 2010). La mayor parte de la literatura publicada sobre este indicador informa de la relación inversa existente entre los valores de HbA1c y el rendimiento cognitivo (Barbagallo & Dominguez, 2014; Gagnon et al., 2011; Messier et al., 2010; Nilsson & Whalin, 2009; Yaffe et al., 2012), así como de la asociación de altos valores de HbA1c y mortalidad (Chico-Ballesteros, 2010; Gao et al., 2008). Sin embargo, algunos trabajos muestran resultados diferentes (Arvanitakis et al., 2006; Asimakopoulou et al., 2002; Huang et al., 2012). En nuestra investigación, el nivel de hemoglobina glicosilada no aparece como un factor relacionado con el funcionamiento cognitivo. Esto parece sugerir que cuando estos valores se mantienen en un nivel relativamente bajo (teniendo en cuenta que el diagnóstico de diabetes conlleva valores iguales o mayores del 6,5%), el paciente mantiene un buen control glucémico. El hecho de descartar de la muestra a los pacientes diabéticos con comorbilidades también ajustó la medida de los valores a un nivel poco elevado. Se sabe que están interrelacionados los valores elevados de hemoglobina glicosilada con los trastornos asociados con la diabetes (Cukierman-Yaffe et al., 2009). Por ello, estos resultados apoyan la evidencia existente acerca de que un buen control glucémico limita el deterioro observado en los pacientes diabéticos (Asimakopoulou et al., 2002; Fei et al., 2014; Hassing et al., 2004).

Finalmente, es necesario señalar que la comparación de los mayores diabéticos con los mayores sanos y los EA nos ofrece una ubicación más afinada del status cognitivo de los primeros que, como hemos visto en la literatura aporta resultados a veces contradictorios. Resultados que, en muchas ocasiones dependerán de la selección de las muestras dado que personas tanto “sanas” como diabéticas o con EA pueden tener enfermedades no diagnosticadas y no aparentes que distorsionen los datos (Meusel et al., 2014).

En resumen, a partir de los resultados obtenidos en los estudios que conforman esta Tesis podemos concluir que la DM2, por sí misma, genera un deterioro cognitivo, y que este deterioro es similar en cierta medida al que se produce en la enfermedad de Alzheimer.

5.3.2. Futuras líneas de investigación

A la conclusión de este trabajo surgen nuevas cuestiones que constituyen retos para el futuro como son el estudio del deterioro que se produce cuando concurren ambas entidades: DM2 y Alzheimer, algo que ocurre con cierta frecuencia. Como ocurre con ambas entidades disponemos de bastante literatura dirigida a investigar aspectos biológicos de ambas enfermedades de manera independiente pero los estudios sobre funcionamiento cognitivo de pacientes que padezcan ambas enfermedades son bastante escasos.

Otra cuestión pendiente que se debería investigar en futuros estudios es la evolución del deterioro en estos pacientes. Como se sabe, la *odds ratio* de padecer Alzheimer para un diabético es de 1:3; es decir, puede ser que la DM2 produzca un deterioro cognitivo en los que la padecen, pero ese deterioro puede progresar con el tiempo hasta llegar a diagnóstico de Enfermedad de Alzheimer o puede permanecer estable durante el toda la vida del paciente diabético. En este sentido, son necesarios estudios longitudinales sobre funcionamiento cognitivo de ambos grupos de pacientes y constituyen un interesante campo de estudio para futuras investigaciones.

Otra línea de investigación interesante a desarrollar próximamente sería estudiar el funcionamiento cognitivo con diferentes grupos de diabéticos, en función de las comorbilidades que padezcan. Aunque existen bastantes trabajos en este sentido, se trata generalmente de estudios poblacionales de tipo epidemiológico en los que el control de

las variables es menos exhaustivo que en los estudios experimentales, produciendo resultados sobre relaciones entre variables pero no de causalidad. Cada tipo de estudio tiene sus ventajas e inconvenientes pero es de destacar la escasez de estudios experimentales.

Otro reto importante sería investigar si el desarrollo de programas de cuidado físico y cognitivo produce una mejoría global en los pacientes diabéticos, como podemos observar en otras áreas (Ballesteros, Mayas, et al., 2013b; Ballesteros et al., 2014; Bunce & Murden, 2006; Erickson & Kramer, 2009; Muiños & Ballesteros, 2015; Toril et al., 2014) que retrase o detenga su deterioro y disminuya el riesgo de padecer Alzheimer. En todo caso, es necesario el mayor desarrollo de programas de autocuidado y educativos para mejorar el control glicémico de los diabéticos que por término medio tienen menos años de formación (CIBERDEM, 2010). Esto es importante puesto que la evolución de la enfermedad depende del manejo de la dieta y el estilo de vida de estos pacientes. Otro tema de investigación importante es encontrar procedimientos que motiven hacia el autocuidado y perseverancia en los hábitos saludables ya que, como aparece reflejado en el informe del Centro de Investigación Biomédica en Red de Diabetes y Enfermedades Metabólicas Asociadas (CIBERDEM, 2010), los pacientes diabéticos son más reacios a hacer cambios hacia hábitos de vida más saludables y mantenerlos en el tiempo que los no diabéticos.

BIBLIOGRAFIA

- Abbatecola, A. M., Lattanzio, F., Spazzafumo, L., Molinari, A. M., Cioffi, M., Canonico, R., . . . Paolisso, G. (2010). Adiposity Predicts Cognitive Decline in Older Persons with Diabetes: A 2-Year Follow-Up. *PLoS ONE*, 5(4), 1-7.
- Aguilar-Diosdado, M. (2010). ¿Hemoglobina A1c en el diagnóstico de la diabetes mellitus? Pros y contras. *Diabelología*, 26, 2.
- Akomolafe, A., Beiser, A., Meigs, J. B., Au, R., Green, R. C., Farrer, L. A., . . . Seshadri, S. (2008). Diabetes Mellitus and Risk of Developing Alzheimer Disease. *Arch Neurol*, 63, 4.
- Alameda, J. R. & Cuetos, F. (1995). Diccionario de frecuencias de las unidades lingüísticas del castellano. In U. Oviedo (Ed.), (Vol. I, II). Oviedo: Servicio de publicaciones de la universidad de Oviedo.
- Alencar, R., Cobas, R. & Gomes, M. (2010). Assessment of cognitive status in patients with type 2 diabetes through the mini-mental status examination: a cross-sectional study. *Diabetol Metab Syndr*, 2, 10. doi: 10.1186/1758-5996-2-10
- Alsop, D. C., Casement, M., De Bazelaire, C., Fong, T. & Press, D. Z. (2008). Hippocampal hyperperfusion in Alzheimer's disease. *Neuroimage*, 42, 7.
- Alzheimer's Association. (2009). 2009 Alzheimer's disease facts and figures. *Alzheimer's & Dementia*, 5, 234-270.
- Amieva, H., Phillips, L. H., Della Sala, S. & Henry, J. D. (2004). Inhibitory functioning in Alzheimer's disease. *Brain*, 127, 949-964.
- Andin, U., Passant, U., Gustafson, L. & Englund, E. (2007). Alzheimers' disease (AD) with and without white matter pathology -Clinical identification of concurrent cardiovascular disorders. *Archives of Gerontology and Geriatrics*, 44(3), 277-286. doi:10.1016/j.archger.2006.06.002

- Anonymous. (2002). Report of the expert committee on the diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care*, 25, S5-S21.
- Apostolova, L. G., Green, A. E., Babakchianian, S., Hwang, K. S., Chou, Y., Toga, A. W. & Thompson, P. M. (2012). Hippocampal atrophy and ventricular enlargement in normal aging, mild cognitive impairment and Alzheimer's disease. *Alzheimer Dis.Assoc.Disord.*, 26(1), 17-27. doi:10.1097/WAD.0b013e3182163b62
- Arvanitakis, Z., Bennet, D. A., Wilson, R. S. & Barnes, L. (2010). Diabetes and cognitive systems in older black and white persons. *Alzheimer Dis.Assoc.Disord.*, 24(1), 37-42.
- Arvanitakis, Z., Wilson, R. S., Bienias, J. L., Evans, D. A. & Bennett, D. A. (2004). Diabetes mellitus and risk of Alzheimer disease and decline in cognitive function. *Arch Neurol*, 61, 5.
- Arvanitakis, Z., Wilson, R. S., Li, Y., Aggarwal, N. T. & Bennett, D. A. (2006). Diabetes and function in different cognitive systems in older individuals without dementia. *Diabetes Care*, 29, 560-565.
- Asimakopoulou, K. G., Hampson, S. E. & Morrish, N. J. (2002). Neuropsychological functioning in older people with Type 2 diabetes: The effect of controlling for confounding factors. *Diabetic Medicine*, 19, 311-316.
- Atkinson, R. C. & Shiffrin, R. M. (1968). Human memory: A proposed system and its control. In K. W. Spence & J. T. Spence (Eds.), *The psychology of learning and motivation* (Vol. 2, pp. 89-195). New York: Academic Press.
- Austin, E. & Deary, I. J. (1999). Effects on repeated hipoglycemia on cognitive function. *Diabetes Care*, 22, 1273-1277.

