



FACULTAD DE FARMACIA
UNIVERSIDAD COMPLUTENSE

TRABAJO FIN DE GRADO

**TÍTULO: ¿Existe una relación entre la
Enfermedad de Alzheimer y la Diabetes?**

Autor: Julio Martínez Sarabia

Tutor: Pedro Gutiérrez Ríos

Convocatoria: Junio 2018.

Índice

Resumen.....	1
Abstract	2
Introducción	2
Objetivos	2
Material y métodos	3
Resultados y discusión	3
Enfermedad de Alzheimer.....	3
Epidemiología.....	3
Patología.....	4
Genética.	4
Manifestaciones clínicas.	5
Diabetes mellitus.....	6
Epidemiología.....	6
Fisiopatología	6
Evidencias de la relación	7
Epidemiología.....	7
Componente genético.....	8
Estudio del cerebro	8
Mecanismos bioquímicos.....	9
Medicamentos antidiabéticos y su efecto en la AD.....	13
Conclusión.....	17
Bibliografía	17

Resumen

En este trabajo se analizan los posibles puntos de unión entre la Enfermedad de Alzheimer (AD) y la Diabetes Mellitus tipo 2. Primero se buscan evidencias a nivel estadístico, donde efectivamente, hay mayor prevalencia de AD en aquellas personas que padecen diabetes. Lo segundo que expongo en este trabajo, son los resultados de los estudios del cerebro, donde una vez más se encuentran lo que parecen ser evidencias de una relación como es la presencia de péptido β amiloide y proteína tau hiperfosforilada. Pero la mayor evidencia que se puede encontrar entre ambas patologías es un origen común, por ello se analiza a nivel bioquímico los posibles puntos de unión en los que pueden confluir ambas patologías. Estos lazos comunes serían una hiperinsulinemia, un exceso especies

oxidantes, una exacerbación de las vías proinflamatorias y el papel de la testosterona baja. Para finalizar el trabajo se estudia cómo afectan algunos fármacos antidiabéticos a cerebros con AD y su posible abordaje terapéutico conjunto.

Palabras clave: Enfermedad de Alzheimer, Diabetes Mellitus tipo 2, Vinculo Alzheimer con Diabetes.

Abstract

In this paper is analysed the possible links between Alzheimer's Disease and Diabetes Mellitus type 2. First look for evidence at the statistical level, where indeed there is a higher prevalence of AD in people who suffer DM. The second that I discuss in this paper, are the results of brain's studies, once more its seen evidence of the relation, as the presence of amyloid β peptide and hyperphosphorylated tau proteina. But the most important evidence that can be found between both pathologies is a common origin, therefore is analysed at a biochemical level the possible attachment where can converge both pathologies. These biochemical commons bonds would be hyperinsulinemia, excess of oxidizing species, exacerbation of proinflammatory pathways and lower levels of testosterone. To finish the work is studied how some anti-diabetic drugs affects brain with AD and their possible therapeutic approach.

Key Word: Alzheimer Disease, Diabetes Mellitus type 2, Alzheimer's link with Diabetes.

Introducción

La población en los países desarrollados está cada vez está más envejecida, por lo que las enfermedades más típicas de la tercera edad están cada día más extendidas, como son la AD y la diabetes. La AD es una enfermedad de la que aún no conocemos como se origina y de la que no disponemos unos tratamientos lo suficientemente eficaces. Por lo que nuevos enfoques son necesarios si queremos lograr una curación o al menos una mejora en la calidad de vida en los enfermos con AD, entre ellos su relación con la diabetes, que es el que parece que muestra una mayor evidencia.

Objetivos

- Estudiar mediante una revisión bibliográfica si existe una relación entre la enfermedad de Alzheimer y la Diabetes Mellitus tipo 2.

- Plantear las evidencias (estadística, nexo a nivel genético...) y posibles mecanismos bioquímicos, que afirmarían la existencia de un vínculo entre la enfermedad de Alzheimer y la diabetes tipo 2.
- Evidenciar si existiría un posible abordaje terapéutico conjunto en el caso de que exista una relación.

Material y métodos

Para la realización de este trabajo se llevó a cabo revisión bibliográfica de distintos artículos científicos sobre la enfermedad de Alzheimer y la Diabetes Mellitus tipo 2, así sobre su posible vínculo. Se empleó para ello la base de datos bibliográfica Medline (PubMed) y el buscador Google Académico, restringiendo las búsquedas a los artículos publicados entre los años 2014-2018, junto con una fuente del 2008. También se consultaron distintas webs fuera de esas bases de datos, así como se recurrió al estudio de un manual de medicina. Una vez obtenida la información se procedió a ordenarla, analizarla y resumirla de forma que quedara lo más clara y explicativa posible.

Resultados y discusión

Enfermedad de Alzheimer

La enfermedad de Alzheimer (AD) es la causa de demencia más común. Se trata de un trastorno neurodegenerativo progresivo caracterizado por una pérdida gradual de memoria y de otras funciones superiores, que evoluciona durante años. [1] Destaca la acumulación en el tejido cerebral de placas de β amiloide ($A\beta$) y ovillos de proteínas tau hiperfosforiladas (NFT), además de una disfunción colinérgica. [2] La duración típica de AD es de 8 a 10 años, pero la evolución varía de 1 a 25. Algunos pacientes muestran un declive funcional continuo, mientras que en otros enfermos se mantienen sin empeorar durante largos periodos de tiempo. [2,3]

Epidemiología

Los factores de riesgo más importantes para AD son la edad avanzada, los antecedentes familiares y la carga genética. La prevalencia de AD aumenta en cada década llegando a alcanzar al 20-40% de la población mayor de 85 años. [2,3] Sin contar la edad, el principal factor de riesgo de AD es la apolipoproteína E4 (Apo E4). La portación de un alelo E4 aumenta el riesgo de AD dos o tres veces y la portación de ambos incrementa hasta 16 veces la posibilidad de desarrollar la patología. El sexo femenino es un factor de riesgo,

independientemente de la mayor longevidad de las mujeres. La capacidad para expresar correctamente un lenguaje de forma compleja al comienzo de la edad adulta se relaciona con un menor riesgo de desarrollo de AD. [2]

Patología.

