

# Diabetes mellitus y demencia

Virginia Altamirano

## RESUMEN

Diversos estudios han mostrado la existencia de una asociación epidemiológica entre la diabetes mellitus (DM) y la demencia. Aunque esta asociación es más evidente para la demencia vascular, también se la ha descrito entre DM y enfermedad de Alzheimer (EA).

A lo largo del trabajo evaluaremos las diferentes hipótesis que intentan explicar esta asociación, focalizando en los posibles mecanismos fisiopatológicos.

La DM supone un modelo de envejecimiento acelerado. Existen paralelismos entre la formación de productos avanzados de la glicación, la disfunción endotelial del envejecimiento y la DM que es un agente coadyuvante de patologías altamente incidentes en ancianos, como las enfermedades cardíacas y cerebrovasculares.

En el anciano se dan dos situaciones fisiopatológicas complementarias: disfunción de la célula B y resistencia a la insulina (RI).

La hiperglucemia aguda, la microangiopatía como consecuencia de la hiperglucemia crónica, la hipoglucemia y la resistencia a la insulina son mecanismos potencialmente implicados en la relación entre DM y deterioro cognitivo.

Respecto a la última, se ha propuesto el término de diabetes tipo 3 como la situación que se da cuando la hiperinsulinemia en respuesta a la resistencia a la insulina comporta una disminución de la insulina efectiva cerebral, conllevando una mala regulación de la enzima degradante de la insulina (EDI) y una acumulación de beta-amiloide.

Además, en las personas mayores suele añadirse que, con la edad, descienden los valores de EDI en el hipocampo.

Así pues, la EA podría estar condicionada, al menos en parte, por una resistencia cerebral a la insulina.

Es importante que los médicos responsables del control metabólico de los pacientes con DM conozcan su posible asociación con la demencia e incorporen la exploración de la cognición en las visitas de control de los pacientes con DM.

Versión web: <http://www.geriatriaclinica.com.ar>

## INTRODUCCIÓN

La diabetes mellitus tipo 2 (DM) y la demencia son dos situaciones muy prevalentes entre las personas mayores. El término diabetes tipo 3, se ha propuesto en los últimos años para intentar dar una visión integradora de los posibles mecanismos patogénicos comunes entre la DM y la enfermedad de Alzheimer (EA).

La hipótesis de una relación entre DM y el deterioro cognitivo lleva tiempo siendo estudiada. Las primeras revisiones datan de la década de los noventa, en las cuales se concluye que existe relación, si bien no establecían si constituía un factor de riesgo. La literatura no es consistente en entregar un veredicto con respecto al papel de la DM tipo 2 como factor de riesgo. Sin embargo, en uno de los estudios más importantes, el Rotterdam Study, en el seguimiento durante dos años de una cohorte de 5000 pacientes mayores de 55 años y sin demencia inicial encontró que los pacientes con

DM casi duplicaban el riesgo de tener demencia (riesgo relativo 1,9).

A grandes rasgos, se discute en torno a dos mecanismos patogénicos: el vascular y el no vascular, ligado al metabolismo del B-amiloide ( $\beta A$ ) y proteína tau.

Además es probable que la predisposición genética pueda contribuir al aumento de riesgo de demencia en los pacientes con DM. El alelo APOE $\epsilon 4$  es el factor genético más examinado.

Se considera que el impacto de la DM sobre la demencia es mayor cuando la diabetes se diagnostica a edades más tempranas, y se atenúa dicho impacto progresivamente en los grupos de mayor edad.

Así pues, el mensaje desde los estudios epidemiológicos es que sí parece existir una asociación entre DM y demencia, la cual es importante conocer para poder realizar prevención en la medida de lo posible y ofrecer un tratamiento oportuno.

## DIABETES MELLITUS EN EL ENVEJECIMIENTO

En el año 1990 la Organización Mundial de la Salud (OMS) estableció que la población anciana es aquella compuesta por personas mayores de 65 años de edad,

pero en la actualidad se tiende a denominar geronte a la población que supera la edad de expectativa de vida para un determinado país.

La DM en el anciano constituye un capítulo diferencial dentro del estudio de la enfermedad, ya que es muy frecuente su presencia en la práctica geriátrica y conlleva una mayor probabilidad de muerte prematura en comparación con individuos de la misma edad sin esta enfermedad.

La DM es una enfermedad cuya prevalencia está directamente relacionada con la edad, siendo más frecuente en los ancianos.

