

UNIVERSIDAD MIGUEL HERNÁNDEZ
FACULTAD DE MEDICINA
TRABAJO FIN DE GRADO EN TERAPIA OCUPACIONAL



UNIVERSITAS
Miguel Hernández

TÍTULO: ANÁLISIS DE LA COMORBILIDAD ENTRE DIABETES MELLITUS Y DEMENCIA TIPO ALZHEIMER MEDIANTE UNA REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA.

AUTOR: GUIRADO SÁNCHEZ, YOLANDA

Nº EXPEDIENTE: 1124

TUTOR: EDUARDO DE PUELLES MARTINEZ DE LA TORRE

Departamento y área: Histología y Anatomía; Área de Anatomía y Embriología Humana

Curso académico: 2020-2021

Convocatoria de Mayo

ÍNDICE

1. RESUMEN.....	1
2. INTRODUCCIÓN	3
2.1 Diabetes.....	3
2.1.1 Diabetes Mellitus (DM)	3
2.1.2 Tipos de Diabetes Mellitus.....	3
2.1.3 Prevalencia de la Diabetes Mellitus	4
2.2 Enfermedades neurodegenerativas	5
2.2.1 ¿Qué son las enfermedades neurodegenerativas?.....	5
2.2.2 Demencias	5
2.3 Enfermedad de Alzheimer.....	6
2.3.1 Incidencia y prevalencia.....	7
2.3.2 Factores de riesgo y factores de protección.....	7
3. HIPÓTESIS Y OBJETIVOS.....	7
4. METODOLOGÍA	8
4.1 Búsqueda bibliográfica.....	8
4.2 Criterios de búsqueda.....	8
4.2.1 Palabras clave	8
4.2.2 Criterios de inclusión	8
4.2.3 Criterios de exclusión.....	9
5. RESULTADOS Y DISCUSIÓN.....	9
5.1 Características comunes entre EA y DM	9
5.2 Amilina: conexión entre DM y EA	10
5.2.1 Efecto patológico de amilina.....	11
5.2.2 Efectos beneficiosos de amilina	11
5.2.3 Amilina como péptido beta amiloide (A β).....	12
5.3 Mecanismos producidos por la resistencia y deficiencia a la insulina cerebral	13
5.3.1 Estrés oxidativo	13
5.3.2 Disfunción mitocondrial.....	14
5.3.3 Inflamación.....	15
5.4 Productos finales de glicación avanzada (AGEs).....	16
6. CONCLUSIONES	17
7. BIBLIOGRAFÍA	18
ANEXOS.....	22

1. RESUMEN

La diabetes mellitus (DM) y la enfermedad de Alzheimer (EA) son dos enfermedades con una alta incidencia en la actualidad que comparten mecanismos fisiopatológicos similares, por lo que podría existir una relación causal entre ambas. La EA y la DM tienen características bioquímicas y fisiológicas comunes como la inflamación, la disfunción mitocondrial y el estrés oxidativo, además de la formación de productos finales de glicación avanzada (AGEs). También destaca la doble función de la amilina, hormona que presenta relación con ambas enfermedades. Por un lado puede actuar como “segundo amiloide” y producir efectos tóxicos, y por otro lado, puede resultar beneficiosa, ya que la utilización de análogos sintéticos como la pramlintida pueden disminuir la cantidad de placas amiloides en el cerebro y la consecuente mejora en las habilidades cognitivas en EA.

En este trabajo se va a realizar una revisión bibliográfica de artículos científicos utilizando distintas bases de datos, con el objetivo de analizar y establecer si existe dicha relación.

Esta revisión nos ha permitido demostrar que existe comorbilidad entre ambas enfermedades, aunque es necesario proseguir con las investigaciones para así comprender si dichas enfermedades comparten dianas terapéuticas, con el fin de establecer tratamientos farmacológicos y no farmacológicos para paliar la sintomatología y ralentizar el deterioro y los posibles efectos adversos.

ABSTRACT

Nowadays, there is a high incidence of Diabetes Mellitus (DB) and Alzheimer's Disease (AD), which are two illnesses that share similar pathophysiological mechanisms, so there may be a causal link among them. DB and AD have common biochemical and physiological characteristics such as inflammation, mitochondrial dysfunction and oxidative stress, as well as the creation of advanced glycation end products (AGEs). It is also noted the double function of the amylin, hormone that is related to both diseases. On the one hand, it can act as a 'second amyloid' and cause toxic effects. On the other hand, it can be beneficial, as the use of similar synthetic like pramlintide can reduce the amount of amyloid plaques in the brain and the consequent improvement of the cognitive abilities in AD.

In the present work, a bibliographic review of scientific articles will be carried out using different data bases with the aim of analyzing and establishing if such link exists.

Through this review it has been possible to demonstrate the existence of comorbidity among both diseases, although it is necessary to pursue further research in order to understand if these diseases share therapeutic targets with the aim of establishing pharmaceutical and not pharmacological treatments to alleviate the symptoms and slow down the deterioration and possible side effects.

2. INTRODUCCIÓN

En la actualidad existen numerosos estudios que demuestran la existencia de una relación entre la DM y las enfermedades neurodegenerativas, en concreto, la demencia. Ambas enfermedades están aumentando su prevalencia paralelamente y algunos estudios apuntan a que las personas con diabetes tienen mayor probabilidad de sufrir demencia que los individuos que no la presentan ^{1,2}.

2.1 Diabetes

2.1.1 Diabetes Mellitus (DM)

La DM es un síndrome caracterizado por la hiperglucemia, es decir, concentraciones elevadas de glucosa en sangre de manera crónica o persistente. Los factores contribuyentes a esta se deben a un deterioro absoluto o relativo de la secreción de insulina, de la acción de esta, o de ambas. La insulina es una hormona natural que se produce en el páncreas mediante las células beta de los islotes de Langerhans. Su función se basa en el transporte de la glucosa procedente de los alimentos a las células y la posterior transformación en energía mediante un proceso denominado glucólisis ^{3,4}.