- Awad, N., Gagnon, M. & Messier, C. (2004). The relationship between impaired glucose tolerance, type 2 diabetes and cognitive function. *Experimental Neuropsychology*, 26(8), 1044-1080.
- Baddeley, A. D. (1996). Exploring the Central Executive. *The Quarterly Journal of Experimental Psychology Section A*, 49(1), 5-28. doi:10.1080/713755608
- Baddeley, A. D. (1998). The central executive: A concept and some misconceptions. *Journal of the International Neuropsychological Society*, 4, 523-526.
- Baddeley, A. D. (2002). Fractionating the central executive. In D. T. S. R. T. Knight (Ed.), *Principles of frontal lobe function* (pp. 246-260). New York, NY, US: Oxford University Press.
- Baddeley, A. D. (2002). Is working memory still working? *European Psychologist*, 7(2), 85-97. doi:10.1027//1016-9040.7.2.85
- Baddeley, A. D. (2003). Working memory: Looking back and looking forward. *Neuroscience*, 4, 10. doi:10.1038/nrn1201
- Baddeley, A. D., Baddeley, H. D., Bucks, R. S. & Wilcock, G. K. (2001). Attentional control in Alzheimer's disease. *Brain*, 124, 1492-1508.
- Baddeley, A. D. & Hitch, G. J. (1974). *working memory* (Vol. 8). New York: Academic Press.
- Baddeley, A. D. & Logie, R. H. (1999). Working memory: The multiple-component model. In A. Miyake & P. Shah (Eds.), *Models of working memory: Mechanisms of active maintenance and executive control* (pp. 28-61): Cambridge: Cambridge University Press.
- Baker, L. D., Cross, D. J., Minoshima, S., Belongia, D., Watson, S. & Craft, S. (2010). Insulin resistance and Alzheimer-like reductions in regional cerebral glucose

- metabolism for cognitively normal adults with prediabetes or early type 2 diabetes. *Arch Neurol*, Published online sep 13, doi: 10.1001/archneurol.2010.1225.
- Ballesteros, S., Bischof, G. N., Goh, J. O. & Park, D. C. (2013). Neural correlates of conceptual object priming in young and older adults: an event-related functional magnetic resonance imaging study. *Neurobiology of Aging*, 34(4), 1254-1264. doi:10.1016/j.neurobiolaging.2012.09.019
- Ballesteros, S., González, M., Mayas, J., García-Rodríguez, B. & Reales, J. M. (2009). Cross-modal repetition priming in young and old adults. *The European Journal of Cognitive Psychology*, 21(2-3), 366-387.
- Ballesteros, S., Kraft, E., Santana, S. & Tziraki, C. (2015). Maintaining older brain functionality: A targeted review. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, 55, 453-477.
- Ballesteros, S., Mayas, J. & Reales, J. M. (2013a). Cognitive function in normal aging and in older adults with mild cognitive impairment. *Psicothema*, 25(1), 18-24.
- Ballesteros, S., Mayas, J. & Reales, J. M. (2013b). Does a physically active lifestyle attenuate decline in all cognitive functions in old age? *Current Aging Science*, 6(2), 189-198.
- Ballesteros, S. et al.. (2002). *Aprendizaje y memoria en la vejez*. Madrid: UNED.
- Ballesteros, S., Prieto, A., Mayas, J., Toril, P., Pita, C., Ponce de Leon, L., . . . Waterworth, J. (2014). Brain training with non-action video games enhances aspects of cognition in older adults: a randomized controlled trial. *Aging Neuroscience*, 6(277), 1-14. doi:10.3389/fnagi.2014.00277
- Ballesteros, S. & Reales, J. M. (2004). Intact haptic priming in normal aging and Alzheimer's disease: Evidence for dissociable memory systems. *Neuropsychologia*, 44, 1063-1070.

- Ballesteros, S., Reales, J. M. & Manga, D. (1999). Memoria implícita y memoria explícita intramodal e intermodal. Influencia de las modalidades elegidas y del tipo de estímulos. *Psicothema*, *11*, 831-851.
- Ballesteros, S., Reales, J. M. & Mayas, J. (2007). Picture priming in aging and dementia. *Psicothema*, *2*, 5.
- Ballesteros, S., Reales, J. M., Mayas, J. & Heller, M. A. (2008). Selective attention modulates visual and haptic repetition priming: Effects in aging and Alzheimer's disease. *Exp. Brain Res.*, *189*(4), 473-483. doi:10.1007/s00221-008-1441-6
- Barbagallo, M. & Dominguez, L. J. (2014). Type 2 diabetes mellitus and Alzheimer's disease. *World Journal of Diabetes*, *5*(6), 5. doi:10.4239/wjd.v5.i6.889
- Bauduceau, B., Doucet, J., Bordier, L., Garcia, C., Dupuy, O. & Mayaudon, H. (2010). Hypoglycaemia and dementia in diabetic patients. *Diabetes & Metabolism*, *36*, S106-S111.
- Biessels, G. J. & Gispen, W. H. (2005). The impact of diabetes on cognition: What can be learned from rodent models? *Neurobiology of Aging*, *S26*, S36-S41.
- Biessels, G. J., Van der Heide, L. P., Kamal, A., Bleys, R. L. & Gispen, W. H. (2002). Ageing and diabetes: implications for brain function. *European Journal of Pharmacology*, *441*, 13.
- Binetti, G., Magni, E., Padovani, A., Cappa, S. F., Bianchetti, A. & Trabucchi, M. (1996). Executive dysfunction in early Alzheimer's disease. *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry*, *60*, 91-93. doi:10.1136/jnnp.60.1.91
- Bondi, M. W. & Kaszniak, A. W. (1991). Implicit and explicit memory in Alzheimer's disease and Parkinson's disease. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*, *13*(2), 339-358. doi:10.1080/01688639108401048

- Bosco, D., Fava, A., Plastino, M., Montalcini, T. & Pujia, A. (2011). Possible implications of insulin resistance and glucose metabolism in Alzheimer's disease pathogenesis. *J.Cell.Mol.Med.*, 15(9), 1807-1821. doi:10.1111/j.1582-4934.2011.01318.x
- Bottiroli, S., Vecci, T., Campanella, F., Varetta, A. & Gallotti, M. C. (2014). Executive functioning in old adult outpatients with type 2 diabetes mellitus: A preliminary study. *Clinical Gerontologist*, 37, 91-107. doi:10.1080/07317115.2013.868846
- Brands, A. M. A., Van den Berg, E., Manschot, S. M., Biessels, G. J., Kapelle, L. J., De Haan, E. H. F. & Kessels, R. P. C. (2007). A detailed profile of cognitive dysfunction and its relation to psychological distress in patients with type 2 diabetes mellitus. *Journal of the International Neuropsychological Society*, 13, 288-297.
- Braver, T. S., Cohen, J. D., Nystrom, L. E., Jonides, J., Smith, E. S. & Noll, D. C. (1997). A parametric study of prefrontal cortex involvement in human working memory. *Neuroimage*, 5, 49-62.
- Broadbent, D. E. (1958). *Perception and communication*. Elmsford, NY, US: Pergamon Press.
- Brookmeyer, R., Evans, D. A., Hebert, L., Langa, K. M., Heeringa, S. G., Plassman, B. L. & Kukull, W. A. (2011). National estimates of the prevalence of Alzheimer's disease in the United States. *Alzheimer's & Dementia*, 7(1), 61-73. doi:10.1016/j.jalz.2010.11.007
- Bruehl, H., Rueger, M., Dziobek, I., Sweat, V., Tirsi, A., Javier, E., . . . Convit, A. (2007). Hypothalamic-pituitary-adrenal axis dysregulation and memory impairments in type 2 diabetes. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 92(7), 2439-2445. doi:10.1210/jc.2006-2540

- Brun, A. & Englund, E. (1981). Regional pattern of degeneration in Alzheimer's disease: neuronal loss and histopathological grading. *Histopathology*, 5(5), 549-564. doi:10.1111/j.1365-2559.1981.tb01818.x
- Buchner, A. & Wippich, W. (2000). On the reliability of implicit and explicit memory measures. *Cognitive Psychology*, 40, 227-259.
- Budson, A. E. & Solomon, P. R. (2012). New diagnostic criteria for Alzheimer's disease and mild cognitive impairment for the practical neurologist. *Practical Neurology*, 12(2), 88-96. doi:10.1136/practneurol-2011-000145
- Bunce, D. & Murden, F. (2006). Age, aerobic fitness, executive function, and episodic memory. *European Journal of Cognitive Psychology*, 18(2), 221-233. doi:10.1080/09541440540000185
- Buschkuhl, M., Hernandez-Garcia, L., Jaeggi, S. M., Bernard, J. A. & Jonides, J. (2014). Neural effects of short-term training on working memory. *Cogn Affect Behav Neurosci*, 14, 147-160. doi:10.3758/s13415-013-0244-9
- Butters, N., Wolfe, J., Martone, M., Granholm, E. & Cermak, L. S. (1985). Memory disorders associated with huntington's disease: Verbal recall, verbal recognition and procedural memory. *Neuropsychologia*, 23(6), 729-743. doi:[http://dx.doi.org/10.1016/0028-3932\(85\)90080-6](http://dx.doi.org/10.1016/0028-3932(85)90080-6)
- Cabeza, R., Anderson, N. D., Locantore, J. K. & McIntosh, A. R. (2002). Aging Gracefully: Compensatory Brain Activity in High-Performing Older Adults. *Neuroimage*, 17, 1394-1402.
- Carlson, S., Martinkauppi, S., Rämä, P., Salli, E., Korvenoja, A. & Aronen, H. (1998). Distribution of cortical activation during visuospatial n-back tasks as revealed by functional magnetic resonance imaging. *Cerebral Cortex*, 8, 743-752.