La DM supone un modelo de envejecimiento acelerado. Existen paralelismos entre la formación de productos avanzados de la glicación, la disfunción endotelial del envejecimiento y la DM que es un agente coadyuvante de patologías altamente incidentes en ancianos, como las enfermedades cardíacas y cerebrovasculares. La *International Diabetes Federation* (IDF) calcula que, para el año 2025, sobre 830 millones de habitantes mayores de 65 años en el mundo, habrá 333 millones de diabéticos, de los cuales el 90% será de tipo 2 (DM2). Actualmente el porcentaje en los países en desarrollo es del 42% entre los mayores de 65 años y se estima que en 2025 este número se incrementará a un 75%.

Bajo estas circunstancias, debemos prepararnos para un notable incremento de la DM senil, y en ese caso será el médico de atención primaria quien deberá satisfacer esa incrementada necesidad.

Según estadísticas de los Estados Unidos, la DM es la quinta enfermedad más frecuente en los ancianos, luego de la artrosis, hipertensión arterial, cataratas y enfermedades cardiovasculares.

En Estados Unidos, la prevalencia más alta de DM se encuentra en el grupo de edades de 60 a 74 años con 18-20%; la sexta y séptima década de la vida tienen una prevalencia del 10% y los mayores de 80 años, hasta el 40%. En un estudio realizado entre 1988-1994, en el ámbito del NANES III, un 20% de los adultos mayores de 65 años tenían DM2 y más del 70% de los DM2 eran mayores de 65 años.

Sin embargo, cabe aclarar, que hay estudios, como el *Canadian Study of Health and Aging*, donde se analizó una cohorte de más de 9000 habitantes y se concluyó que la DM es común en los ancianos, pero su incidencia declina con la edad, con cifras de 9,5 entre 65-74 años; 7,9 para aquellos entre 75-84 años y 4,1 para los mayores de 85 años. No obstante, la DM se asoció con mayor mortalidad (RR=1,87) y mayor tasa de internación (RR=1,58).

En nuestro país, en un trabajo realizado en Mendoza entre 1995 y 1996, la DM ocupó el tercer lugar como causa de muerte, luego de la insuficiencia cardíaca y del infarto agudo de miocardio. Los grupos etarios más afectados eran los de 60-64 años y 75-79 años, y las complicaciones que los llevaron a la muerte fueron

neuropatías (20%), arteriopatías periféricas (14%) y la DM con manifestaciones específicas (60%).

## CONSECUENCIAS DE LA FISIOPATOLOGÍA DE LA DIABETES MELLITUS Y EL ENVEJECIMIENTO

En el anciano se dan dos situaciones fisiopatológicas complementarias: disfunción de la célula B y resistencia a la insulina (RI). Esta situación es similar en las etapas medias de la vida, aunque con diferencias cualitativas y cuantitativas. Hay secreción inadecuada de insulina en relación a necesidades agudas, con aumento del peso pancreático por infiltración fibrosa y resistencia periférica a la acción de la insulina con disminución de los receptores para la insulina, también alteración en el posreceptor, con irregularidades en la actividad tiro-sin-quinasa. La disfunción predominante en la DM senil es, según Samos y Roos, la deficiencia de insulina (DI), aunque en pacientes obesos existen ambas, DI y RI. Masoro, en cambio, concluye que la RI es el factor principal. De todas formas, ambas situaciones se dan en el anciano diabético. También hay una disminución de la actividad mitocondrial y parece ser parte del proceso del envejecimiento, causando mayor RI.

En el Simposio de Insulinorresistencia, en el XIV Congreso Argentino de Diabetes Mellitus, Erol Cerasi, de Israel, afirmó que la alteración secretoria de la célula B es una precondition ineludible para la aparición de DM2 y que puede deberse a una falla intrínseca (genética) o bien a factores metabólicos por falla adquirida (glucotoxicidad inducida por glucemias mínimamente elevadas).

Una de las consecuencias fisiopatológicas más importantes de la hiperglucemia en el diabético es el aumento de la interacción de la glucosa con las proteínas por un proceso caracterizado por varias etapas y que ocurre sin la participación de enzimas, denominado "glicación no enzimática".

La glicación no enzimática se ha podido demostrar en prácticamente todas las proteínas ensayadas.

Se ha reconocido el rol de las reacciones de Maillard y de los procesos en los que participan radicales libres (glicooxidación) no solo en el desarrollo de las complicaciones secundarias de la diabetes mellitus (DM) sino también en los mecanismos de envejecimiento de los seres vivos.