La falta o ineficacia de la insulina en las personas con diabetes deriva a que la glucosa todavía se encuentre en la sangre, produciendo altos niveles de esta y pudiendo dañar los diferentes tejidos del organismo ⁵.

2.1.2 Tipos de Diabetes Mellitus

Según la Federación Internacional de Diabetes (FID) existen tres tipos principales, como resultado de la interacción genética y de los factores ambientales.

La DM tipo 1 es causada por una reacción autoinmune, en la que el sistema de defensa del cuerpo ataca a las células beta, impidiendo así que el cuerpo produzca insulina. Su aparición ocurre normalmente en niños y en adultos jóvenes ⁵.

La DM tipo 2 es el tipo más común de diabetes. El cuerpo es capaz de producir insulina pero se vuelve resistente a ella, de modo que esta pierda la eficacia. Aunque no se conocen las causas por las que se desarrolla, existen factores de riesgo como sobrepeso, inactividad física, hipertensión arterial, dislipidemia, disfunción del endotelio vascular, etc. A este conjunto de anomalías se le denomina síndrome metabólico. Generalmente ocurre en adultos, pero cada vez es más propensa en niños ⁵.

A diferencia de las personas con diabetes tipo 1, la diabetes tipo 2 no siempre necesita tratamiento de insulina para sobrevivir. El mejor tratamiento es la actividad física, la buena alimentación y el mantenimiento de un peso corporal adecuado. Además existen medicamentos orales capaces de ayudar al mantenimiento de la glucosa en sangre. Este tipo de diabetes comprende entre el 90-95% de los casos ^{5,6}.

La DM gestacional es una intolerancia a la glucosa y se diagnostica durante el embarazo. Suele ocurrir a partir de la semana 24 y se deben realizar diferentes tests orales de tolerancia a la glucosa para hacer un seguimiento, exceptuando en las mujeres de alto riesgo que se deben hacer al principio del embarazo. La diabetes gestacional normalmente desaparece después del parto, aunque puede ocurrir que se vuelva a desarrollar en embarazos posteriores o incluso desarrollar diabetes tipo 2 para el resto de la vida ⁵.

Otros tipos de diabetes menos frecuentes son la llamada diabetes monogénica y la diabetes secundaria ⁵.

2.1.3 Prevalencia de la Diabetes Mellitus

Según la FID, en el año 2000 se estimó que el número de personas con DM era de 151 millones en todo el mundo. En el 2009 hubo un crecimiento considerable, llegando a los 285 millones. En la actualidad se calcula que 463 millones de personas con edades comprendidas entre 20 y 79 años viven con diabetes. Se estima que hacia el año 2030 los casos aumentarán hasta 578 millones y a 700 millones en 2045 ⁵.

El aumento de la prevalencia de la diabetes se debe a la interacción de factores demográficos, socioeconómicos, ambientales y genéticos. Este es más significativo en la DM tipo 2, ya que los factores de riesgo relacionados como la obesidad, las dietas poco saludables y la poca actividad física o la falta de ella están en continuo crecimiento. No obstante, la DM tipo 1 también está aumentando de manera significativa ⁵.

2.2 Enfermedades neurodegenerativas

2.2.1 ¿Qué son las enfermedades neurodegenerativas?

Las enfermedades neurodegenerativas son enfermedades neurológicas que tienen como característica principal la degeneración y la muerte de las células del sistema nervioso central (SNC) y sistema nervioso periférico (SNP), es decir, las neuronas. En función de la localización de las neuronas que mueran, la persona presentará manifestaciones clínicas y neuropatológicas concretas que pueden afectar diversas capacidades como el lenguaje, el razonamiento, la memoria o el movimiento, entre otras ⁷.

Las dos enfermedades neurodegenerativas más frecuentes son, por este orden, la enfermedad de Alzheimer, que presenta síndrome demencial, y la enfermedad de Parkinson, que presenta trastornos de la postura y del movimiento. Entre otras enfermedades neurodegenerativas destacan la esclerosis lateral amiotrófica, la enfermedad de Huntington y la demencia frontotemporal ⁸.

2.2.2 Demencias

La demencia es un trastorno caracterizado por la pérdida de las funciones mentales como la memoria (amnesia), habilidades del lenguaje (afasia), reconocimiento de la información sensorial (agnosia), percepción visual, realización de movimientos (apraxia), alteración de las funciones ejecutivas y visuoespaciales. Además, también provoca dificultades en la capacidad de pensar y razonar y en la resolución de problemas. Dichas alteraciones afectan de manera significativa en las áreas de ocupación de la persona ⁹.

Además de estos síntomas, existen otros que no siempre están presentes, son los llamados síntomas no cognitivos. Están relacionados con el pensamiento y la percepción, la afectividad, el comportamiento y alteraciones del sueño-vigilia, afectando así a la vida social de la persona que la padece ⁹.

Las enfermedades neurodegenerativas que cursan con demencia son, entre otras, Alzheimer, Parkinson, Enfermedad de Huntington, Enfermedad de Pick, Enfermedad de Creutzfeldt-Jakob, Demencia con cuerpos de Lewy y otras demencias de etiologías múltiples ⁹.

2.3 Enfermedad de Alzheimer

La enfermedad de Alzheimer (EA) es la causa más común de demencia y su principal característica es el trastorno amnésico progresivo asociado a cambios cognitivos, de carácter conductual y neuropsiquiátricos, que impiden el desarrollo de las actividades de la vida diaria y de la función social.

El síntoma cognitivo inicial afecta a la memoria episódica, y a medida que la enfermedad va avanzando se ven perjudicadas las funciones ejecutivas y los aspectos relacionados con el lenguaje y la memoria semántica. Además aparece anosmia y apraxia ideomotora y constructiva.

En cuanto al carácter conductual, el síntoma más significativo es la apatía, y en ocasiones pueden aparecer alucinaciones y delirios. También son muy frecuentes la depresión y las actitudes de irritabilidad ^{10,11, 22}.