- Cervantes-Arriaga, A., Rodriguez-Violante, M., Calleja-Castillo, J. & Ramirez-Bermudez, J. (2011). Función cognitiva en pacientes con diabetes mellitus tipo 2: Correlación metabólica y por imagen de resonancia magnética. *Med Int Mex*, 27(3), 6.
- CIBERDEM. (2010). Prevalencia de la diabetes en España: Estudio di@bet.es. *Centro de Investigación Biomédica en Red de Diabetes y Enfermedades Metabólicas Asociadas*.
- Cohen, J. D., Perlstein, W. M., Braver, T. S., Nystrom, L. E., Noll, D. C., Jonides, J. & Smith, E. E. (1997). Temporal dynamics of brain activation during a working memory task. *Nature*, 386, 604-608.
- Convit, A. (2005). Links between cognitive impairment in insulin resistance: An explanatory model. *Neurobiology of Aging*, S26, S31-S35.
doi:10.1016/j.neurobiolaging.2005.09.018
- Convit, A., Wolf, O. T., Tarshish, C. & De Leon, M. J. (2003). Reduced glucose tolerance is associated with poor memory performance and hippocampal atrophy among normal elderly. *Neuroscience*, 100, 1019-2022.
- Cooper, L. A., Schacter, D. L., Ballesteros, S. & Moore, C. (1992). Priming and recognition of transformed three-dimensional objects: Effects of size and reflection. *Journal of Experimental Psychology: Learning, Memory, and Cognition*, 18(1), 43-57. doi:10.1037/0278-7393.18.1.43
- Correia, S. C., Santos, R. X., Carvalho, C., Cardoso, S., Candeias, E., Santos, M. S., . . . Moreira, P. I. (2012). Insulin signaling, glucose metabolism and mitochondria: Major players in Alzheimer's disease and diabetes interrelation. *Brain Research*, 1441(1441), 14. doi:10.1016/j.brainres.2011.12.063

- Cosway, R., Strachan, M. W. J., Dougall, A., Frier, B. M. & Deary, I. J. (2001). Cognitive function and information processing in Type 2 diabetes. *Diabetic Medicine*, 18, 803-810.
- Craft, S. (2005). Insulin resistance syndrome and Alzheimer's disease: Age-and obesity-related effects on memory, amyloid, and inflammation. *Neurobiology of Aging*, 26S, S65-S69.
- Craik, F. I. & Salthouse, T. A. (2000). *The handbook of ageing and cognition*. Mahwah, N. J.
- Craik, F. I. M. & Lockhart, R. S. (1972). Levels of processing: A framework for memory research. *Journal of Verbal Learning and Verbal Behavior*, 11(6), 671-684. doi:[http://dx.doi.org/10.1016/S0022-5371\(72\)80001-X](http://dx.doi.org/10.1016/S0022-5371(72)80001-X)
- Cukierman-Yaffe, T., Gerstein, H. C., Williamson, J.D., Lazar, R. M., Lovato, L., Miller, M. E., . . . Launer, L. J. (2009). Relationship between baseline glycemetic control and cognitive function in individuals with type 2 diabetes and other cardiovascular risk factors. *Diabetes Care*, 32, 221-226.
- Chico-Ballesteros, A. (2010). Variabilidad glucémica y deterioro cognitivo del anciano con diabetes. *Avances en Diabetologia*, 26, 3.
- Dahlin, E., Nyberg, L., Backman, L. & Neely A. S. (2008). Plasticity of executive functioning in young and older adults: Immediate training gains, transfer, and long-term maintenance. *Psychology and Aging*, 23(4), 720-730. doi:10.1037/a0014296
- Danaei, G., Finucane, M. M., Lu, Y., Singh, G. M., Cowan, M. J., Paciorek, C. J., . . . (2011). National, regional, and global trends in fasting plasma glucose and diabetes prevalence since 1980: systematic analysis of health examination surveys and epidemiological studies with 370 country-years and 2.7 million participants. *The Lancet*, 378, 31-40. DOI: 10.1016/S0140-6736(11)60679-X

- Davis, S. W., Dennis, N. A., Daselaar, S. M., Fleck, M. S. & Cabeza, R. (2008). Que PASA? The posterior–anterior shift in aging. *Cerebral Cortex*, *18*(5), 1201-1209.
doi:10.1093/cercor/bhm155
- De Frias, C. M., Annerbrink, K., Westberg, L., Eriksson, E., Adolfsson, R. & Nilsson, L. G. (2005). Catechol O-Methyltransferase Val¹⁵⁸Met polymorphism is associated with cognitive performance in nondemented adults. *Journal of Cognitive Neuroscience*, *17*(7), 1018-1025.
- De la Monte, S. M. (2009). Insulin resistance and Alzheimer's disease. *BMB Reports*, *42*(8), 475-481.
- Den Heijer, T., Van Dijk, E. J., Prins, N. D., Hofman, A., Koudstaal, P. J., Breteler, M. M. B. & Vermeer, S. E. (2003). Type 2 diabetes and atrophy of medial temporal lobe structures on brain MRI. *Diabetologia*, *46*, 1604-1610.
- deToledo-Morrell, L., Sullivan, M. P., Morrell, F., Wilson, R. S., Bennett, D. A. & Spencer, S. (1997). Alzheimer's disease: In vivo detection of differential vulnerability of brain regions. *Neurobiology of Aging*, *18*(5), 463-468.
doi:10.1016/S0197-4580(97)00114-0
- Donohoe, R. T. & Benton, D. (2000). Glucose tolerance predicts performance on tests of memory and cognition. *Physiology & Behavior*, *71*, 395-401.
- Dubois, B., Feldman, H. H., Jacova, C., Cummings, J. L., DeKosky, S. T. et al., (2010). Revising the definition of Alzheimer's disease: a new lexicon. *Lancet Neurol*, *9*, 1118-1127. doi: 10.1016/s1474-4422(10)70223-4
- Elias, P. K., Elias, M. F., D'Agostino, R. B. & Cupples, L. A. (1997). NIDDM and blood pressure as risk factors for poor cognitive performance. *Diabetes Care*, *20*(9), 1388-1396.

- Elliott, R. (2003). Executive functions and their disorders. *British Medical Bulletin*, 65, 49-59.
- Erickson, K. L. & Kramer, A. F. (2009). Aerobic exercise effects on cognitive and neural plasticity in older adults. *Br J Sports Med*, 43(1), 22-24.
doi:10.1136/bjism.2008.052498
- Fay, S., Pouthas, V., Ragot, R. & Isingrini, M. (2005). Neural correlates of word-stem priming. *Neuroreport*, 16(11), 1169-1173.
- Fei, M., Tianfeng, W., Rujuan, M., Yan-yu, X., Wenwen, Z. & Guowei, H. (2014). Conversion of mild cognitive impairment to dementia among subjects with diabetes: A population-based study of incidence and risk factors with five years of follow-up. *Journal of Alzheimer's Disease*, xx(20xx), x-xx. doi:DOI 10.3233/JAD-141566
- Ferri, C. P., Prince, M., Brayne, C., Brodaty, H., Fratiglioni, L., Ganguli, M., . . . Scazufca, M. (2006). Global prevalence of dementia: A Delphi consensus study. *The Lancet*, 366(9503), 2112–2117. doi:10.1016/S0140-6736(05)67889-0
- Fleischman, D. A. (2007). Repetition priming in aging and Alzheimer's disease: An integrative review and future directions. *Cortex*, 43(7), 889-897.
doi:[http://dx.doi.org/10.1016/S0010-9452\(08\)70688-9](http://dx.doi.org/10.1016/S0010-9452(08)70688-9)
- Fleischman, D. A. & Gabrieli, J. D. E. (1998). Repetition priming in normal aging and alzheimer's disease: A review of findings and theories. *Psychology and Aging*, 13(1), 88-119.
- Fleischman, D. A., Monti, L. A., Dwornik, L. M., Moro, T. T., Bennett, D. A. & Gabrieli, J. D. E. (2001). Impaired production priming and intact identification priming in Alzheimer's disease. *Journal of the International Neuropsychological Society*, 7(7), 785-794.

- Fleischman, D. A., Vaidya, C. J., Lange, K. L. & Gabrieli, J. D. E. (1997). A dissociation between perceptual explicit and implicit memory processes. *Brain and cognition*, 35, 42-57.
- Folstein, M. F., Folstein, S. E. & McHugh, P. R. (1975). Mini-mental state: A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *Journal of Psychiatric Research*, 12, 189-198.
- Fontbonne, A., Berr, C., Ducimetière, P. & Alperovitch, A. (2001). Changes in Cognitive Abilities Over a 4-Year Period Are Unfavorably Affected in Elderly Diabetic Subjects. *Diabetes Care*, 24, 366-370.
- Gabrieli, J. D. E. (1998). Cognitive neuroscience of human memory. *Annual Review of Psychology*, 49, 28.
- Gabrieli, J. D. E., Keane, M. M., Stanger, B. Z., Kjelgaard, M. M., Corkin, S. & Growdon, J. H. (1994). Dissociations among structural-perceptual, lexical-semantic, and event-fact memory systems in Alzheimer, amnesic, and normal subjects. *Cortex*, 30(1), 75-103. doi:[http://dx.doi.org/10.1016/S0010-9452\(13\)80325-5](http://dx.doi.org/10.1016/S0010-9452(13)80325-5)
- Gabrieli, J. D. E., Vaidya, C. J. & Stone, M. (1999). Convergent behavioral and neuropsychological evidence for a distinction between identification and production forms of repetition priming. *Journal of Experimental Psychology: General*, 128, 19.
- Gagnon, C., Greenwood, C. E. & Bherer, L. (2011). Glucose regulation is associated with attentional control performances in nondiabetic older adults. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*, 1, 1-10. doi: 10.1080/13803395.2011.589372
- Gagnon, L. G. & Belleville, S. (2011). Working memory in mild cognitive impairment and Alzheimer's disease: Contribution of forgetting and predictive value of complex span tasks. *Neuropsychology*, 25(2), 226-236. doi:10.1037/a0020919