En la AD típica, la degeneración más temprana y grave se suele encontrar en el lóbulo temporal medial (hipocampo). Posteriormente se extiende al resto del lóbulo temporal y parietal, finalmente alcanzando la corteza frontal. [3] La AD se caracteriza por la presencia de placas neuríticas extracelulares que contienen β amiloide, marañas neurofibrilares formados por filamentos tau hiperfosforilados a nivel intracelular y acumulación $A\beta$ en las paredes de los vasos sanguíneos de la corteza cerebral. Estas lesiones pueden acumularse en pequeñas cantidades durante el envejecimiento normal del encéfalo, pero en la AD dominan el cuadro. $A\beta$ es una proteína derivada de una proteína transmembrana más grande, la proteína precursora de amiloide (APP). La función de los péptidos $A\beta$ sigue sin conocerse, en cambio la APP tiene propiedades neurotrópicas y neuroprotectoras. [2,3] Las NFT se componen de fibrillas citoplásmicas neuronales, formadas por proteína tau fosforilada de manera anormal; aparecen como filamentos helicoidales al microscopio electrónico. El papel de Tau es unirse con los microtúbulos y estabilizarlos, mantiene el transporte axónico de organelos, glucoproteínas y neurotransmisores. Una vez hiperfosforilada, tau ya no puede unirse bien con los microtúbulos, lo que afecta a la función. [1,2] Por lo que la presencia de NFT genera una pérdida de la capacidad de transmitir mensajes nerviosos y finalmente un proceso neurodegenerativo. [3]

Genética.

Se ha observado dos genes causantes de AD temprana, son los de las presenilinas. El de la presenilina 1 (PS-1) codifica una proteína llamada S182, y el gen de la presenilina-2 (PS-2) que codifica una proteína llamada STM2. Las mutaciones en PS-1 son mucho más frecuentes que las de PS-2 y ambas se transmiten de forma dominante. Tanto S182 como STM2 son proteínas neuronales citoplásmicas con una amplia expresión en todo el sistema nervioso central. Los pacientes con mutaciones en estos genes tienen concentraciones plasmáticas altas de $A\beta$. Las mutaciones en PS-1 tienden a ocasionar AD a una edad más temprana (edad media de inicio, 45 años) y una evolución más corta de

progresión más rápida (duración media de seis a siete años) que la enfermedad causada por mutaciones en PS-2 (edad media de inicio 53 años; duración 11 años). [2]

El gen ApoE ubicado en el cromosoma 19 participa en la patogenia de la AD, tiene tres variantes alélicas: E2, E3 y E4. El alelo ApoE4 confiere un mayor riesgo de AD en la población general. Cerca de 24 a 30% de la población caucásica sin demencia tiene al menos un alelo E4 y alrededor de 2% es homocigótico E4/E4. Entre las personas con AD, 40 a 65% tiene al menos un alelo E4. Por otro lado, muchos pacientes con AD no tienen el alelo E4 y es factible que los portadores de E4 nunca padezcan la enfermedad. Por tanto, el alelo Apo E4 no es necesario ni suficiente para causar AD. Todavía se desconocen los mecanismos por los que Apo E4 confiere un riesgo o acelera el inicio de AD, pero E4 hace que la eliminación de amiloide sea menos eficiente y permite la producción de fragmentos tóxicos procedentes de la división de la molécula. Apo E4 participa en la formación de NFT y placas de A β . Hay evidencias que sugieren que el alelo E2 puede reducir el riesgo de AD. [2]

Manifestaciones clínicas.

Los cambios cognitivos en la AD tienden a seguir un patrón característico que comienza con la alteración de la memoria que evoluciona con la aparición de deficiencias en el lenguaje y visoespaciales. Sin embargo, cerca de un 20% de los pacientes con AD presentan síntomas no relacionados con la memoria, como puede ser la dificultad para encontrar las palabras, problemas de organización y orientación. En cambio, en otros pacientes las principales manifestaciones de AD son disfunción del procesamiento visual ascendente o una afasia de aprendizaje progresiva durante años antes de que haya afectaciones de la memoria y de otros dominios cognitivos. [2] El diagnóstico de esta enfermedad, se basa en la clínica, en los exámenes de memoria estandarizados, técnicas de imagen, en la concentración baja de A β en el líquido cefalorraquídeo (CFL), y en estudios postmortem. [2,3]

Al inicio de la AD típica, la pérdida de la memoria puede pasar inadvertida o adjudicarse a olvidos benignos del envejecimiento. En el paciente en el que la pérdida de memoria es notoria se procede a un examen de memoria estandarizado. Los resultados suelen encontrarse 1,5 desviación estándar por debajo de las pruebas de memoria, se aplica el término daño cognitivo leve (MCI). Este término resulta de utilidad ya que cerca del 50% de los pacientes con MCI evolucionará a AD en 4 años. [2] En las etapas intermedias de

la AD, el paciente no está en condiciones de trabajar se pierde y confunde con facilidad y necesita supervisión diaria. Las deficiencias visoespaciales empiezan a interferir al momento de vestirse, comer e incluso caminar. En etapas avanzadas la pérdida del criterio y del raciocinio es inevitable, las ideas delirantes son frecuentes, con temas comunes de robo o infidelidad. En las últimas etapas, los sujetos con AD se vuelven mudos y quedan confinados a la cama, precisando de ayuda para vestirse e ir al baño. Finalmente, la muerte se debe a desnutrición, infecciones secundarias, embolia pulmonar, cardiopatía o aspiración. [2]

Diabetes mellitus

La diabetes mellitus (DM) es un grupo de enfermedades caracterizadas por la presencia elevada y persistente de glucosa en sangre resultado de defectos en la capacidad del cuerpo para producir o usar insulina. [4]. Las dos categorías principales de la diabetes se llaman DM tipo 1 y 2. La DM tipo 1 es resultado de la deficiencia completa o casi total de insulina debido a un trastorno autoinmune donde se destruyen las células β pancreáticas, y la tipo 2 es un grupo heterogéneo de trastornos que se caracterizan por resistencia a la insulina, menor secreción de dicha hormona y una mayor producción de glucosa. [5]

Epidemiología.