Desde un punto de vista neuropatológico, la EA se caracteriza por la pérdida neuronal y la presencia de dos alteraciones básicas, la placa neurítica, también llamada placa senil, producida por el péptido beta amiloide (A β), y la degeneración neurofibrilar, que tiene como componente principal la proteína Tau. Por un lado, las placas neuríticas se definen como unos componentes esféricos situados en los espacios interneuronales de la sustancia gris del cerebro,

mientras que el ovillo neurofibrilar es una alteración intracelular que afecta a las estructuras piramidales de nuestro sistema nervioso ¹².

Asimismo, el A β produce placas seniles que junto con la pérdida de sinapsis y los enredos neurofibrilares hiperfosforilados a base de la proteína Tau forman la identidad de la EA ¹³. **(Anexo 1)**

2.3.1 Incidencia y prevalencia

La EA no tiene cura, y la causa principal es la edad avanzada. La incidencia aumenta con la edad y la prevalencia se duplica cada cinco años a partir de los 65 años de edad, siendo más frecuente en mujeres que en hombres ^{10,11}.

En el año 2013 se diagnosticaron en todo el mundo alrededor de 35 millones de casos de Alzheimer, y se estima que hacia 2050 la incidencia aumente, hasta llegar a los 115 millones de casos ¹⁵.

2.3.2 Factores de riesgo y factores de protección

La velocidad de progresión de la enfermedad es muy variable y depende de muchos factores, entre los que destacan la edad de la persona, el momento del diagnóstico y la existencia de otras patologías. Además, existen otros factores de riesgo como el ambiente, los antecedentes familiares, un bajo nivel educativo y la carga genética ¹⁷.

En cambio, existen factores protectores capaces de reducir el riesgo o retrasar su aparición. Entre ellos están: la dieta, sobre todo la mediterránea, la educación y la ocupación en la vida diaria; un estilo de vida activo y saludable y la actividad física ^{19, 20, 21}. **(Anexo II)**

3. HIPÓTESIS Y OBJETIVOS

La hipótesis que se plantea en el trabajo es la existencia de comorbilidad entre DM y EA y una posible relación causal entre ellas.

El objetivo principal es demostrar mediante una revisión bibliográfica dicha comorbilidad y la posible relación entre la Diabetes Mellitus y la demencia tipo Alzheimer.

4. METODOLOGÍA

Se ha realizado una revisión bibliográfica de los artículos científicos que versan sobre la DM y la EA. Se pretende analizar la comorbilidad que tienen ambas enfermedades y cómo influye la DM en este tipo de demencia.

4.1 Búsqueda bibliográfica

Se han utilizado numerosas páginas webs oficiales, las cuales nos han proporcionado información exhaustiva y detallada de ambas patologías. También las bases de datos Dialnet, Pubmed, Medline y el buscador de Google Académico, facilitándonos la información necesaria basada en la hipótesis y objetivo propuestos.

4.2 Criterios de búsqueda

Para realizar la búsqueda de esta revisión bibliográfica se han establecido los distintos descriptores, así como los diferentes criterios de inclusión y exclusión.

4.2.1 Palabras clave

Los descriptores utilizados de manera individual y combinada han sido los siguientes: “Enfermedad de Alzheimer”, “Diabetes Mellitus”, “Demencia”, “Enfermedad neurodegenerativa”, e “Insulina”; en inglés: “Alzheimer disease”, “Dementia”, “Neurodegenerative Disease” and “Insulin”.

4.2.2 Criterios de inclusión

- Artículos científicos en inglés y en español.
- Artículos científicos que estén publicados entre los años 2004 y 2021.

- Artículos científicos que hablen de la asociación entre DM y EA, independientemente del tipo de diabetes.

4.2.3 Criterios de exclusión

- Artículos científicos que hablen únicamente de DM tipo 2.
- Artículos científicos que traten de demencias diferentes a la de tipo Alzheimer.

Se han revisado un total de 82 artículos, y 30 artículos han cumplido las características necesarias para ser incluidos en esta revisión.

5. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

A continuación, se van a analizar los aspectos y características comunes entre DM y EA. Además se va a estudiar la amilina, un péptido que podría tener varias propiedades similares al péptido beta amiloide, responsable de la formación de las placas seniles.

También se van a analizar los mecanismos producidos por la resistencia a la insulina cerebral, como son el estrés oxidativo, la inflamación y la disfunción mitocondrial, y finalmente se hablará de los AGEs, productos tóxicos producidos por la elevación de la glucosa en sangre asociados a estrés oxidativo e inflamación.

5.1 Características comunes entre EA y DM

Durante años se han puesto de manifiesto posibles vínculos entre la EA y DM, estableciéndose características comunes a ambas patologías, como la inflamación, la resistencia a la insulina y el deterioro del metabolismo ¹³.

Además, existen factores de riesgo comunes como hipercolesterolemia, sobrepeso, deposición beta-amiloide, apoptosis, estrés oxidativo, enfermedades cardiovasculares, síndrome dismetabólico, etc. Es por ello que algunos expertos han considerado a la EA como un trastorno neuroendocrino llamado “diabetes tipo 3” o “diabetes cerebral” ¹⁶.

En la actualidad, se puede hablar con evidencia científica de que la insulina tiene acciones neuromoduladoras en el cerebro, lo que significa que la insulina está directamente relacionada con numerosas funciones cerebrales, como son la memoria y la cognición, que a su vez son las áreas afectadas en la EA. Así, las personas con DM tienen un 65% más de riesgo de padecer EA y de mostrar habilidades cognitivas más bajas como la memoria, el aprendizaje y la habilidad perceptiva ^{13,16}.

5.2 Amilina: conexión entre DM y EA

La amilina es un péptido formado por 37 aminoácidos que se produce y se secreta en las células pancreáticas de nuestro organismo, las mismas que producen la insulina. Esta hormona se almacena junto con la insulina en el páncreas y se secreta al ingerir alimento y al realizar ejercicio. Además de regular la secreción de hormonas del páncreas, contribuyendo así al control glucémico del organismo, también controla la secreción gástrica y limita el apetito. Muestra unas características similares a las de la insulina ^{18, 24, 25}.

Según un estudio publicado en 2015, la deposición de la amilina como amiloide y su procesamiento anormal contribuyen a la pérdida de las células beta-pancreáticas, hecho característico de la DM tipo 2. Asimismo, el 90% de las personas que tienen este tipo de diabetes presentan formación de amiloide en los islotes, característica primordial de la DM tipo 2 ²⁵.