- Gao, L., Matthews, F. E., Sargeant, L. A., Brayne, C. & CFAS, M. (2008). An investigation of the population impact of variation in HbA1c levels in older people in England and Wales: From a population based multi-centre longitudinal study. *BMC Public Health*, 8, 54-65.
- Gispen, W. H. & Biessels, G. J. (2000). Cognition and synaptic plasticity in diabetes mellitus. *Trends in Neurosciences*, 23, 542-549.
- Gordon, L. T., Soldan, A., Thomas, A. K. & Stern, Y. (2013). Effects of repetition lag on priming of unfamiliar visual objects in young and older adults. *Psychol Aging*, 28(1), 219-231.
- Grady, C. L., Furey, M. L., Pietrini, P., Horwitz, B. & Rapoport, S. I. (2001). Altered brain functional connectivity and impaired short-term memory in alzheimer's disease. *Brain*, 124, 739-756.
- Graf, P. & Schacter, D. L. (1985). Implicit and explicit memory for new associations in normal and amnesic subjects. *Journal of Experimental Psychology: Learning, Memory, and Cognition*, 11(3), 501-518. doi:10.1037/0278-7393.11.3.501
- Greenwood, P. M., Lambert, C., Sunderland, T. & Parasuraman, R. (2005). Effects of apolipoprotein E genotype on spatial attention, working memory, and their interaction in healthy, middle-aged adults: Results from the national institute of mental health's BIOCARD study. *Neuropsychology*, 199-211.
- Gregg, E. W. & Brown, A. (2003). Cognitive and physical disabilities and aging-related complications of diabetes. *Clinical Diabetes*, 21, 113-118.
- Gunning-Dixon, F. M. & Raz, N. (2003). Neuroanatomical correlates of selected executive functions in middle-aged and older adults: a prospective MRI study. *Neuropsychologia*, 41(14), 1929-1941. doi:10.1016/S0028-3932(03)00129-5

- Hamann, S. B. & Squire, L. R. (1997). Intact perceptual memory in the absence of conscious memory. *Behavioral neuroscience*, *111*(4), 850-854.
- Han, W. & Li, C. (2010). linking type 2 diabetes and Alzheimer's disease. *PNAS*, *107*(15), 6557-6558. doi:10.1073/pnas.1002555107
- Hassing, L. B., Hofer, S. M., Nilsson, S. E., Berg, S., Pedersen, N. L., McClearn, G. & Johansson, B. (2004). Comorbid type 2 diabetes mellitus and hypertension exacerbates cognitive decline: evidence from a longitudinal study. *Journal International of the Neuropsychological Society*, *10*, 559-607.
- Heaton, R. K., Chelune, G. J., Talley, J. L., Kay, G. G. & Curtiss, G. (1993). *WCST: Wisconsin Card Sorting Test*.
- Henson, R. N. A. (2003). Neuroimaging studies of priming. *Progress in Neurobiology*, *70*, 28.
- 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*, 86-92.
- Hiltunen, L. A., KeinaÈnen-Kiukaanniemi, S. M. & Läärä, E. M. (2001). Glucose tolerance and cognitive impairment in an elderly population. *Public Health*, *115*, 197-200.
- Hirst, W., Johnson, M. K., Kim, J. K., Phelps, E. A., Risse, G. & Volpe, B. T. (1986). Recognition and recall in amnesics. *Journal of Experimental Psychology: Learning, Memory, and Cognition*, *12*(3), 445-451. doi:10.1037/0278-7393.12.3.445
- Holger, J. (2013). Memory loss in Alzheimer's disease. *Dialogues in Clinical Neuroscience*, *15*, 9.
- Honey, G. D., Fu, C. H. Y., Kim, J., Brammer, M. J., Croudace, T. J., Suckling, J., . . . Bullmore, E. T. (2002). Effects of verbal working memory load on corticocortical

- connectivity modeled by path analysis of functional magnetic resonance imaging data. *Neuroimage*, 17, 573-582.
- Hoyer, W. J. & Verhaeghen, P. (2006). *Memory aging* (J. E. Birren & K. W. Schaie Eds. 6th ed.). USA: Elsevier.
- Huang, J., Schmeidler, J., Beerli, M. S., Rosendorff, C., Bhatia, S., West, R. K., . . . Silverman, J. M. (2012). Haemoglobin A_{1c} and cognitive function in very old, cognitively intact men. *Age and Ageing*, 41(1), 125-128. doi: 10.1093/ageing/afr124
- Huberman, M., Moscovitch, M. & Freedman, M. (1994). Comparison of patients with Alzheimer's and Parkinson's disease on different explicit and implicit tests of memory. *Cognitive and Behavioral Neurology*, 7(3), 185-193. Retrieved from http://journals.lww.com/cogbehavneuro/Fulltext/1994/07000/Comparison_of_Patients_with_Alzheimer_s_and.6.aspx
- Huntley, J. D. & Howard, R. J. (2010). Working memory in early Alzheimer's disease: a neuropsychological review. *International Journal of Geriatric Psychiatry*, 25(2), 121-132. doi:10.1002/gps.2314
- Jacobson, A. M. (2011). Diabetes and cognitive performance: a story that is still unfolding. *Diabetologia*, 54, 1593-1595. doi: 10.1007/s00125-011-2154-0
- Jaeggi, S. M., Buschkuhl, M., Perrig, W., J. & Meier, B. (2010). The concurrent validity of the N-back task as a working memory measure. *Memory*, 18(4), 394-412.
- Kamal, A., Biessels, G. J., Duis, S. E. J. & Gispen, W. H., (2000). Learning and hippocampal synaptic plasticity in streptozotocin-diabetic rats: interaction of diabetes and ageing. *Diabetologia*, 43, 500-506.
- Kane, M. J., Conway, A. R. A., Miura, T. K. & Colflesh, G. J. H. (2007). Working memory, attention control, and the N-back task: A question of construct validity.

- Journal of Experimental Psychology: Learning, Memory and Cognition*, 33(3), 615-622.
- Karlsson, T., Adolfsson, R., Borjesson, A. & Nilsson, L. G. (2003). Primed word-fragment completion and successive memory test performance in normal aging. *Scandinavian Journal of Psychology*, 44, 355-361.
- Kaup, A. R., Nettiksimmons, J., Harris, T. B., Sink, K. M., Satterfield, S., Metti, A. L., . . . Yaffe, K. (2015). Cognitive resilience to apolipoprotein E epsilon4: Contributing factors in black and white older adults. *JAMA Neurol.*
doi:10.1001/jamaneurol.2014.3978
- Keppel, G. (1982). *Design and analysis: A researcher's handbook* Englewood Cliffs, NJ, US: Prentice-Hall, Inc.
- Kivimaki, M., Tabak, A. G., Batty, G. D., Singh-Manoux, A., Jokela, M., Akbaraly, T. N., . . . Lawlor, D. A. (2009). Hyperglycemia, Type 2 diabetes, and depressive symptoms. The British Whitehall study. *Diabetes Care*, 32, 1867-1869.
- Knopman, D., Boland, L. L., Mosley, T., Howard, G., Liao, D., Szklo, M., . . . Folsom, A. R. (2001). Cardiovascular risk factors and cognitive decline in middle-aged adults. *Neurology*, 56, 42-48.
- Korol, D. L. & Gold, P. E. (1998). Glucose, memory, and aging. *The American Journal of Clinical Nutrition*, 67, 746S-771S.
- Kuljis, R. & Salkovic-Petrisic, M. (2011). Dementia, diabetes, Alzheimer's disease, and insulin resistance in the brain: Progress, dilemmas, new opportunities, and a hypothesis to tackle intersecting epidemics. *Journal of Alzheimer's Disease*, 25, 29-41. doi:10.3233/JAD-2011-101392

- Kumari, M., Brunner, E. & Fuhrer, R. (2000). Minireview: Mechanisms by which the metabolic syndrome and diabetes impair memory. *The Journals of Gerontology, Series A: Biological sciences and medical sciences*, 55A(5), B228-B232.
- La Voie, D. & Light, L. L. (1994). Adult age differences in repetition priming. A meta-analysis. *Psychol Aging*, 4, 538-553. doi:10.1037/0882-7974.9.4.539
- Lezak, M. D. (1982). The problem assessing executive functions. *International Journal of Psychology*, 17, 281-297.
- Lim, H., Juh, R., Pae, C., Lee, B., Yoo, S., Ryu, S., . . . Lee, C. (2008). Altered verbal working memory process in patients with Alzheimer's disease. *Neuropsychobiology*, 57, 181-187.
- Lind, J., Persson, J., Ingvar, M., Larsson, A., Cruts, M., Van Broeckhoven, C., . . . Nyberg, L. (2006). Reduced functional brain activity response in cognitively intact apolipoprotein E ϵ 4 carriers. *Brain*, 129, 1240-1248.
- Lindeman, R. D., Romero, L. J., LaRue, A., Yau, C. L., Schade, D. S., Koehler, K. M., . . . Garry, P. J. (2001). A biethnic community survey of cognition in participants with type 2 diabetes, impaired glucose tolerance, and normal glucose tolerance. *Diabetes Care*, 24, 5.
- Liu, &, Liu, F., Grundke-Iqbal, I., Iqbal, K. & Gong, C. (2009). Brain glucose transporters, O-GlcNAcylation and phosphorylation of tau in diabetes and Alzheimer disease. *J Neurochem*, 111(1), 242-249. doi:10.1111/j.1471-4159.2009.06320.x.
- Logroscino, G., Kang, J. H. & Grodstein, F. (2004). Prospective study of type 2 diabetes and cognitive decline in women aged 70-81 years. *bmj.com*, 328-548.
- Luchsinger, J. A. (2010). Insulin resistance, type 2 diabetes, and AD: cerebrovascular disease or neurodegeneration? *Neurology*, 75, 2.