El proceso de glicación de las proteínas es complejo y se realiza en dos etapas. La primera, o de iniciación, es de características reversibles mientras que la segunda es irreversible.

## GLICACIÓN REVERSIBLE

La reacción de glicación no enzimática se inicia por la reacción entre el grupo carbonilo de los azúcares reductores y el grupo amino terminal y/o los grupos e-amino

no de los residuos lisina y guanidinio de la arginina de una proteína y también con grupos amino de fosfolípidos de lipoproteínas o de bases de los ácidos nucleicos. Esta condensación bimolecular constituye un mecanismo por el cual la proteína o el ácido nucleico sufre una modificación posribosomal sin la participación de actividad enzimática, lo que da el nombre a la reacción.

La distribución asimétrica característica de los electrones en los grupos aldehído o carbonilo de aldosas o cetosas le dan capacidad de ataque nucleofílico al grupo amino libre que posee un nitrógeno de alta disponibilidad electrónica. Por la pérdida de una molécula de agua se forma una aldimina lábil o base de Schiff (**Figura 1**). Esta aldimina intermedia sufre una transformación a cetoamina estable (1-amino-1-desoxi-D-cetosa) por un reordenamiento molecular de Amadori. Estas cetoaminas se conocen en forma genérica como compuestos de Amadori (CA) o fructosaminas.

Las reacciones descritas son reversibles y el equilibrio que se establece en cuatro semanas aproximadamente está desplazado hacia la formación de las fructosaminas. El grupo amino de la proteína debe estar en su forma desprotonada ( $-\text{NH}_2$ ) y no en la protonada ( $-\text{NH}_3^+$ ) para formar la base de Schiff, y esto depende de su pKa a pH fisiológico. También los azúcares tienen diferente capacidad glicante frente a un grupo amino, dependiendo de que sean aldosas o cetosas, y de la proporción presente en ellas entre las formas moleculares abierta o en anillo.

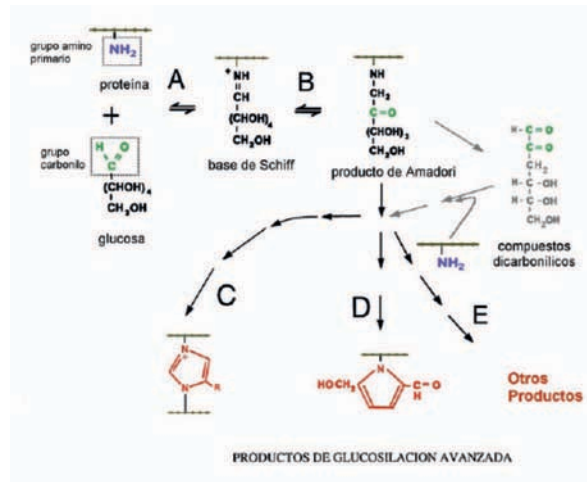
La velocidad con que la glucosa forma bases de Schiff es la más baja entre las de los azúcares hallados en las células o líquidos extracelulares. Ello se debe a la muy baja proporción de glucosa en forma de aldehído libre (0,002% de forma molecular abierta).

Mientras que la glicación extracelular es glucosa dependiente, en la intracelular puede adquirir mucha importancia la presencia de otros azúcares.

El otro mecanismo probable para la formación de CA es el propuesto por Wolff por medio de su hipótesis de la glicación autooxidativa. El proceso se iniciaría por la autooxidación de aldosas o cetosas a cetoaldehídos muy reactivos, mediante reacciones catalizadas por metales de transición y generando a su vez radicales libres del oxígeno (ROL) como el anión superóxido, radicales hidroxilo y peróxido de hidrógeno. Los cetoaldehídos formados se unirían en forma covalente a las proteínas, contribuyendo a su glicación. Por otra parte, los ROL podrían producir daño oxidativo asociado.