También se han realizado numerosos estudios humanos y policlínicos que han evidenciado una conexión entre EA y DM, los cuales afirman que la EA es una enfermedad metabólica de carácter neurodegenerativo que mantiene relación con la incapacidad de respuesta de la insulina cerebral del organismo, la utilización de la glucosa de manera inadecuada y el metabolismo energético, desembocando en el aumento del estrés oxidativo, la inflamación y el agravamiento de una peor resistencia a la insulina ¹³.

Asimismo, la amilina y el péptido beta-amiloide tienen en común numerosas propiedades tanto fisiológicas como biofísicas y comparten estructuras de láminas beta, la unión al receptor de amilina y la degradación por la misma enzima que degrada a la insulina ²⁴.

5.2.1 Efecto patológico de amilina

En condiciones normales, la amilina está presente en forma de monómero soluble para poder ejercer sus funciones y llegar a los tejidos y células diana de manera eficaz. No obstante, se puede producir un aumento de la concentración de amilina en las células beta-pancreáticas debido a la elevación de la glucosa de manera persistente, y favorecer a que dichos monómeros puedan plegarse y formar fibras que se conviertan en citotóxicas para el organismo. Estos oligómeros son capaces de entrar en el citosol celular y alterar la membrana de las mitocondrias, produciendo estrés oxidativo y daños en las estructuras celulares ^{24,25}.

Por tanto, el aumento de la cantidad de amilina (hiperamilinemia) en el organismo conlleva a la formación de placas amiloides, la destrucción de células beta-pancreáticas así como inflamación y finalmente resistencia a la insulina pre-diabética. Todo ello conduce al desarrollo de DM tipo 2 ²⁵.

Asimismo, se llega a pensar que la acumulación de amilina en los órganos periféricos puede desembocar en lesiones cerebrovasculares y en la degeneración, propia de personas con demencia ²⁵.

5.2.2 Efectos beneficiosos de amilina

En algunas especies de roedores se han encontrado residuos de prolina, aminoácido no esencial que da lugar a las proteínas de los seres vivos. En consecuencia, los expertos creen que la presencia de prolina veta la formación de estructuras que resultan tóxicas y perjudiciales, como por ejemplo las láminas beta ²⁵.

Según un estudio reciente realizado con ratones, se ha demostrado que la administración periférica de la amilina o de un péptido análogo sintético y no amiloidogénico, la pramlintida, es

capaz de reducir de manera significativa la cantidad de placas amiloides en el cerebro, dando lugar a una mejora de las habilidades cognitivas en la EA, ya que esta podría favorecer la eliminación de los péptidos beta amiloide del cerebro gracias a que realiza su función en la vasculatura cerebral ²⁴.

De acuerdo con esta investigación, los péptidos procedentes de amilina se pueden utilizar de manera terapéutica para tratar la EA, ya que esta y A β comparten una estructura similar. Por ello, la administración de dichos péptidos puede impedir que la amilina realice su función de manera efectiva ²⁴.

También se ha comprobado satisfactoriamente que la pramlintida tiene la capacidad de restablecer la potenciación del hipocampo dañada por la agregación de A β , y además puede aumentar la producción de glutamato, que media la mayor parte de la sinapsis del SNC, hasta niveles que permitan la mejora de la capacidad de aprendizaje y memoria, características de la EA ²⁵.

5.2.3 Amilina como péptido beta amiloide (A β)

La amilina y A β comparten fisiopatología dentro del cerebro. Esto ocurre porque ambos son capaces de producir oligómeros tóxicos para el organismo además de fibrillas amiloides. Dichos oligómeros, al igual que A β , que procede de la proteína precursora de amiloide (APP) y se auto-agregan en el SNC, pueden producir daños en la barrera hematoencefálica y aumentar la acumulación de amilina en el cerebro ^{25,26}.

Asimismo, la APP se procesa mediante dos vías diferentes y excluyentes: la vía secretora y la vía amiloidogénica. La vía secretora produce APP en condiciones normales y evita la formación de A β autoagregados, mientras que la vía amiloidogénica libera monómeros que se autoagregan formando oligómeros capaces de producir placas amiloides ²⁵.

Existen dos proteínas cuya función es mantener las condiciones fisiológicas del organismo y eliminar los péptidos amiloides del SNC. Son la apolipoproteína E (APOE) y la

enzima degradante de insulina (IDE), capaces de unirse al péptido evitando su agregación. No obstante, existen factores de riesgo de carácter genético que facilitan la formación de A β y la agregación de proteínas amiloidogénicas y derivadas de la amilina ²⁵.

Asimismo, la mala función de IDE puede instigar a la oligomerización de la amilina, producir toxicidad y facilitar la formación de amiloides de amilina en el SNC. Por ello, también se han identificado oligómeros de esta en el lóbulo temporal de personas con DM tipo 2 y en parénquimas cerebrales de personas con EA. Según esta hipótesis, se ha valorado que la amilina podría considerarse un “segundo amiloide” en EA ²⁵.

5.3 Mecanismos producidos por la resistencia y deficiencia a la insulina cerebral

Tanto la resistencia de insulina cerebral/IGF (factor de crecimiento de insulina) como la deficiencia de esta están relacionadas de manera directa con la alteración de la insulina y del metabolismo energético y con las dificultades en la utilización de la glucosa. Esto implica aumento del estrés oxidativo, producción anormal de especies reactivas de oxígeno (ROS), daño en el ADN y disfunción mitocondrial. Estos hechos apoyan que los déficits de manera crónica en la señalización de la insulina se relacionan con la patogénesis de la EA ²³.

Por esto, resulta evidente que la insulina y el IGF producen efectos en el SNC, y se puede afirmar que a medida que EA avanza, el uso de la glucosa cerebral, la respuesta a la señalización de insulina y la expresión de genes sensibles a esta disminuye, produciendo así deterioro cognitivo y EA debido al desgaste de la función del receptor de insulina cerebral ^{18,23}.