- Luchsinger, J. A. (2012). Type 2 diabetes and cognitive impairment: Linking mechanisms. *J Alzheimers Dis.*, 30(0), S185-S198. doi:10.3233/JAD-2012-111433
- Luchsinger, J. A. & Gustafson, L. (2009). Adiposity, Type 2 Diabetes, and Alzheimer's Disease. *J Alzheimers Dis.*, 16, 693-704. doi:10.3233/JAD-2009-1022
- Luchsinger, J. A., Reitz, C., Patel, B., Tang, M., Manly, J. J. & Mayeux, R. (2007). Relation of diabetes to mild cognitive impairment. *Arch Neurol*, 64, 570-575.
- Luchsinger, J. A., Tang, M., Stern, Y., Shea, S. & Mayeux, R. (2001). Diabetes mellitus and risk of Alzheimer's disease and dementia with stroke in a multiethnic cohort. *American Journal of Epidemiology*, 154, 635-641.
- Maher, P. A. & Schubert, D. R. (2009). Metabolic links between diabetes and Alzheimer's disease. *Exper Review of Neurotherapeutics*, 9(5), 617-630.
- Manzanero, A. L. (2007). Déficit en memoria implícita y explícita en demencias tipo Alzheimer y vasculares. *Mapfre Medicina*, 18 S1, 1-5.
- Masdeu, J. (2004). Neuroimaging in Alzheimer's disease: an overview. *Rev Neurol*, 38(12), 1156-1165.
- Matsuzaki, T., Sasaki, K., Tanizaki, Y., Hata, J., Fujimi, K. et al., (2010). Insulin resistance is associated with the pathology of Alzheimer disease: The Hisayama study. *Neurology*, 75, 764-770. doi:10.1212/WNL.0b013e3181eee25f
- Mayeda, E. R., Whitmer, R. A. & Yaffe, K. (2015). Diabetes and cognition. *Clinics in Geriatric Medicine*, 31(1), 101-115. doi:<http://dx.doi.org/10.1016/j.cger.2014.08.021>
- McCrimmon, R. J., Ryan, C. M. & Frier, B. M. (2012). Diabetes and cognitive dysfunction. *Lancet*, 379, 2291-2300. doi:10.1016/S0140-6736(12)60360-2
- McGuire, L. C., Ford, E. S. & Ajani, U. A. (2006). The impact of cognitive functioning on mortality and the development of functional disability in older adults with diabetes: the second longitudinal study on aging. *BMC Geriatrics*, 6, 8.

- McKhann, G., Drachman, D., Folstein, M. F. & et al., (1984). Clinical diagnosis of Alzheimer's disease: Report of the NINCDS- ADRDA work group. *Neurology*, *34*, 939-944.
- Meier, B. & Graf, P. (2000). Transfer appropriate processing for prospective memory tests. *Applied Cognitive Psychology*, *14*(SpecIssue), S11-S27. doi:10.1002/acp.768
- Messier, C. (2005). Impact of impaired glucose tolerance and type 2 diabetes on cognitive aging. *Neurobiology of Aging*, *S26*, S26-S30.
- Messier, C., Gagnon, M. & Knott, V. (1997). Effect of glucose and peripheral glucose regulation on memory in the elderly. *Neurobiology of Aging*, *18*(3), 297-304.
- Messier, C. & Teutenberg, K. (2005). The role of insulin, insulin growth factor, and insulin-degrading enzyme in brain aging and Alzheimer's disease. *Neural Plasticity*, *12*(4), 311-328.
- Messier, C., Tsiakas, M., Gagnon, C. & Desrochers, A. (2010). Effect of age and glucoregulation on cognitive performance. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*, *32*(8), 809-821. doi:10.1080/13803390903540323
- Messier, C., Tsiakas, M., Gagnon, M., Desrochers, A. & Awad, N. (2003). Effect of age and glucoregulation on cognitive performance. *Neurobiology of Aging*, *24*(7), 985-1003.
- Meusel, L. C., Kansal, N., Tchistiakova, E., Yuen, W., MacIntosh, B. J., C.E., G. & Anderson, N. D. (2014). A systematic review of type 2 diabetes mellitus and hypertension in imaging studies of cognitive aging: Time to establish new norms. *Frontiers in Aging Neuroscience*, *6*(148), 1-17. doi:10.3389/fnagi.2014.00148
- Missonier, P., Gold, G., Leonards, U., Costa-Fazio, L., Michel, J. P., Ibañez, V. & Giannakopoulos, P. (2004). Aging and working memory: early deficits in EEG activation of posterior cortical areas. *J.Neural Transm*, *111*(9), 1141-1154.

- Mitchell, D. B. (1989). How many memory systems? Evidence from ageing. *Journal of Experimental Psychology: Learning, Memory and Cognition*, *15*, 31-49.
- Mitchell, D. B. & Bruss, P. J. (2003). Age differences in implicit memory: Conceptual, perceptual, or methodological? *Psychology and Aging*, *18*(4), 807-822.
doi:10.1037/0882-7974.18.4.807
- Miyake, A., Friedman, D., Emerson, M. J., Witzki, A. H., Howerter, A. & Wager, T. D. (2000). The unity and diversity of executive functions and their contributions to complex “frontal lobe” tasks: A latent variable analysis. *Cognitive Psychology*, *41*, 51. doi:10.1006/cogp.1999.0734
- Monette, M. C. E., Baird, A. & Jackson, D. L. (2014). A meta-analysis of cognitive functioning in nondemented adults with type 2 diabetes mellitus. *Canadian Journal of Diabetes*, *38*, 401-408. doi:10.1016/j.jcjd.2014.01.014
- Morris, C. D., Bransford, J. D. & Franks, J. J. (1977). Levels of processing versus transfer appropriate processing. *Journal of Verbal Learning and Verbal Behavior*, *16*(5), 519-533. doi:[http://dx.doi.org/10.1016/S0022-5371\(77\)80016-9](http://dx.doi.org/10.1016/S0022-5371(77)80016-9)
- Muiños, M. & Ballesteros, S. (2014). Peripheral vision and perceptual asymmetries in young and older martial arts athletes and nonathletes. *Attention, Perception & Psychophysics*, *76*(8), 2465-2476. doi:10.3758/s13414-014-0719-y
- Muiños, M. & Ballesteros, S. (2015). Sports can protect dynamic visual acuity from aging: A study with young and older judo and karate martial arts athletes. *Attention, Perception & Psychophysics*, 1-13. doi:10.3758/s13414-015-0901-x
- Murdock, B. B. (1965). Effects of a subsidiary task on short-term memory. *British Journal of Psychology*, *56*(4), 413-419. doi:10.1111/j.2044-8295.1965.tb00983.x
- Nazaribadie, M., Amini, M., Ahmadpanah, M., Asgari, K., Jamlipaghale, S. & Nazaribadie, S. (2014). Executive functions and information processing in patients

- with type 2 diabetes in comparison to pre-diabetic patients. *Journal of Diabetes & Metabolic Disorders*, 13, 27. doi:10.1186/2251-6581-13-27
- Nee, D. E., Brown, J. W., Askren, M. K., Berman, M. G., Demiralp, E., Krawitz, A. & Jonides, J. (2013). A meta-analysis of executive components of working memory. *Cerebral Cortex*, 23(2), 264-282. doi: 10.1093/cercor/bhs007
- Nilson, L. G. (2003). Memory function in normal aging. *Acta Neurol. Scand.*, 107, 7-13.
- Nilson, L. G. (2005). *Memory processes, aging, and neurodegenerative diseases*. Paper presented at the Covering research on predictors of cognitive impairment and neurodegenerative diseases workshop, Segovia.
- Nilson, L. G., Adolfsson, R., Backman, L., De Frias, C. M., Molander, B. & Nyberg, L. (2004). Betula: A prospective cohort study on memory, health and aging. *Aging Neuropsychology and Cognition*, 11(2-3), 134-148.
doi:10.1080/13825580490511026
- Nilson, L. G., Backman, L., Erngrund, K., Nyberg, L., Adolfsson, R., Bucht, G., . . . Winblad, B. (1997). The Betula prospective cohort study: memory, health and aging. *Aging, Neuropsychology, and Cognition*, 4, 31.
- Nilson, L. G., Nyberg, L. & Backman, L. (2002). Genetic variation in memory functioning. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, 26, 7.
- Nilsson, E. & Whalin, A. (2009). Diabetes and elevated glycosylated hemoglobin: Episodic memory and utilization of cognitive support. *European Journal of Cognitive Psychology*, 21(2-3), 388-405. doi:10.1080/09541440802333133
- Nilsson, L. G., Bäckman, L., Erngrund, K., Nyberg, L., Adolfsson, R., Bucht, G., . . . Winblad, B. (1997). The Betula prospective cohort study: Memory, health, and aging. *Aging, Neuropsychology, and Cognition*, 4(1), 1-32.
doi:10.1080/13825589708256633