La prevalencia mundial de la diabetes ha crecido de forma impresionante en los últimos 20 años. Superando hoy en día los 387 millones de afectados y las proyecciones actuales calculan que en 2035 tendremos 205 millones más de diabéticos. [6,7] En España alrededor de 5,4 millones de pacientes padecen diabetes de las cuales se estima que 2 millones de personas no lo saben [8]

Fisiopatología

La DM tipo 2 es la diabetes independiente de insulina. Se caracteriza por secreción alterada de insulina, resistencia a la insulina, producción hepática de glucosa excesiva y metabolismo anormal de grasa. La DM tipo 2 abarca un espectro de enfermedades con el fenotipo común de hiperglucemia en sangre y la resistencia a la insulina. [1,5,9]

En las etapas iniciales del trastorno, la tolerancia a la glucosa se mantiene normal a pesar de la resistencia a la insulina por que las células β del páncreas lo compensan mediante el incremento de la producción de la insulina. Conforme avanza la resistencia a la insulina

y la hiperinsulinemia compensatoria, los islotes son incapaces de mantener el estado hiperinsulinémico, es entonces cuando aparece la intolerancia a la glucosa, caracterizado por aumentos en la glucosa posprandial. Un descenso adicional en la secreción de insulina y un incremento en la producción hepática de glucosa conducen a la diabetes manifiesta con hiperglucemia en el ayuno. Al final llega el fallo de las células β . [5]

Aún no se conoce el mecanismo molecular preciso de la resistencia a la insulina en la DM tipo 2. Se cree que en la resistencia a la insulina el factor predominante lo constituyen los defectos posteriores al receptor en la fosforilación/desfosforilación regulada por insulina. La resistencia parece ocurrir a través de los factores genéticos y/o por un fallo en el reconocimiento de la hormona por el receptor, debido a un aumento en los niveles de ácidos grasos, glicerol y glucosa. [5]

La secreción de insulina y la sensibilidad a ésta se encuentran relacionadas, y conforme el individuo se hace más resistente a dicha hormona se incrementa su secreción. La incapacidad de compensar el problema mediante aumento de la secreción de insulina resulta, en trastorno de la tolerancia a la glucosa y en última instancia DM tipo 2. La razón del declive de la capacidad secretora de insulina en la DM tipo 2 no está clara, a pesar de que se supone que un segundo defecto genético (superpuesto a la resistencia a insulina) lleva al fracaso de las células beta. La masa de las células beta está disminuida en casi un 50% en individuos con DM tipo 2 de larga evolución. [5] Es decir primero hay un estado hiperinsulinemico para tratar de compensar, la resistencia de insulina, finalmente este estado compensatorio se ve sobrepasado. Y en algunos casos este exceso de actividad conduce una progresiva muerte de las células beta que conduce a un estado hipoinsulinemico.

En la DM tipo 2, la resistencia hepática a la insulina refleja la incapacidad de la hiperinsulinemia de suprimir la gluconeogénesis, lo que produce hiperglucemia en ayunas y disminución del almacenamiento de glucógeno en el hígado en el periodo posprandial, [5]

Evidencias de la relación

Epidemiología

Hay bastantes divergencias en el papel que se le otorga a la DM tipo 2 como factor de riesgo respecto al Alzheimer, aquí presentaremos las conclusiones a las que han llegado

distintos investigadores. Pero está bastante consensuado que la diabetes aumenta hasta tres veces el riesgo de desarrollar AD. [2]

Algunos estudios [10] afirman que la DM sería un factor de riesgo para AD, confiriéndoles a los diabéticos un riesgo relativo de 1,46 (95% CI: 1,20-1,77) según un modelo de efectos aleatorios y un riesgo relativo de 1,54 (95% CI: 1,40-1,70) en uno de efectos fijos, en relación con los sujetos no diabéticos para desarrollar AD. Los datos de varios estudios combinados reportan que, con relación a los no diabéticos, los sujetos diabéticos tienen un riesgo relativo de 2,49 (95% CI: 2,09-2,97) según un modelo de efectos aleatorios y un riesgo relativo de 2,48 (95% CI: 2,08-2,96) en uno de efectos fijos para el desarrollo de cualquier tipo de demencia en los pacientes con DM. [10]

Otro análisis [11], que deriva de los datos de 14 estudios en los que participaron 2.310.330 individuos donde había 102.174 casos de demencia, la diabetes fue asociada con un 60% de incremento de riesgo de demencia en ambos sexos. En las mujeres el riesgo relativo era 1,62 (95% CI: 1,45-1,80) y en los hombre el riesgo era 1,58 (95% CI:1,38-1,81), lo que nos indicaría que la diabetes está relacionada con la aparición de demencia, siendo ligeramente superior en mujeres pero siendo relevante en ambos sexos. [11]