5.3.1 Estrés oxidativo

Las especies reactivas de oxígeno (ROS) y las especies reactivas de nitrógeno (RNS) desempeñan una doble función vital en los seres vivos. Por un lado pueden ser beneficiosas, ya que los niveles bajos de ROS participan en las respuestas celulares y en las vías de señalización celular y sináptica, además de conducir a una mejora en la sensibilidad periférica a la insulina ²².

No obstante, se puede producir un desequilibrio entre ambas especies reactivas debido a la disfunción mitocondrial y a la capacidad antioxidante intracelular, dando lugar a estrés oxidativo y a la muerte celular. Además, según investigaciones realizadas con ratones y con tejido cerebral post mortem de personas con EA, se puede producir un aumento en la producción de ROS debido a concentraciones elevadas de A β ^{11,22}.

Cuando se produce un metabolismo anormal de la glucosa puede crecer el número de radicales libres en el organismo provocando estrés oxidativo, en el que la célula pierde su función antioxidante. Esto ocurre tanto en la DM tanto tipo 1 como tipo 2 y puede dar lugar a la peroxidación de proteínas y/o lípidos. Según la evidencia, este estrés oxidativo es más común en personas con DM y EA. Así, el estrés oxidativo, además de participar en el desarrollo y evolución de numerosas enfermedades neurodegenerativas, es un mediador fisiopatológico de la diabetes ^{11,14}.

Se han realizado experimentos con ratones sobre cómo la DM acelera la EA, que demuestran que tanto la peroxidación lipídica como el estrés oxidativo pueden aumentar la acumulación de A β y formar placas neuríticas. En un experimento se observó que antes de desarrollarse EA se produjo una disminución de la capacidad antioxidante de las células y un aumento de la peroxidación lipídica, con el posterior desarrollo de placas amiloideas, de enredos intracelulares (NFT) y de problemas cognitivos. Esto hace pensar a los expertos que el estrés oxidativo afecta de manera directa a la APP, aumentando los niveles de esta, o de manera indirecta, modulando el procesamiento de dichas proteínas ¹⁴.

5.3.2 Disfunción mitocondrial

DM y EA están asociadas con los déficits producidos en la actividad de las mitocondrias. Estas son indispensables para la síntesis de ATP y para mantener los niveles fisiológicos del calcio, responsable en la función neuronal normal. Esto confirma que la mala homeostasis del calcio es un proceso común en el envejecimiento normal del cerebro ¹⁴.

No obstante, en las personas con EA existe un aumento de las concentraciones de calcio en el tejido cerebral, y estos niveles dentro de las células son más elevados en las neuronas que presentan enredos intracelulares que en aquellas que no los presentan. Además, las células que están en contacto con agentes que incitan la afluencia de calcio presentan mayor probabilidad de producir A β . Por ello, la disfunción mitocondrial ocasiona degeneración neuronal y muerte celular, comunes en EA, por lo que juega un papel muy importante en el desarrollo de la enfermedad ¹⁴.

Según un estudio in vitro, los expertos afirman que A β frena la entrada de las proteínas ya codificadas en las mitocondrias dando lugar a una disminución significativa en el potencial de membrana de estas, produciendo ROS en cantidades patológicas, alteraciones en la morfología mitocondrial y disminución de la glucosa ²⁷.

Por otro lado, la disfunción de la homeostasis del calcio y su aumento a nivel intracelular también es común en personas con DM tipo 1 y tipo 2. Además, esta concentración elevada en las células beta pancreáticas podría dar lugar a una pobre producción de insulina, afectando así a la función metabólica ¹⁴.

5.3.3 Inflamación

La inflamación periférica se puede definir como un proceso en el cual se producen citoquinas pro-inflamatorias en grandes cantidades que atraviesan la barrera hematoencefálica y que, junto con la activación de la microglía, conllevan a un aumento de TNF- α (factor de necrosis tumoral), proteína implicada en la inflamación, apoptosis, destrucción articular y trastornos de carácter metabólico. Los niveles elevados de TNF- α causan resistencia a la insulina a nivel periférico. Asimismo, los factores implicados en procesos inflamatorios son la inflamación del SNC, la alteración de la señalización de insulina neuronal y la disfunción neuronal en EA ¹².

La inflamación a nivel periférico provocada por la hiperglucemia como resultado de la resistencia a la insulina en personas con DM tipo 2 contribuye a la neuroinflamación y a la mala

señalización de la insulina. Estos mecanismos dan lugar a problemas en la memoria y a disfunción sináptica ¹².

Por otro lado, la evidencia científica ha demostrado que los efectos neuropatológicos de las placas neuríticas se atribuyen a oligómeros de A β (A β Os), y que además de producir disfunción sináptica y pérdida de memoria, se han relacionado con la resistencia a la insulina periférica presente en la DM, pudiendo así interrumpir la señalización proinflamatoria de la insulina cerebral ¹².

Esta señalización proinflamatoria de TNF- α y de interleucinas activan las cinasas, produciendo un bloqueo en la función intracelular de la insulina dando lugar a la disfunción sináptica en la EA. Por tanto, las moléculas proinflamatorias originadas a nivel periférico son capaces de atravesar la barrera hematoencefálica y activar la microglía del SNC, produciendo inflamación cerebral ¹². **(Anexo III)**

5.4 Productos finales de glicación avanzada (AGEs)

Los AGEs comprenden un conjunto de moléculas formadas, tanto intracelular como extracelularmente, por la oxidación y acción irreversible de proteínas y lípidos, dando lugar a compuestos con propiedades tóxicas asociados a inflamación y estrés oxidativo. Los AGEs se producen cuando los niveles de glucosa en sangre están elevados, por lo que es responsable de muchas de las complicaciones de la DM ²⁸.

Los AGEs son capaces de unirse a sus receptores dando lugar a RAGEs, cuya activación está relacionada con la EA, ya que pueden interactuar con A β , contribuyendo a la auto-agregación y mayor acumulación del péptido, activación de la glía y muerte neuronal. Asimismo, A β es modificado por los AGEs y acelera la glicación de la proteína Tau ^{28,29}.