- Norman, D. A. & Shallice, T. (1986). Attention to action: Willed and automatic control of behavior. In R. J. Davidson, G. E. Schwartz & D. Shapiro (Eds.), *Consciousness and self-regulation: Advances in research and theory* (Vol. 4, pp. 1-18). New York: Plenum.
- Nystrom, L. E., Braver, T. S., Sabb, F. W., Delgado, M. R., Noll, D. C. & Cohen, J. D. (2000). Working memory for letters, shapes, and locations: fMRI evidence against stimulus-based regional organization in human prefrontal cortex. *Neuroimage, 11*, 424-446.
- Osorio, A., Fay, S., Pouthas, V. & Ballesteros, S. (2010). Ageing affects brain activity in highly educated older adults: An ERP study using a word-stem priming task. *Cortex, 46*(4), 522-534. doi:10.1016/j.cortex.2009.09.003
- Ott, A., Stolk, R., Van-Harskamp, F., Pols, H., Hofman, A. & Breteler, M. (1999). Diabetes mellitus and the risk of dementia: The Rotterdam Study. *Neurology, 1937-1942*.
- Owen, A. M., McMillan, K. M., Laird, A. R. & Bullmore, E. (2005). N-back working memory paradigm: A meta-analysis of normative functional neuroimaging studies. *Human Brain Mapping, 25*, 46-59. doi:10.1002/hbm.20131
- Palta, P., Schneider, A. L. C., Biessels, G. J., Touradji, P. & Hill-Briggs, F. (2014). Magnitude of cognitive dysfunction in adults with type 2 diabetes: A meta-analysis of six cognitive domains and the most frequently reported neuropsychological tests within domains. *J Int Neuropsychol Soc., 20*(3), 278-291. doi:10.1017/S1355617713001483.
- Park, D. C. & Gutchess, A. H. (2005). *Long-term memory and aging*: Oxford University Press.

- Park, D. C., Lautenschlager, G., Hedden, T., Davidson, N. S., Smith, A. D. & Smith, P. K. (2002). Models of visuospatial and verbal memory across the adult life span. *Psychology and Aging, 17*(2), 299-320. doi:10.1037/0882-7974.17.2.299
- Park, D. C., Polk, T. A., Mikels, J. A., Taylor, S. F. & Marshuetz, C. (2001). Cerebral aging: integration of brain and behavioral models of cognitive function. *Dialogues in Clinical Neuroscience, 3*(3), 151-165.
- Park, D. C. & Reuter-Lorenz, P. (2009). The adaptive brain: Aging and neurocognitive scaffolding. *The Annual Review of Psychology, 60*, 173-196.
doi:10.1146/annurev.psych.59.103006.093656
- Perry, R. J. & Hodges, J. R. (1999). Attention and executive deficits in Alzheimer's disease. *Brain, 122*, 383-404.
- Persson, J., Nyberg, L., Lind, J., Larsson, A., Nilsson, L. G., Ingvar, M. & Buckner, R. L. (2006). Structure-function correlates of cognitive decline in aging. *Cerebral Cortex, 16*, 907-915.
- Pilotti, M., Gallo, D. A. & Roediger III, H. L. (2000). Effects of hearing words, imaging hearing words, and reading on auditory implicit and explicit memory tests. *Memory & Cognition, 28*(8), 1406-1418.
- Prull, M. W., Gabrieli, J. D. E. & Bunge, S. A. (2000). Age-related changes in memory: A cognitive neuroscience perspective. In F. I. M. C. T. A. Salthouse (Ed.), *The handbook of aging and cognition (2nd ed.)* (pp. 91-153). Mahwah, NJ, US: Lawrence Erlbaum Associates Publishers.
- Ramasamy, R., Vannucci, S. J., Yan, S. S. D., Herold, K., Yan, S. F. & Schmidt, A. M. (2005). Advanced glycation end products and RAGE: a common thread in aging, diabetes, neurodegeneration, and inflammation. *Glycobiology, 15*(7), 16R-18R.

- Raz, N. (2000). Aging of the brain and its impact on cognitive performance: Integration of structural and functional findings. In F. I. M. C. T. A. Salthouse (Ed.), *The handbook of aging and cognition (2nd ed.)* (pp. 1-90). Mahwah, NJ, US: Lawrence Erlbaum Associates Publishers.
- Raz, N., Lindenberger, U., Rodrigue, K. M., Kennedy, K. M., Head, D., Williamson, A., . . . Acker, J. D. (2005). Regional brain changes in aging healthy adults: General trends, individual differences and modifiers. *Cerebral Cortex, 15*(11), 1676-1689. doi:10.1093/cercor/bhi044
- Raz, N., Rodrigue, K. M. & Acker, J. D. (2003). Hypertension and the brain: vulnerability of the prefrontal regions and executive functions. *Behavioral neuroscience, 117*(6), 1169-1180. doi:10.1037/0735-7044.117.6.1169
- Raz, N., Williamson, A., Gunning-Dixon, F., Head, D. & Acker, J. D. (2000). Neuroanatomical and cognitive correlates of adult age differences in acquisition of a perceptual-motor skill. *Microscopy research and technique, 51*, 85-93.
- Reales, J. M. & Ballesteros, S. (1994). SDT_SP, a program in Pascal for computing parameters and significance tests from several detection theory designs. *Behavior Research Methods, Instruments & Computers, 26*(2), 151- 155.
- Reales, J. M. & Ballesteros, S. (1999). Implicit and explicit memory for visual and haptic objects: Cross-modal priming depends on structural descriptions. *Journal of Experimental Psychology: Learning, Memory and Cognition, 25*, 19.
- Redick, T. S. & Lindsey, D. R. B. (2013). Complex span and n-back measures of working memory: A meta-analysis. *Psychon Bull Rev, 20*, 1102-1113. doi:10.3758/s13423-013-0453-9
- Redondo, M. T., Beltrán-Brotóns, J. L., Reales, J. M. & Ballesteros, S. (2015). Word-stem priming and recognition in type 2 diabetes mellitus, Alzheimer's disease

- patients and healthy older adults. *Experimental Brain Research*, 1-12.
doi:10.1007/s00221-015-4385-7
- Redondo, M. T., Beltrán-Brotóns, J. L., Reales, J. M., Ballesteros, S. (submitted)
Executive functions in patients with Alzheimer's disease, type 2 diabetes mellitus patients and cognitively healthy older adults.
- Redondo, M. T., Reales, J. M. & Ballesteros, S. (2010). Memoria implícita y explícita en mayores no dementes con trastornos metabólicos producidos por la diabetes mellitus tipo 2. *Psicológica*, 31, 87-108.
- Reijmer, Y. D., Van den Berg, E., De Bresser, J., Kessels, R. P. C., Kappelle, L. J., Algra, A., . . . (2011). Accelerated cognitive decline in patients with type 2 diabetes: MRI correlates and risk factors. *Diabetes Metab.Res.Rev.*, 27, 195-202.
doi:10.1002/dmrr.1163
- Reuter-Lorenz, P. A. & Park, D. C. (2014). How does it STAC up? Revisiting the scaffolding theory of aging and cognition. *Neuropsychology Review*, 24(3), 355-370.
doi:10.1007/s11065-014-9270-9
- Roberts, R. O., Geda, Y. E., Knopman, D., Christianson, T. J. H., Pankratz, V. S., et al., (2008). Association of duration and severity of diabetes mellitus with mild cognitive impairment. *Arch Neurol*, 65(8), 7.
- Rocca, W. A., Petersen, R. C., Knopman, D., Herbert, L. E., Evans, D. A., Hall, K. S., . . . White, L. R. (2011). Trends in the incidence and prevalence of Alzheimer's disease, dementia, and cognitive impairment in the United States. *Alzheimer's & Dementia*, 7, 13.
- Roediger, H. L. (1990). Implicit memory: Retention without remembering. *American Psychologist*, 45(9), 1043-1056. doi:10.1037/0003-066X.45.9.1043

- Roediger, H. L., Weldon, M. S., Stadler, M. L. & Riegler, G. L. (1992). Direct comparison of two implicit memory tests: Word fragment and word stem completion. *Journal of Experimental Psychology: Learning, Memory, and Cognition*, *18*(6), 1251-1269. doi:10.1037/0278-7393.18.6.1251
- Rönnlund, M. & Nilsson, L. G. (2008). The magnitude, generality, and determinants of Flynn effects on forms of declarative memory and visuospatial ability: Time-sequential analyses of data from a Swedish cohort study. *Intelligence*, *36*(3), 192-209. doi:http://dx.doi.org/10.1016/j.intell.2007.05.002
- Rönnlund, M., Nyberg, L., Bäckman, L. & Nilsson, L. G. (2005). Stability, growth, and decline in adult life span development of declarative memory: Cross-sectional and longitudinal data from a population-based study. *Psychology and Aging*, *20*(1), 3-18. doi:10.1037/0882-7974.20.1.3
- Rouch, I., Roche, F., Dauphinot, V., Laurent, B., Thomas, C., et al., (2012). Diabetes, impaired fasting glucose, and cognitive decline in a population of elderly community residents. *Aging Clinical and Experimental Research*, *24*(4), 377-383.
- Ruis, C., Biessels, G. J., Gorter, K. J., Van Den Donk, M., Kapelle, L. J. & Rutten, G. E. (2009). Cognition in the early stage of type 2 diabetes. *Diabetes Care*, *32*, 1261-1265. doi:10.2337/dc08-2143
- Ryan, C. M. (2005). Diabetes, aging, and cognitive decline. *Neurobiology of Aging*, *26S*, s21-s25.
- Ryan, C. M. & Geckle, M. (2000). Why is learning and memory dysfunction in Type 2 diabetes limited to older adults? *Diabetes Metab.Res.Rev.*, *16*, 308-315.
- Salat, D. H., Kaye, J. A. & Janowsky, J. S. (2001). Selective preservation and degeneration within the prefrontal cortex in aging and Alzheimer disease. *Arch Neurol*, *58*, 1403-1408.