Componente genético

A nivel genético la relación entre AD y Diabetes tipo 2 parece estar clara. Este vínculo parece estar influenciado significativamente por varios componentes del genoma. La presencia de ApoE4 es un factor de riesgo para la aparición de AD y también es un factor de riesgos para la aparición de DM tipo 2. La proteína ApoE tiene su función en el transporte de lípidos y metabolismo de las lipoproteínas. El deficiente transporte de colesterol ocasionado por la ApoE4 favorece la aparición de diabetes [10,12]. También como ya vimos anteriormente ApoE 4 regula diversas acciones neuronales importantes incluyendo la reparación neuronal, la sinaptogénesis y el desarrollo de los nervios. [2,12] Estudios clínicos recientes muestran que personas con ApoE ϵ 4 tienen menores niveles de la enzima encargada de la degradación de la insulina (IDE), cuyo sustrato es tanto la insulina como el péptido A β . En un estudio con animales , basado en la investigación con ratones que presentaban AD y resistencia a la insulina inducida por sacarosa, los niveles de ApoE4 se aumentan 2,5 veces, además se observó una acumulación de A β en los animales. [12]

Estudio del cerebro

Buscando evidencias del vínculo entre DM y AD, es interesante el estudio del cerebro una vez fallecido el paciente, ya que es la única forma totalmente fehaciente de corroborar que alguien ha padecido Alzheimer además del apoyo mediante imágenes y análisis. [2]

Los correlatos cerebrales del deterioro cognitivo en diabéticos han podido ser determinados mediante estudios de imágenes estructurales, funcionales y por análisis de metabolitos. A nivel global las imágenes han mostrado una disminución del volumen cerebral que viene dado por atrofia cortical y subcortical y un consecuente aumento del tamaño de los ventrículos cerebrales [10]. Se ha observado que la zona más deteriorada en estos enfermos era el lóbulo temporal medial, en particular el hipocampo, que como se ha dicho es la zona más afectada en AD. Estas deformaciones se suelen asociar con la memoria inmediata, aprendizaje, memoria verbal y velocidad de procesamiento de la información.

Otros investigadores asocian la disminución de la sensibilidad del cerebro por insulina con la reducción del lóbulo temporal lo que conllevaría una reducción de la fluidez verbal [1,10] Esto ha sido refrendado por estudios complementarios, donde usando imágenes obtenidas por resonancia magnética [1], los pacientes diabéticos mostraron una reducción en el volumen del hipocampo, y una aceleración del deterioro cognitivo en comparación con los individuos sanos. Hay estudios afirman que en el tejido cerebral de enfermos de DM tipo 2 han encontrado una concentración similar de NFT y placas extracelulares de A β , típicos de AD, así como también en el líquido cerebral espinal [13]

Mecanismos bioquímicos

Si hablamos de una asociación entre dos patologías como DM tipo 2 y AD, donde el origen bioquímico está muy presente, habrá que buscar una relación entre ambas a este nivel. La relación entre DM y el deterioro cognitivo se centra en torno a dos mecanismos patogénicos: el origen vascular y el origen no vascular, el cual se haya ligado al metabolismo del beta amiloide y la proteína tau. La DM es un factor de riesgo cardiovascular, como se vio en el apartado de epidemiología [11]. Se ha visto una clara relación entre la demencia vascular y la diabetes al tener estos pacientes mayor riesgo de sufrir infartos y microinfartos que los no diabéticos. Pero, además, en el enfermo diabético se observa una disminución del umbral a partir del cual el A β puede producir deterioro cognitivo. [10] A continuación se explican los puntos comunes entre ambas patologías.

A. Papel de la insulina.

La resistencia a la insulina en el cerebro funciona como en otras partes del organismo. En los cerebros de sujetos con AD, el déficit energético es debido tanto a la deficiencia de insulina como a la resistencia a la misma, que se manifiesta por niveles reducidos de unión al receptor de la insulina y disminución de la respuesta a la estimulación de insulina. [14] La resistencia a la insulina representa la característica principal que une DM tipo 2 y el riesgo de desarrollar AD. Si hablamos del cerebro, la hiperinsulinemia aguda puede producir efectos beneficiosos en la cognición, en cambio niveles persistentemente elevados de insulina pueden ejercer el efecto contrario, generando una influencia negativa en la memoria y otras funciones cognitivas. [15] Dado que en el encéfalo existen receptores de insulina, siendo especialmente numerosos en el hipocampo, esta región debería verse afectada de forma precoz en AD, como efectivamente ocurre. La insulina es capaz de atravesar la barrera hematoencefálica y se han observado múltiples mecanismos que relacionan la insulina con las cascadas fisiopatológicas de los depósitos de A β . Según un estudio [16] los enfermos de AD son más resistentes a la insulina que los sujetos sin demencia, los enfermos de AD además presentan un estado hiperinsulinémico junto con abundantes ovillos neurofibrilares. La resistencia a la insulina y la hiperinsulinemia (la insulina es un factor de crecimiento) causan engrosamiento de la pared arterial y cambios de permeabilidad que causaran isquemia en los tejidos, esto sería una evidencia de la conexión entre DM tipo 2 y AD. [16]

Parece que A β se ve favorecido por una serie de reacciones metabólicas en cadena que comienza activación del receptor de insulina IRS-2, que está implicado con la memoria y la fosforilación de AKT-1[1]. AKT-1 es una enzima de la familia de las serina-treonina-quinasa, que tiene un papel muy importante en el desarrollo del sistema nervioso, ya que es un modulador de la supervivencia neuronal [17]. La activación de IRS-2 en los cerebros de pacientes con Alzheimer se asocia con resistencia a IGF-1. La reducción IGF-1 y la resistencia periférica a la insulina conduce a la captación reducida de IGF-1 y de insulina en el cerebro, lo que resulta en la acumulación de A β . [16]