Por consiguiente, se puede confirmar que los AGEs y RAGEs están estrechamente relacionados con la DM y la EA, ya que en el caso de la primera se producen complicaciones

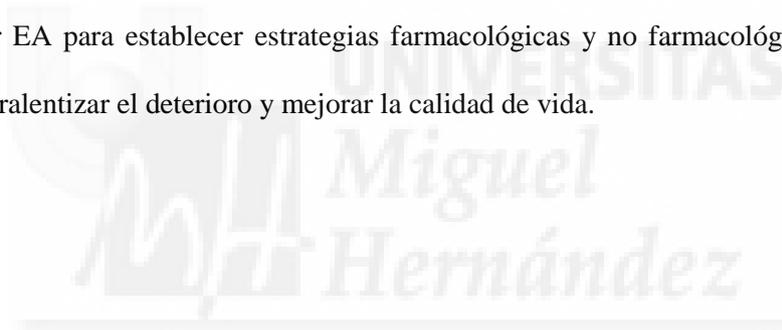
inducidas por AGEs y en la EA acelera el proceso de formación de ovillos neurofibrilares y deposición de placas neuríticas debido a la interacción con A β ²⁸.

6. CONCLUSIONES

1. Los estudios epidemiológicos afirman que existe comorbilidad entre DM y EA ya que sus mecanismos moleculares y bioquímicos están conectados.

2. Se plantea la existencia de una posible relación causal entre EA y DM, ya que la amilina comparte características fisiológicas con A β . No obstante, se debe seguir investigando sobre este enfoque innovador, ya que es un tema de estudio muy reciente y es necesario contrastar más información para afirmar dicha causalidad.

3. Se necesitan nuevos abordajes que permitan identificar a personas con mayor riesgo de desarrollar EA para establecer estrategias farmacológicas y no farmacológicas preventivas que permitan ralentizar el deterioro y mejorar la calidad de vida.



7. BIBLIOGRAFÍA

1. Formiga F, Reñe R, Pérez-Maraver M. Demencia y diabetes: ¿relación casual o causal?. *Medicina Clínica*. 2015 [citado nov 2020]; 144(4): p.176-180. Disponible en: [Demencia y diabetes: ¿relación casual o causal? \[Med Clin\(Barc\).2015\]-Medes](#). DOI: [10.1016/j.medcli.2014.01.026](#).
2. Sims-Robinson C, Kim B, Rosko A, Feldman EL. How does diabetes accelerate Alzheimer disease pathology? *Nat Rev Neurol*. 2010 [citado nov 2020]; 6(10): p.551–559. Disponible en: [How does diabetes accelerate Alzheimer disease pathology? - PubMed \(nih.gov\)](#). DOI:[10.1038/nrneurol.2010.130](#)
3. Powers A C. Diabetes Mellitus: diagnóstico, clasificación y fisiopatología. En: Kasper D, Fauci A, Hauser S, Longo D, et al, editores. *Harrison. Principios de medicina interna*. Vol 1.19ª ed. 2016.
4. Naranjo Hernández Y. La diabetes mellitus: un reto para la Salud Pública. *Revista Finlay*. 2016 [citado nov 2020]; 6(1): p. 1-2. Disponible en: [La diabetes mellitus: un reto para la Salud Pública \(sld.cu\)](#).
5. International Diabetes Federation. [Internet]. 7th ed. Brussels, Belgium. *IDF Diabetes Atlas*. 2015 [citado nov 2020]. Disponible en: [IDF Atlas 2015 SP WEB oct2016.pdf \(fundaciondiabetes.org\)](#)
6. American Diabetes Association. [Internet]. Standards of medical care in diabetes. 2008 [citado dic 2020]; 31 (Suppl 1): p.512-54. Disponible en: [Standards of Medical Care in Diabetes—2008 | Diabetes Care \(diabetesjournals.org\)](#)
7. Molinuevo JL. La enfermedad de Alzheimer y otras enfermedades neurodegenerativas. Libro de la salud del Hospital Clinic de Barcelona y la fundación BBVA. 1ª ed. Bilbao. Fundación BBVA; 2007. p.497-500.
8. Abril Carreres MA, Ticó Falguera M, Garreta Figuera R. Enfermedades neurodegenerativas. *Rehabilitación (Madr)*. 2004 [citado dic 2020]; 38 (6): p.318-324. Disponible en: [Enfermedades neurodegenerativas | Rehabilitación \(elsevier.es\)](#)
9. MedlinePlus en español [Internet]. Bethesda (MD): Biblioteca Nacional de Medicina (EE.UU.); Demencia. [Actualizado 17 mar 2021; revisado 17 mar 2021; citado mar 2021]. Disponible en: [Demencia | Tipos de demencia | MedlinePlus en español](#)