- Salat, D. H., Kaye, J. A. & Janowsky, J. S. (2002). Greater orbital prefrontal volume selectively predicts worse working memory performance in older adults. *Cerebral Cortex*, 12, 494-505.
- Salthouse, T. A., Hancock, H. E., Meinz, E. J. & Hambrick, D. Z. (1996). Interrelations of age, visual acuity, and cognitive functioning. *Journal of Gerontology: Psychological Sciences*, 51B(6), P317-P330.
- Sandberg, P., Rönlund, M., Nyberg, L. & Neely, A. S. (2014). Executive process training in young and old adults. *Aging, Neuropsychology, and Cognition*, 21(5), 577-605. doi:10.1080/13825585.2013.839777
- Schacter, D. (1987). Implicit memory: History and current status. *Journal of Experimental Psychology: Learning, Memory and Cognition*, 13(3), 501-518.
- Schacter, D. L. & Buckner, R. L. (1998). Priming and the Brain. *Neuron*, 20(2), 185-195. doi:[http://dx.doi.org/10.1016/S0896-6273\(00\)80448-1](http://dx.doi.org/10.1016/S0896-6273(00)80448-1)
- Schacter, D. L. & Tulving, E. (1994). *Memory systems 1994*: MIT Press.
- Schulinkamp, R. J., Pagano, T. C., Hung, D. & Raffa, R. B. (2000). Insulin receptors and insulin action in the brain: review and clinical implications. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, 24, 855-872.
- Shallice, T. & Warrington, E. K. (1970). Independent functioning of verbal memory stores: A neuropsychological study. *The Quarterly Journal of Experimental Psychology*, 22(2), 261-273. doi:10.1080/00335557043000203
- Shuvaev, V. V., Laffont, I., Serot, J. M., Fujii, J., Taniguchi, N. & Siest, G. (2001). Increased protein glycation in cerebrospinal fluid of Alzheimer's disease. *Neurobiology of Aging*, 22, 397-402.

- Simons, L. A., Simons, J., McCallum, J. & Friedlander, Y. (2006). Lifestyle factors and risk of dementia: Dubbo Study of the elderly. *The Medical Journal of Australia*, *184*(2), 68-70.
- Skoog, I., Kalaria, R. N. & Breteler, M. M. B. (1999). Vascular factors and Alzheimer disease. *Alzheimer Dis.Assoc.Disord.*, *13*, S106-S114.
- Smidt, R., Launer, L. J., Nilson, L. G., Pajak, A., Sans, S., Berger, K., . . . Hofman, A. (2004). the cardiovascular determinants of dementia (CASCADE) study. *Diabetes*, *53*, 5.
- Sommerfield, A. J., Deary, I. J. & Frier, B. M. (2004). Acute hyperglycemia alters mood state and impairs cognitive performance in people with Type 2 diabetes. *Diabetes Care*, *27*, 2335-2340.
- Sonnen, J. A., Larson, E. B., Brickell, K., Crane, P. K., Woltjer, R., Montine, T. J. & Craft, S. (2009). Different patterns of cerebral injury in dementia with or without diabetes. *ArchNeurol*, *66*(3), E1-E8. doi:10.1001/archneurol.2008.579
- Spaan, P. E. J. & Raaijmakers, J. G. W. (2011). Priming effects from young-old to very old age on a word-stem completion task: Minimizing explicit contamination. *Aging, Neuropsychology, and Cognition*, *18*, 86-107. doi:10.1080/13825585.2010.511146
- Squire, L. R. (1987). *Memory and brain*. New York, NY, US: Oxford University Press.
- Squire, L. R. (1992). Memory and the hippocampus: A synthesis from findings with rats, monkeys and humans. *Psychological Review*, *99*, 195-213.
- Squire, L. R. (2004). Memory systems of the brain: A brief history and current perspective. *Neurobiology of learning and memory*, *82*, 171-177.
- Stolk, R. P., Breteler, M. M. B., Ott, A. & Pols, H. A. P. (1997). Insulin and cognitive function in an elderly population: The Rotterdam study. *Diabetes Care*, *20*(5), 792-796.

- Strachan, M. W. J., Deary, I. J., Ewing, F. M. E. & Frier, B. M. (1997). Is type II diabetes associated with an increased risk of cognitive dysfunction?: A critical review of published studies. *Diabetes Care*, *20*(3), 438-446.
- Takeda, S., Sato, N., Rakugi, H. & Morishita, R. (2011). Molecular mechanisms linking diabetes mellitus and Alzheimer disease: beta-amyloid peptide, insulin signaling, and neuronal function. *Molecular BioSystems*, *7*, 1822-1827. doi:10.1039/c0mb00302f
- Tirapu-Ustárroz, J., Muñoz-Céspedes, J. M. & Pelegrín-Valero, C. (2002). Funciones ejecutivas: necesidad de una integración conceptual. *Revista de Neurología*, *34*(7), 673-685.
- Tirapu-Ustárroz, J., Muñoz-Céspedes, J. M., Pelegrín-Valero, C. & Albéniz-Ferreras, A. (2005). Propuesta de un protocolo para la evaluación de las funciones ejecutivas. *Revista de Neurología*, *41*(3), 177-186.
- Toril, P., Reales, J. M. & Ballesteros, S. (2014). Video game training enhances cognition of older adults: A meta-analytic study. *Psychology and Aging*, *29*(3), 706-716. doi:10.1037/a0037507
- Tulving, E. & Schacter, D. (1990). Priming and human memory systems. *Science*, *247*, 301-306.
- Tulving, E. (1985). How many memory systems are there? *American Psychologist*, *40*(4), 385-398.
- Tulving, E. (1987). Multiple memory systems and consciousness. *Human Neurobiology*, *6*, 67-80.
- Tulving, E. & Patterson, R. D. (1968). Functional units and retrieval processes in free recall *Journal of Experimental Psychology*, *77*(2), 239-248. doi:10.1037/h0025788
- Tulving, E. & Schacter, D. (1990). Priming and human memory systems. *Science*, *247*, 301-306.

- Umegaki, H., Kawamura, T., Kawano, N., Umemura, T., Kanai, A. & Sano, T. (2011). Factors associated with cognitive decline in elderly diabetics. *Dement Geriatr Cogn Disord Extra*, 1, 1-9.
- Van Boxtel, M. P. J., Buntinx, F., Houx, P. J. & Metsmakers, J. F. M. (1998). The relation between morbidity and cognitive performance in a normal aging population. *The Journals of Gerontology, Series A: Biological sciences and medical sciences*, 53A(2), M147-M155.
- Van den Berg, E., Kloppenborg, R. P., Kessels, R. P. C., Kappelle, L. J. & Biessels, G. J. (2009). Type 2 diabetes mellitus, hypertension, dislipidemia and obesity: A systematic comparison of their impact on cognition. *Biochimica et Biophysica Acta*, 1792, 470-481.
- Van den Berg, E., Reijmer, Y. D., De Bresser, J., Kessels, R. P. C., Kappelle, L. J., Biessels, G. J. (2010). A 4 follow-up study of cognitive functioning in patients with type 2 diabetes mellitus. *Diabetologia*, 53, 58-65. doi: 10.1007/s00125-009-1571-9
- Vanhanen, M., Koivisto, K., Kuusisto, J. & Mykkanen, L. (1998). Cognitive function in an elderly population with persistent impaired glucose tolerance. *Diabetes Care*, 21(3), 398-402.
- Verdelho, A., Madureira, C., Moleiro, J. M., Ferro, C. O., Santos, T., et al., (2010). White matter changes and diabetes predict cognitive decline in the elderly: The LADIS Study. *Neurology*, 75, 160-167. doi: 10.1212/WNL.0b013e3181e7ca05
- Verfaellie, M., Keane, M. M. & Johnson, G. (2000). Preserved priming in auditory perceptual identification in Alzheimer's disease. *Neuropsychologia*, 38, 10.
- Verhaegen, P., Borchelt, M. & Smith, J. (2003). Relation between cardiovascular and metabolic disease and cognition in very old age: cross-sectional and longitudinal

- findings from the Berlin Aging Study. *Health Psychol*, 22(6), 559-569.
doi:10.1037/0278-6133.22.6.559
- Waltz, J. A., Knowlton, B. J., Holyoak, K. J., Boone, K. B., Mcpherson, S., Masterman, D., . . . Miller, B. L. (2004). Relational integration and executive function in Alzheimer's disease. *Neuropsychology*, 18, 296-305.
- Waugh, N. C. & Norman, D. A. (1965). Primary memory. *Psychological Review*, 72(2), 89-104. doi:10.1037/h0021797
- West, R. K., Ravona-Springer, R., Schmeidler, J., Leroith, D., Koifman, K., Guerrero-Berroa, E., . . . Schnaider-Berri, M. (2014). The association of duration of type 2 diabetes with cognitive performance is modulated by long-term glycemic control. *The American Journal of Geriatric Psychiatry*, 22(10), 1055-1059.
doi:<http://dx.doi.org/10.1016/j.jagp.2014.01.010>
- West, R. L. (1996). An application of prefrontal cortex function theory to cognitive aging. *Psychological Bulletin*, 120(2), 272-292.
- Whalley, L. J. (2002). Brain ageing and dementia: what makes the difference? *BRITISH JOURNAL OF PSYCHIATRY*, 181, 369-371.
- White, K. G. & Ruske, A. C. (2002). Memory deficits in Alzheimer's disease: The encoding hypothesis and cholinergic function. *Psychonomic Bulletin & Review*, 9, 13.
- Wiggs, C., Weisberg, J. & Martin, A. (2006). Repetition priming across the adult lifespan: The long and short of it. . *Aging Neuropsychol Cog*, 13, 308-325.
doi:10.1080/138255890968718
- Wilson, R. S., Schneider, J. A., Barnes, L. L., Beckett, L. A., Aggarwal, N. T., Cochran, E. J., . . . Bennet, D. A. (2002). The apolipoprotein E 4 allele and decline in different cognitive systems during a 6-year period. *Arch Neurol*, 59, 1154-1160.