La resistencia a la insulina neuronal contribuye a una acumulación de A β ya que la enzima degradadora de insulina (IDE) también degrada A β . Los sustratos de IDE son tanto insulina como A β [12]. La acumulación del péptido β amiloide promueve la resistencia a IGF-1 y la resistencia a la insulina, por lo que se retroalimenta. [12,16] Para confirmar esta relación se han hecho estudio en ratas [1] a las que se les ha inducido DM tipo 2 por

medio de inyecciones de estreptomicina (STZ), estas ratas a la vez que desarrollaban la diabetes experimentaban cambios neuronales que relacionamos con AD, [12] como por ejemplo la pérdida de neuronas, aumento de los niveles $A\beta$, la hiperfosforilación de tau, disminución de IGF-1 y los receptores de insulina. En el modelo de STZ, la disminución de la señalización de insulina debido a la deficiencia de insulina puede dar lugar a regulación a la baja de los niveles de IDE, que conduce de manera similar al aumento de la acumulación de $A\beta$ y el riesgo de AD elevada. [12] Otras evidencias de la relación entre DM tipo 2 y AD por la vía de IDE, es que según [12] parciales mutaciones en IDE que conllevan una pérdida de actividad, que son capaces de inducir la DM tipo 2 y deteriorar la degradación de $A\beta$

Se acepta ampliamente que la patología AD es impulsada y empeora por la aparición de la resistencia a la insulina. La insulina según los informes podría regular la fosforilación de Tau en las células neuronales, que fue confirmado por las observaciones de NFT en ratones, que mostraban niveles anormales en el cerebro [14].

B. Daño oxidativo.

Hay que visualizar la situación de daño oxidativo como un desequilibrio entre los factores agresivos (especies oxidantes) y mecanismos de defensa (antioxidante) para mantener el estrés oxidativo y el daño celular a un nivel mínimo de condiciones fisiológicas. [18]

Los productos finales de glicación (AGEs) son un grupo heterogéneo de moléculas generadas por medio de reacciones no enzimáticas de glicación y de oxidación de proteínas, lípidos y ácidos nucleicos. [19,20] Los productos finales de oxidación de lípidos y proteínas, así como los productos finales de la glicación, se acumulan en los tejidos y órganos causando daños [21]. Los AGEs y el receptor para productos finales de glicación (RAGE) han sido identificados como factores que implican un aumento de NFT y que puede estar implicado en los efectos neurotóxicos de $A\beta$ en las neuronas y la microglía. Los RAGE son unos receptores de inmunoglobulinas cuya activación produce un aumento de las especies de oxígeno reactivo que generara una respuesta inflamatoria [7]. Además, RAGE regula la acumulación y transporte de $A\beta$ través de la barrera hematoencefálica. [12] También los AGEs al interactuar con los RAGE, aumentarán la síntesis del ion superóxido, que a su vez disminuirá la actividad de enzimas como la catalasa, cuyo papel es antioxidante, haciendo que los tejidos sean más vulnerables al estrés generado por las especies de oxígeno reactivo. [7]

Las especies reactivas de oxígeno (ROS) representan un mediador fisiopatológico central de la DM y están profundamente involucrados en el desarrollo y la progresión de las enfermedades neurodegenerativas. Las especies reactivas de oxígeno y las especies reactivas de nitrógeno (ROS / RNS) juegan un papel biológico en los sistemas vivos, que puede ser beneficioso o perjudicial. Debido a sus niveles elevados de ácidos grasos peroxidable, alta necesidad de oxígeno, y relativa escasez de los sistemas antioxidantes el cerebro es extremadamente sensible a ROS. [14] El reducido metabolismo de la glucosa que se produce tanto en DM tipo 2 y AD aumenta la producción de radicales libres tales como ROS. Los bajos niveles de ROS ejercen papeles fisiológicos beneficiosos en las respuestas celulares al estrés y en la activación de varias vías de señalización celular, tales como la señalización sináptica, donde ROS actúan como moléculas mensajeras. También se cree que unos niveles moderados de ROS mejoran la sensibilidad periférica a la insulina. El aumento de ROS se vincula con la aparición de alteraciones celulares relacionados con la edad, especialmente en DM y AD. [14] El daño oxidativo a lípidos y proteínas de la membrana neuronal afecta las actividades de las enzimas unidas a la membrana, canales de iones y receptores. [14] Una defectuosa señalización de insulina hace que en las neuronas se dé un estado de deficiencia energética y sean más vulnerables a la oxidación por parte de ROS. [22]

C. Inflamación

La presencia de inflamación tiene efectos muy perjudiciales en el tejido cerebral, facilitando los procesos que desembocan en demencia. [16] La respuesta a una lesión en el sistema nervioso periférico (SNP) y sistema nervioso central por la activación de la microglía y los astrocitos es una respuesta normal y beneficiosa. Sin embargo, una respuesta inflamatoria intensa puede promover la producción de citoquinas en exceso y el estrés oxidativo que conduce a la muerte celular. La neuroinflamación agrava la resistencia a la insulina a través de la inhibición de la señalización del receptor de insulina (IR) por la activación del receptor TNF- α (TNFR) [15]. La unión de la insulina a su receptor inicia la señalización intracelular de la insulina. Cuando esto ocurre se activan las citocinas y quimiocinas producidas por los macrófagos que pueden cruzar la barrera hematoencefálica y contribuir a la aparición de la inflamación del cerebro [20]. En este contexto aparecen mediadores inflamatorios (TNF α , IL6, IL-1 β) que fuera del cerebro se han relacionado típicamente con la DM tipo 2[12]. En el cerebro, estos mediadores se unen con los mediadores pro-inflamatorios liberados por microglía activada pudiendo

inducir inflamación en el sistema nervioso central que conduce a la neurodegeneración. La unión de estas citocinas a sus receptores localizados en las células neuronales induce la activación de quinasas tales como JNK y la proteína C, que fosforilan IRS-1 inhibiendo de este modo la fosforilación de tirosina, bloqueando así la acción de la insulina en las células neuronales. [1] Todos estos factores indican que, en la inflamación cerebral, la resistencia cerebral a la insulina juega un papel clave que afecta, entre otras funciones, la función cognitiva de la diabetes y los pacientes con EA. [1]