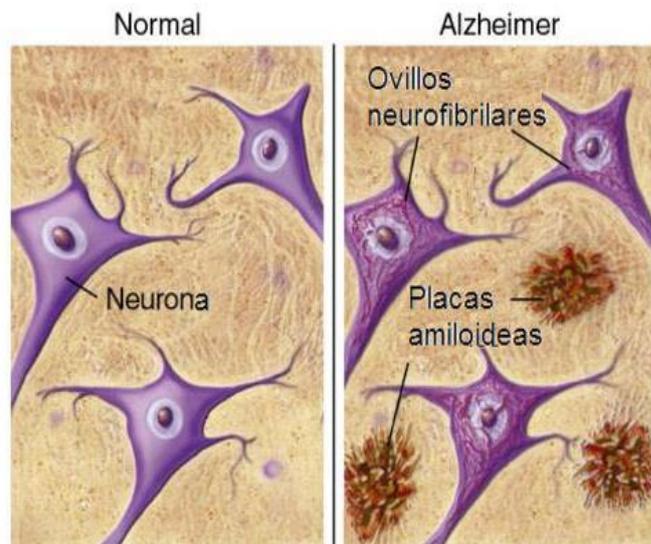
10. Ciudin A. Diabetes mellitus tipo 2 y enfermedad de Alzheimer: una relación para no olvidar. *Endocrinol Nutr.* 2016 [citado dic 2020]; 63(11): p.191-193. Disponible en: [Diabetes mellitus tipo 2 y enfermedad de Alzheimer: una relación para no olvidar | Endocrinología y Nutrición \(elsevier.es\)](https://doi.org/10.1016/j.endone.2016.11.001)
11. Butterfield DA, Di Domenico F, Barone E. Elevated risk of type 2 diabetes for development of Alzheimer disease: a key role for oxidative stress in brain. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Molecular Basis of Disease.* 2014 [citado dic 2020]; 1842(9): p.1693-706. Disponible en: [Elevated risk of type 2 diabetes for development of Alzheimer disease: a key role for oxidative stress in brain - PubMed \(nih.gov\)](https://doi.org/10.1016/j.bbadis.2014.06.010). DOI: [10.1016/j.bbadis.2014.06.010](https://doi.org/10.1016/j.bbadis.2014.06.010)
12. Mestizo-Gutiérrez SL, Hernández-Aguilar ME, Rojas-Durán F, Manzo-Denes J, Abreu GEA. La Enfermedad de Alzheimer y la Diabetes Mellitus. *Revista eNeurobiología.* 2014 [citado ene 2021]; 5(10): p.1-14. Disponible en: [La Enfermedad de Alzheimer y la Diabetes Mellitus - Universidad Veracruzana \(uv.mx\)](https://doi.org/10.1016/j.rneuro.2014.10.001).
13. Bedse G, Di Domenico F, Serviddio G, Cassano T. Aberrant insulin signaling in Alzheimer's disease: current knowledge. *Front in Neurosci.* 2015 [citado ene 2021]; 16(9): Article.204. Disponible en: [Aberrant insulin signaling in Alzheimer's disease: current knowledge - PubMed \(nih.gov\)](https://doi.org/10.3389/fnins.2015.00204). DOI: [10.3389/fnins.2015.00204](https://doi.org/10.3389/fnins.2015.00204)
14. Sims-Robinson C, Kim B, Rosko A, Feldman EL. How does diabetes accelerate Alzheimer disease pathology? *Nat Rev Neurol.* 2010 [citado ene 2021]; 6(10): p.551–559. Disponible en: [How does diabetes accelerate Alzheimer disease pathology? \(nih.gov\)](https://doi.org/10.1038/nrneuro.2010.130). DOI: [10.1038/nrneuro.2010.130](https://doi.org/10.1038/nrneuro.2010.130)
15. Prina M, Prince M, Guerchet M. World Alzheimer report 2013, Journey of Caring, An analysis of long-term care for dementia. *Alzheimer's disease international.* 2013 [citado ene 2021]. Disponible en: [World Alzheimer Report 2013 Journey of Caring: An Analysis Of Long-term Care For Dementia - Executive Summary \(alzint.org\)](https://doi.org/10.1007/978-94-007-5555-5_1).
16. Stanciu G. D, Bild V, Ababei D.C, Rusu R. N, Cobzaru A, Paduraru L, Bulea D. Link between Diabetes and Alzheimer's Disease Due to the Shared Amyloid Aggregation and Deposition Involving Both Neurodegenerative Changes and Neurovascular Damages. *Journal of Clinical Medicine.* 2020 [citado ene 2021]; 9(6): p.1713. Disponible en: [Link between Diabetes and Alzheimer's Disease Due to the Shared Amyloid Aggregation and Deposition Involving Both Neurodegenerative Changes and Neurovascular Damages \(nih.gov\)](https://doi.org/10.3390/jcm9061713). DOI: [10.3390/jcm9061713](https://doi.org/10.3390/jcm9061713)

17. Barragán Martínez D, García Soldevilla MA, Parra Santiago A, Tejeiro Martínez J. Enfermedad de Alzheimer. Medicine- Programa de Formación Médica Continuada Acreditado. Elsevier. [Internet] 2019 [citado ene 2021]; 12(74): p.4338-4346. Disponible en: [Enfermedad de Alzheimer - ScienceDirect](#)
18. Fu W, Patel A, Jhamandas J. Amylin receptor: a common pathophysiological target in Alzheimer's disease and diabetes mellitus. Front Aging Neurosci. 2013 [citado ene 2021]; 5:42. Disponible en: [Amylin receptor: a common pathophysiological target in Alzheimer's disease and diabetes mellitus - PubMed \(nih.gov\)](#). DOI: [10.3389/fnagi.2013.00042](#)
19. Scarmeas N, Stern Y, Tang MX, Mayeux R, Luchsinger JA. Mediterranean diet and risk for Alzheimer's disease. Ann. Neurol 2006 [citado feb 2021]; 59: p.912–921. Disponible en: [Mediterranean diet and risk for Alzheimer's disease - PubMed \(nih.gov\)](#). DOI: [10.1002/ana.20854](#)
20. Paradise M, Cooper C, Livingston G. Systematic review of the effect of education on survival in Alzheimer's disease. Int Psychogeriatrics 2009 [citado feb 2021]; 21: p.25-32. Disponible en: [Systematic review of the effect of education on survival in Alzheimer's disease - PubMed \(nih.gov\)](#). DOI: [10.1017/S1041610208008053](#).
21. Kramer AF, Erickson KI, Colcombe SJ. Exercise, cognition, and the aging brain. J. Appl. Physiol. 2006 [citado feb 2021]; 101: p.1237–1242. Disponible en: [Exercise, cognition, and the aging brain - PubMed \(nih.gov\)](#). DOI: [10.1152/jappphysiol.00500.2006](#)
22. Díaz-Hung M.L, González Fraguela M.E. El estrés oxidativo en las enfermedades neurológicas: ¿causa o consecuencia? Neurolog Elsevier [revista en Internet] 2014 [citado feb 2021]; 29(8): p.541-542. Disponible en: [El estrés oxidativo en las enfermedades neurológicas: ¿causa o consecuencia? | Neurología \(elsevier.es\)](#).
23. De la Monte SM. Type 3 Diabetes is Sporadic Alzheimer's disease: Mini-Review. Eur Neuropsychopharmacol. 2014 [citado feb 2021]; 24(12): p.1954–1960. Disponible en: [Type 3 diabetes is sporadic Alzheimer's disease: mini-review - PubMed \(nih.gov\)](#). DOI: [10.1016/j.euroneuro.2014.06.008](#).
24. QiaoQiu W, Zhu H. Amylin and its analogs: a friend or foe for the treatment of Alzheimer's disease? Front Aging Neurosci. 2014 [citado feb 2021]; 6(186). Disponible en: [Amylin and its analogs: a friend or foe for the treatment of Alzheimer's disease? - PubMed \(nih.gov\)](#) DOI: [10.3389/fnagi.2014.00186](#).