- Williamson, R., McNeilly, A. & Sutherland, C. (2012). Insulin resistance in the brain: an old-age or new-age problem? *Biochem Pharmacol*, 84(6), 8.
doi:10.1016/j.bcp.2012.05.007
- Winkler, A., Dlugaj, M., Weimar, C., Jockel, K.-H., Erbel, R., Dragano, N. & Moebus, S. (2014). Association of diabetes mellitus and mild cognitive impairment in middle-aged men and women. *Journal of Alzheimer's Disease*, 42, 1269-1277.
doi:10.3233/JAD-140696
- Yaffe, K., Falvey, c., Hamilton, N., Schwartz, A. V., Simonsick, E. M., Satterfield, S., . . . Harris, T. B. (2012). Diabetes, glucose control, and 9-year cognitive decline among older adults without dementia. *Arch Neurol*, 69(9), 1170-1175.
doi:10.1001/archneurol.2012.1117
- Yamazaki, Y., Miwa, T., Sakurai, H., Hanyu, H., Iwamoto, T. & Odawara, M. (2011). Clinical backgrounds and morbidity of cognitive impairment in elderly diabetic patients. *Endocrine Journal*, 58, 109-115.

ANEXO I

Listado de palabras utilizadas en el primer experimento (cap. 2) con sus correspondientes índices psicolingüísticos.

PRIME 1	Frec.	PRIME 2	Frec.	EXP 1	Frec.	EXP 2	Frec.
Barato	25	actor	119	permiso	62	silvestre	5
Junco	6	mastín	5	junta	16	ejercicio	100
Feria	48	doméstica	23	dominio	83	puntual	19
Cuello	197	puntera	8	sobaco	7	jabón	18
Comida	134	catedral	58	amarillo	87	griego	39
Limpieza	46	grifo	21	canasto	4	conclusión	93
Bombilla	15	diana	8	cuento	115	tiritar	3
Despacho	118	simpatía	56	camisa	121	cielo	334
Silbato	6	esposa	169	bombero	5	diadema	7
Amable	57	canuto	8	trabajo	702	simetría	21
Partida	139	impuesto	46	católico	24	destino	225
Traje	126	secta	21	parte	1300	feroz	32
Tronco	35	concepto	228	actividad	240	polilla	3
Escolta	13	polea	2	guapo	34	espejo	207
Cambio	541	pereza	44	escamas	14	imponer	20
Albañil	12	grava	5	sector	58	barba	61
Guante	24	incendio	33	forzada	16	completo	143
Tirante	7	entonces	1564	masaje	8	alboroto	15
Forjado	6	soborno	4	Nave	61	tropa	28
Navaja	50	ciego	103	entrada	171	incapaz	83

BUFFER	Frec.	BUFFER	Frec.	BUFFER	Frec.	BUFFER	Frec.
Demora	13	demente	5	Salario	18	salada	8
Coleta	6	colador	2	Poró	6	portada	13
Discordia	8	discreto	16	posesivo	4	poste	7
Puerto	154	pueblo	519	altavoz	8	altillo	5
Cuarzo	11	curtida	4	cuajada	4	cursillo	3
Pelusa	2	cacerola	2	Cactus	9	pelele	3
Ponche	2	poste	7	Pontón	2	poso	7
Columna	100	color	335	colegio	168	cola	126

ANEXO II

Listado de palabras utilizadas en el segundo experimento (cap. 3) y sus correspondientes índices psicolingüísticos.

word	Freq.	word	Freq.	Word	Freq.	word	Freq.
ovación	4	lona	12	Tocayo	1	sofoco	7
silbato	6	pulpo	2	Tuerto	8	tapicero	1
tirante	7	sindicato	8	Abono	4	apodo	9
cazo	7	adosado	8	Cilindro	10	brazalete	13
bolero	14	bombero	5	Albañil	12	deuda	15
cupo	5	canasto	4	donación	7	cencerro	1
junco	6	pegote	1	Cesta	14	jabón	18
diana	8	minero	8	Forjado	6	laca	2
grava	5	gemelo	6	Gorila	7	enano	10
puntera	8	cigarra	6	Mastín	5	laringe	3
amable	57	afecto	68	Balcón	75	barba	61
brisa	66	crema	21	Vaca	24	criada	46
triumfo	61	mecánico	29	Regalo	82	catálogo	25
ronda	28	permiso	62	Navaja	50	otoño	80
simpatía	56	dominio	83	Lanza	34	garganta	76
limpieza	46	geografía	33	impuesto	46	gruesa	30
incendio	33	funda	37	Grifo	21	ilusión	83
guante	24	jamón	27	Caverna	21	sector	58
esclavo	44	orilla	80	Feria	48	tropa	28
manga	34	reserva	42	Dureza	24	naranja	33

madre	1209	trabajo	702	Nieve	102	marco	114
cerebro	173	entrada	171	Esposa	169	precio	113
comida	134	conducta	124	Policía	150	emoción	93
curso	150	camisa	121	Juego	254	noticia	148
actor	119	aparato	120	Puerta	820	final	417
producto	114	ejercicio	100	Capital	121	cielo	334
universo	153	parque	92	Cultura	327	color	335
energía	258	mentira	136	Cine	435	cuento	115
ocasión	234	figura	251	Plano	118	destino	225
modelo	226	oficio	138	oscuridad	147	rosa	93

Buffer	Buffer	Buffer	Buffer	Practice
demora	Altavoz	Demente	altillo	calamar
andamio	Cactus	Anguila	pelele	dibujo
cuarzo	Colegio	Caladero	cola	peine
discordia	Cuajada	Carcoma	kursillo	paseo
gusano	Pontón	Cebolla	poso	inocente
pato	Poro	Discreto	portada	indio
pelusa	Posesivo	Palco	poste	laberinto
ponche	Salario	Poste	salada	truco

ANEXO III

DOCUMENTO DE CONSENTIMIENTO INFORMADO

D, acepto participar voluntariamente en el estudio que se va a llevar a cabo sobre el funcionamiento cognitivo, en personas adultas jóvenes, personas de 65 años y mayores, con el fin de investigar los posibles déficits en el mismo que pueden ser debidos a trastornos metabólicos como es la diabetes mellitus tipo 2, o la enfermedad de Alzheimer.

Para ello deberé responder a diferentes tareas y cuestionarios que me pasará el psicólogo evaluador en dos o tres sesiones que no durarán más de una hora cada una y que responderé de forma verbal y por escrito, sin que ello conlleve mayores molestias que las causadas por el cansancio psicológico que pueda causar el proceso de test, que en todo caso está diseñado para que no suponga una sobrecarga mental excesiva para la mayor parte de personas.

Así mismo acepto ser sometido a otras pruebas, como resonancia magnética y análisis de sangre, sabiendo que éstas pueden acarrearle algún tipo de efectos secundarios, de los que será debidamente informado. Si decido no participar en el estudio de investigación, esta decisión no afectará a los posibles tratamientos y cuidados que mi enfermedad requiera.

Asimismo, junto a la información que se me presta, se me garantiza que los datos de mí obtenidos serán debidamente custodiados y garantizada su confidencialidad, según indican las leyes de protección de datos (ley orgánica 15/1999 de 13 de diciembre y Ley de la Generalitat Valenciana 1/2003 de 28 de enero).

Para que conste a los efectos oportunos firmo el presente documento

En Elche, a de..... de 20__

ANEXO IV
INFORME DEL COMITÉ ÉTICO DE LA FUNDACIÓN PARA LA
INVESTIGACIÓN DEL HOSPITAL DE ELCHE.

 GENERALITAT VALENCIANA
CONSELLERIA DE SANITAT

 AGÈNCIA
VALENCIANA
DE SALUT

HOSPITAL GENERAL UNIVERSITARIO DE ELCHE

INFORME DEL COMITÉ ÉTICO DE INVESTIGACIÓN CLÍNICA

En relación con el **Proyecto de Investigación “Deterioro Cognitivo en mayores con diabetes mellitus tipo 2 y en pacientes con Alzheimer”, cuyo Investigador principal: Dra. M^a Teresa Redondo Jiménez del Centro de Salud Altavix** y evaluado por el Comité Ético de Investigación Clínica del Hospital General Universitario de Elche en la reunión de fecha 17 de Marzo de 2009, tal y como queda reflejado en el acta de la reunión.

Informamos que:

Se cumplen los requisitos necesarios de idoneidad del Proyecto de Investigación en relación con los objetivos del estudio y están justificados los riesgos y molestias previsibles para el sujeto.

El diseño del estudio es correcto y adecuado para responder a los objetivos planteados.

La capacidad del Investigador y los medios disponibles son apropiados para llevar a cabo el estudio.

Por todo ello, este Comité informa favorablemente dicho proyecto.

Elche, 17 de Marzo de 2009.



Fdo.: Dr. Alberto Martín Hidalgo
Secretario del CEIC del Hospital General Universitario de Elche