D. Testosterona

El agotamiento normal de la testosterona relacionado con la edad en los hombres, comúnmente conocida como andropausia, se traduce en una constelación de síntomas que reflejan la disfunción y la vulnerabilidad a la enfermedad en los tejidos sensibles a andrógenos incluyendo el cerebro, los músculos, los huesos y los tejidos adiposos. En los últimos años, la investigación de varios grupos, entre ellos [14] ha identificado la andropausia como un factor de riesgo significativo para la AD. Los hombres con bajos niveles de testosterona, ya sea en la sangre o en el cerebro tienen un mayor riesgo de desarrollar AD. Varios estudios sugieren un papel de la testosterona baja en la aparición de la resistencia a la insulina. [23,14] La terapia con testosterona utilizada para el tratamiento de la deficiencia de andrógenos reduce las características de DM tipo 2, incluyendo resistencia a la insulina, al tiempo que mejora el control glucémico. La evidencia indica que los hombres con un nivel bajo de testosterona son más propensos a desarrollar DM tipo 2. [14] Existe evidencia convincente de una relación significativa entre el alelo ApoE y los andrógenos. En los seres humanos, los niveles circulantes de testosterona son más bajos en los hombres con al menos un alelo ApoE4. Así, ApoE4 se asocia con niveles más bajos de testosterona y la atenuación de las acciones de andrógenos. Es decir, la testosterona baja está implicada en la relación entre diabetes tipo 2 y AD. [14] Esto estaría en concordancia, con el apartado de genética, que indicaba que el alelo ApoE4 predisponía para la aparición de DM tipo 2 y AD.

Medicamentos antidiabéticos y su efecto en la AD

A lo largo de la última década, se ha estado buscando si la relación entre AD y DM puede aplicarse a nivel terapéutico para obtener por medio de los fármacos antidiabéticos una protección para AD. Si hay una relación entre DM y AD, tendría sentido que hubiera también una conexión por medio del tratamiento. Se ha observado que medicamentos

comunes de DM tipo 2 tales como rosiglitazona y metformina pueden disminuir el deterioro cognitivo relacionado con los niveles de $A\beta$ niveles. [12]

Metformina

En un estudio preclínico [14] dirigido a estudiar los efectos que generaba a nivel bioquímico y cognitivos en cerebros con AD, la administración de metformina a animales diabéticos durante 18 semanas. Se observó que la metformina atenuaba el aumento de tau fosforilado y los niveles de $A\beta$ niveles en el hipocampo. A pesar de estos cambios, la metformina no atenuó las deficiencias de aprendizaje espacial y la memoria. Se observó que en ratas GK [14] (un modelo de ratas con diabetes) tratadas con metformina durante 4 semanas, se producía un aumento significativo en los niveles de glutatión. Estos resultados sugieren que la metformina protege contra los ROS asociados a diabetes lo que implica que la metformina podría ser un agente neuroprotector eficaz [14,16]. En estas ratas, la metformina atenuó significativamente la condición de resistentes a la insulina mediante la mejora de los parámetros metabólicos, disminución de los niveles de ROS periféricos y cerebrales, y mejoró el comportamiento. Sin embargo, dos estudios de casos y controles basados en población humana informaron de un mayor riesgo de AD en los usuarios diabéticos tratados con metformina, cuestionando así la efectiva protección papel de este fármaco. Es decir, algunas evidencias sustentan el carácter neuroprotector por parte de la metformina y en cambio otros estudios dudan sobre ello.

Sulfonilureas.

Un estudio con Glibenclamida redujo los niveles de proteína tau fosforilada a las ratas que se les administró. [14]. Además, la glibenclamida disminuyó la peroxidación de lípidos y la actividad de mieloperoxidasa, lo que se tradujo en un aumento de los niveles de glutatión y por tanto de la capacidad antioxidante. En otro estudio, la glicazida disminuyó el índice total de compuestos oxidantes y el aumento de las defensas antioxidante totales en el cerebro de ratas diabéticas, cambiando así el equilibrio oxidante/antioxidante hacia el estado antioxidante. [14]

Tiazolidinedionas.

Hay estudios que indican que la troglitazona impide tanto la activación de la microglía como la expresión de la IL-6 y TNF-alfa, factores inflamatorios que promueve la presencia de $A\beta$. La pioglitazona reduce modestamente los niveles de $A\beta$ en ratones,

como también la activación de la microglía. Otros estudios, han registrado importantes efectos neuroprotectores después de la administración de pioglitazona, basados principalmente en reducción de la activación glial, junto con una reducción de A β que se asociaba a una mejora cognitiva. [12,14,23] Con respecto a la rosiglitazona, se informó de una atenuación de la progresión de la resistencia a la insulina en el cerebro de ratones. La administración de rosiglitazona fomentó mejores capacidades de aprendizaje y memoria junto con una reducción en IDE y A β [14]. Los efectos beneficiosos sobre el aprendizaje y la memoria también se observaron en otro modelo de ratones con AD tratados con rosiglitazona, donde se disminuía el declive de la memoria junto con un aumento de la expresión del receptor de glucocorticoides en el hipocampo. La normalización de los niveles de los receptores de glucocorticoides por rosiglitazona puede contribuir al efecto beneficioso. Otro estudio sobre el mismo modelo animal al que se le administró rosiglitazona durante 4 meses, afirma que se redujeron los niveles de A β y agregados proteína tau fosforilada, así como los niveles de ROS. [14]