25. Lutz TA, Meyer U. Amylin at the interface between metabolic and neurodegenerative disorders. *Neurosci frontal*. 2015 [citado mar 2021]; 9:216. Disponible en: [Amylin at the interface between metabolic and neurodegenerative disorders - PubMed \(nih.gov\)](#). DOI: [10.3389/fnins.2015.00216](#)
26. Despa F, DeCarli C. Amylin: what might be its role in Alzheimer's disease and how could this affect therapy? *Expert Rev Proteomics*. 2013 [citado mar 2021]; 10(5): p.403–405. Disponible en: [Amylin: what might be its role in Alzheimer's disease and how could this affect therapy? - PubMed \(nih.gov\)](#). DOI: [10.1586/14789450.2013.841549](#)
27. Hemachandra Reddy P, Flint Beal M. Amyloid beta, mitochondrial dysfunction and synaptic damage: implications for cognitive decline in aging and Alzheimer's disease. *Trends Mol Med*. 2008 [citado mar 2021]; 14(2): p.45-53. Disponible en: [Amyloid beta, mitochondrial dysfunction and synaptic damage: implications for cognitive decline in aging and Alzheimer's disease - PubMed \(nih.gov\)](#). DOI: [10.1016/j.molmed.2007.12.002](#)
28. Byun K, Yoo Y, Lee J et al. Advanced glycation end-products produced systemically and by macrophages: A common contributor to inflammation and degenerative diseases. *Pharmacol Ther*. 2017 [citado mar 2021]; 177: p.44-55. Disponible en: [Advanced glycation end-products produced systemically and by macrophages: A common contributor to inflammation and degenerative diseases - PubMed \(nih.gov\)](#). DOI: [10.1016/j.pharmthera.2017.02.030](#)
29. Xu X-Y, Deng C-Q, Wang J, et al. Plasma levels of soluble receptor for advanced glycation end products in Alzheimer's disease. *Int J Neurosci*. 2017 [citado mar 2021]; 127(5): p.454-458. Disponible en: [Plasma levels of soluble receptor for advanced glycation end products in Alzheimer's disease - PubMed \(nih.gov\)](#). DOI: [10.1080/00207454.2016.1193861](#)
30. Cátedra de Cultura Científica. Cuaderno de Cultura Científica. [Internet]. Bilbao: Cátedra de Cultura Científica; junio 2013- [citado mar 2021]. Disponible en: [El papel de la insulina en la enfermedad de Alzheimer — Cuaderno de Cultura Científica \(culturacientifica.com\)](#)

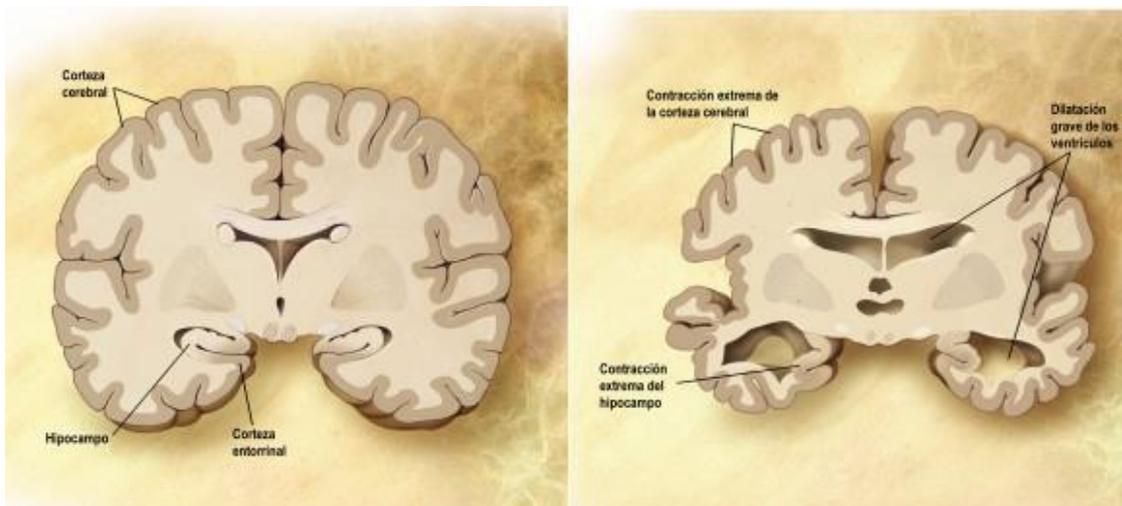
ANEXOS

Anexo I. Imagen de neuronas cerebrales en EA ¹³.



En la imagen se observa una representación de las neuronas cerebrales. En la parte izquierda las neuronas no tienen afectación de la enfermedad. En la parte derecha aparecen neuronas cerebrales afectadas, con placas seniles formadas por el β -péptido amiloide y ovillos neurofibrilares producidos por la hiperfosforilación de la proteína Tau.

Anexo II. Imagen de cerebro sano y con EA avanzada ³⁰.



En la imagen se observa un corte frontal del cerebro. La imagen izquierda representa un cerebro sano. La imagen derecha representa un cerebro con EA avanzada. En la parte afectada se observa cómo la corteza cerebral se encoge, produciendo daños en las áreas encargadas del pensamiento, la planificación y el recuerdo, especialmente el hipocampo, área de la corteza basada en la formación de los nuevos recuerdos. Además también se produce una dilatación de los ventrículos.

Anexo III. En esta imagen se observa la relación de la inflamación a nivel periférico entre DM y EA ¹².