Insulina

En ratas diabéticas, la administración de insulina impidió el aumento de ROS y la mejora o la preservación de la función de las neuronas en condiciones adversas. Es decir, la insulina a nivel cerebral podría ser un factor neuroprotector. [14] Si la insulina en el cerebro mejora los procesos de memoria y posee propiedades neuroprotectoras, el aumento de las concentraciones de insulina del cerebro en pacientes con AD podría ser un enfoque prometedor para prevenir o retardar la progresión de esta enfermedad [16]. Con el fin de evitar los efectos secundarios asociados con la hipoglucemia periférica, la insulina intranasal (INI) se ha propuesto como un tratamiento seguro para trastornos neurodegenerativos, incluyendo AD. INI es capaz de pasar la barrera hematoencefálica para llegar al cerebro, INI alcanza el fluido cerebro espinal sin absorción significativa en la circulación y llega al cerebro de forma activa. Se ha utilizado INI en pacientes con AD donde se observó recuperación de la memoria, que se asoció con un descenso de los niveles A β y proteína tau. Los resultados de un ensayo clínico de terapia intranasal de insulina en enfermos de AD y en pacientes con deterioro cognitivo leve indican ralentización del deterioro cognitivo. Estudios en modelos animales son consistentes con las observaciones clínicas [12]. En comparación con controles de placebo, los pacientes tratados con INI mostraron mejor utilización de la glucosa. El tratamiento INI se asoció con efectos positivos sobre la función cognitiva. [14] Sin embargo, a pesar de que la

mayoría de los resultados sugieren un papel neuro protector del tratamiento con insulina, algunos informes destacan la toxicidad de insulina. De hecho, mientras que se atenuaba eficazmente la apoptosis neuronal en cultivos corticales de ratón, la insulina indujo paradójicamente necrosis neuronal. Por otro lado, debido a sus fuertes efectos sobre la captación de glucosa, la insulina podría promover una disminución drástica de los niveles de glucosa. [14]

Cyclo Z

Algunas publicaciones [24] indican que los niveles de zinc en plasma en pacientes con AD y DM tipo 2 está disminuida en comparación con los sanos. La causa sería IDE ya que esta enzima requiere zinc para su correcto funcionamiento. [24] Se ha propuesto que la homeostasis del zinc es un factor importante para la prevención y el tratamiento de la AD. Sin embargo, otros estudios indicaron que el zinc puede estimular la agregación de A β agravando los problemas de AD. Estos informes contradictorios fueron explicados por el hecho de que una dosis demasiado concentrada (1 mM) de zinc puede ser perjudicial para los pacientes con AD, el zinc a esta concentración podría reforzar la agregación de A β y dar como resultado un aumento en el número o el tamaño de las placas neuronales de A β . Mientras que el zinc menos concentrado (50 μ M) ejerce una protección contra los efectos tóxicos inducidos por A β . La deficiencia de zinc es principalmente causada por la absorción intestinal deteriorada de zinc y la absorción celular de zinc. El fármaco Cyclo-z tiene un efecto quelante sobre zinc y ayuda en el transporte de este elemento por medio de un mecanismo independiente al sistema de transporte de zinc normal. Se ha visto que, en la sangre, en presencia de zinc la albúmina tiene un efecto inhibitor más fuerte sobre A β . [24] La evidencia de que el zinc inhibe la génesis de la proteína A β apoyan la hipótesis de que Cyclo-Z puede ser utilizado como fármaco contra la AD ya que contiene altas cantidades de histidina para quelar zinc y así estimular la absorción intestinal de zinc. Para comprender el mecanismo por el cual Cyclo-Z afecta la sensibilidad a la insulina, [24], se probó los efectos de 10 mg de zinc con ratones con APP alterada y se midió las actividades de IDE. En este estudio se observó que la actividad de IDE en los tejidos cerebrales de estos ratones aumentó aproximadamente un 30% en comparación con ratones de control normal. Durante 5 semanas de tratamiento, hubo una disminución significativa en los niveles de A β (60%) en comparación con los controles. Por lo tanto, Cyclo-Z tiene un efecto positivo en los niveles de IDE en el cerebro para degradar las proteínas A β . Se estudió también el efecto de Cyclo-Z [24] en ratones a los

que se les había inducido diabetes, donde demostró ser muy eficaz en a la hora de controlar los niveles de glucosa en sangre. Los datos por tanto sugieren que la estimulación de la síntesis IDE mediado por el tratamiento con Cyclo-Z puede tener un efecto positivo en el tratamiento de AD y DM tipo 2.

Conclusión

Después de la búsqueda y el análisis de la bibliografía, desde mi punto de vista se puede establecer que existe una relación entre ambas patologías.

A nivel poblacional, existe un mayor porcentaje de personas con AD en las personas diabéticas que en las no diabéticas. También se ha encontrado una relación a nivel genético, los portadores del alelo ApoE4, tienen más probabilidades de desarrollar ambas enfermedades. Si nos centramos en el estudio cerebral de diabéticos, también podemos observar como aquellas personas con DM también muestran estructuras típicas de AD. Si nos centramos en el origen de las dos patologías, hay puntos de unión como puede ser el estado de resistencia a la insulina, un estado oxidativo excesivo, una exacerbación de las vías proinflamatorias y unos bajos niveles de testosterona.

Centrándonos en la posibilidad de una terapéutica conjunta, no está del todo claro que la administración de metformina pueda controlar en cierta medida el desarrollo de AD. La utilización de tiazolidinedionas y sulfonilureas, parece que sí que podría emplearse para un tratamiento conjunto, pero necesita más estudio. El empleo de insulina, por vía intranasal, podría ser un nuevo enfoque para la terapéutica de AD, pero una vez más habría que realizar más ensayos, ya que un aumento de la concentración de insulina en el cerebro tiene efectos positivos y negativos. El uso de cyclo Z podría ser un nuevo fármaco para ambas patologías, basado en una mejora del rendimiento de la IDE.

Bibliografía

1. Aparecida Marcelino de Nazaret. *Dement Neuropsychol* **2017** 11 (2): 105-113
Type 2 diabetes mellitus in the pathophysiology of Alzheimer's disease.
2. William W. Seeley; Bruce L. Miller. Capítulo 448: Enfermedad de Alzheimer y otras. *Harrison. Principios de Medicina Interna*. 19º Edición. En: E. Braunwald, S. L. Hauser, A. S. Fauci, D. L. Kasper, D. L. Longo, J. L. Jameson, J. Loscalzo. McGraw Hill. **2016**. Páginas 2598-2608.

3. Ana de Castro, Ana Martínez. *La enfermedad de Alzheimer: Bases Moleculares y aproximaciones terapéuticas*. Instituto de química médica CSIC. <http://www.aecientificos.es/empresas/aecientificos/intereshtml/alzheimer/alzheimer.htm> [Consultado 9/04/18]
4. American Diabetes Association. <http://www.diabetes.org> [Consultado 9/04/18]
5. Alvin C. Powers. *Capítulo 417: Diabetes mellitus: diagnóstico, clasificación y fisiopatología*. *Harrison. Principios de Medicina Interna*. 19ª Edición. En: E. Braunwald, S. L. Hauser, A. S. Fauci, D. L. Kasper, D. L. Longo, J. L. Jameson. McGraw Hill. **2016**. Páginas 2399-2407.
6. Fundación Diabetes. <http://www.fundaciondiabetes.org> [Consultado 9/04/18]
7. Omorogieva Ojo, Joanne Brooke. *Int. J. Environ. Res. Public Health* **2015**, 12, 8281-8294. Evaluating the Association between Diabetes, Cognitive Decline and Dementia.
8. Federación Española de diabetes. https://www.fedesp.es/bddocumentos/1/La-diabetes-en-espa%C3%B1a-infografia_def.pdf [Consultado 9/04/18]
9. Valeria La Marca, Elena Giancchetti, Alessandra Fierabracci. *International Journal of Molecular Sciences*, **2018** 19, 794. Type 1 Diabetes and Its Multifactorial Pathogenesis: The Putative Role of NK Cells.
10. Gonzalo Muñoz, Christina Degen, Johannes Schröder, Pablo Toro. *REV. MED. CLIN. CONDES* **2016**, 27(2) 266-270. Diabetes Mellitus and its association with mild cognitive impairment and Alzheimer's disease
11. Saion Chatterjee, Sanne A.E. Peters, Mark Woodward, Silvia Mejia Arango, G. David Batty, Nigel Beckett, Alexa Beiser, Amy R. Borenstein, Paul K. Crane, Mary Haan, Linda B. Hassing, Kathleen M. Hayden, Yutaka Kiyohara, Eric B. Larson, Chung-Yi Li, Toshiharu Ninomiya, Tomoyuki Ohara, Ruth Peters, Tom C. Russ, Sudha Seshadri, Bjørn H. Strand, Rod Walker, Weili Xu, and Rachel R. Huxley. *Diabetes Care* **2016**, 39:300–307. Type 2 Diabetes as a Risk Factor for Dementia in Women Compared With Men: A Pooled Analysis of 2.3 Million People Comprising More Than 100,000 Cases of Dementia.
12. Anusha Jayaraman, Christian J. Pike. *Curr Diab Rep.* **2014** 14(4): 476. Alzheimer's Disease and Type 2 Diabetes: Multiple Mechanisms Contribute to Interactions

13. Jeremy J. Pruzin, Peter T. Nelson MD, Erin L. Abner, Zoe Arvanitakis. *Neuropathology and Applied Neurobiology* **2018**. Relationship of Type 2 Diabetes to Human Brain Pathology
14. D. Allan Butterfield, Fabio Di Domenico, Eugenio Barone. *Biochim Biophys Acta*. **2014**; 1842(9): 1693–1706. Elevated Risk of Type 2 Diabetes for Development of Alzheimer Disease: a Key Role for Oxidative Stress in Brain.
15. Fernanda G. De Felice, Mychael V. Lourenco, Sergio T. Ferreira. *Alzheimer's & Dementia* 2014, 10 S26–S32. How does brain insulin resistance develop in Alzheimer's disease?
16. R.O. Domínguez, M.A. Pagano, E.R. Marschoff, S.E. González, M.G. Repetto, J.A. Serra. *Elsevier Neurología* **2014**;29(9):567—572. Alzheimer disease and cognitive impairment associated with Diabetes Mellitus type 2: Associations and a hypothesis
17. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/gene/207> [Consultado 9/04/18]
18. Nobuyuki Kimura. *Int. J. Mol. Sci.* **2016**, 17, 503. Diabetes Mellitus Induces Alzheimer's Disease Pathology: Histopathological Evidence from Animal Models.
19. <http://www.laboratoriolcn.com/contaminantes/glicacion-y-age/ale> [Consultado 9/04/18]
20. http://www.scielo.sa.cr/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1409-00152015000100019 [Consultado 9/04/18]
21. Suzanne M. de la Monte, Jack R. Wands. *Journal of Diabetes Science and Technology* **2008** Volume 2, Issue 6. Alzheimer's Disease Is Type 3 Diabetes Evidence Reviewed
22. Judith Miklossy, Patrick L. McGeer. *AGING* **2016**, Vol 8 No 4. Common mechanisms involved in Alzheimer's disease and type 2 diabetes: a key role of chronic bacterial infection and inflammation
23. Ming Tong, Cesar Dominguez, John Didsbury, Suzanne M de la Monte. *J Alzheimers Dis Parkinsonism* **2016**; 6(3). Targeting Alzheimer's Disease Neuro-Metabolic Dysfunction with a Small Molecule Nuclear Receptor Agonist (T3D-959) Reverses Disease Pathologies
24. Moon K. Song, David S. Bischoff, Albert M. Song, Koichi Uyemura, Dean T. Yamaguchi. *BBA Clinical* **7** **2017**, 41-54. Metabolic relationship between diabetes and Alzheimer's Disease affected by Cyclo(His-Pro) plus zinc treatment.