## GLICACIÓN IRREVERSIBLE

La etapa siguiente del proceso de glicación es la glicación irreversible, o reacciones de Maillard, dividida a su vez en dos partes: las reacciones de propagación y las de finalización. La glicación irreversible comprende una serie de reacciones complejas que llevan a la for-



**Figura 1.** Productos de glicosilación avanzada.

mación de productos denominados productos de glicación avanzada o *advanced glycation endproducts* (AGE). Mientras las reacciones de la glicación no enzimática reversible ocurren por la fijación de grupos carbonilo de los hidratos de carbono a los grupos amino libres de las proteínas, la glicación irreversible es producida por una serie de reacciones irreversibles de deshidratación, condensación cíclica, entrecruzamiento intermolecular y oxidación, conocidas sólo parcialmente. El proceso transcurre con el desarrollo de un estrés glicooxidativo, en períodos que van desde semanas hasta años y tiene mayor relevancia en las proteínas de vida media larga. Se ha demostrado que la hiperglucemia sostenida lleva además a la producción, tanto por reacciones enzimáticas como no enzimáticas, de compuestos con grupos carbonilo en posiciones contiguas o adyacentes, como la 3-desoxiglucosona (3-DG), el glioxal y el metil glioxal con gran capacidad para reaccionar con los grupos amino de las proteínas. Cuando la velocidad de formación de estos compuestos sobrepasa los mecanismos de depuración fisiológica, se establece un estrés carbonílico. El estrés carbonílico se sumaría al glicooxidativo generando entre ambas las reacciones de Maillard con la producción de AGE.

Mientras que los AGE extracelulares se forman exclusivamente a partir de la glucosa y sus productos de autooxidación, los intracelulares son generados por glucosa, glucosa 6-fosfato, fructosa, gliceraldehído 3-fosfato, 3-DG, glioxal y metil glioxal. Una vez formados, los AGE persisten durante toda la vida de la proteína o el lípido al cual están unidos modificando sus propiedades funcionales. La síntesis de los AGE no presenta, a diferencia de la glicación reversible, una relación lineal con la concentración del hidrato de carbono sino que se aproxima a una cinética de segundo orden con respecto a la concentración de los grupos amino modificados por glicación; esto significa que pequeños incrementos en la concentración de glucosa del medio pueden aumentar mucho la acumulación de AGE de un tejido.

Existe una gran variedad de AGE originados por las diferentes posibilidades de interrelación y reacción de los CA. Derivados de estructura pirrólica, producidos por reacciones de glicooxidación, derivados del glioxal y metil glioxal, AGE-péptidos y AGE de vida media corta.

Resumiendo, las reacciones de Maillard, con formación de productos de glicooxidación, producen cambios más profundos en la estructura proteica que la glicación reversible, permanentes y que afectan proteínas principalmente de vida media prolongada, tanto intracelular como extracelular, alterando así sus propiedades fisicoquímicas y su actividad biológica.

Como los AGE son modificaciones irreversibles de las macromoléculas, su concentración no disminuye al corregir la hiperglucemia como ocurre con las aldíminas y fructosaminas. Esto liga a los AGE con el desarrollo de complicaciones secundarias de la DM y recibe el nombre de memoria hiperglucémica. Dicha memoria explica la progresión y persistencia de las alteraciones de órganos y tejidos inducidas por la hiperglucemia, durante períodos subsiguientes de homeostasis normal.

Con respecto a los efectos de la glicación no enzimática sobre la mielina, la reacción por un período prolongado de tiempo *in vivo* o *in vitro* entre la mielina de los nervios periféricos y la glucosa lleva a la acumulación irreversible de AGE en la proteína. Estos son reconocidos por macrófagos tisulares por medio de un receptor específico, lo que podría explicar, en parte, la desmielinización de los nervios periféricos en la diabetes y el envejecimiento.

Algunos de los receptores para AGE se asocian con actividad de tirosina quinasa; sin embargo, otros carecen de ella y podría ser que la transducción de la señal producida por fijación de AGE fuera un aumento de la producción de ROS con un implícito incremento del estrés oxidativo local.

Según David Owens, las fluctuaciones de la glucemia comprometen mecanismos antioxidantes, lo que conlleva:

- Oxidación excesiva de LDL.
- Deterioro de la función vascular.
- Disminución de la vasodilatación dependiente del óxido nítrico.
- Proliferación de células de músculo liso en paredes arteriales.
- Estado de hipercoagulabilidad secundario a la hiperglucemia que compromete aún más el flujo sanguíneo.
- Disfunción endotelial acentuada incluso por expresión de moléculas de alta adhesión en la superficie vascular.
- Aumento de la susceptibilidad de los vasos a la lesión ateromatosa.
- Efecto tóxico desde el comienzo de la hiperglucemia posprandial e hiperlipemia posprandial.

Meneilly y colaboradores ratifican que el envejecimiento normal se caracteriza por una reducción en la secreción promedio e integrada de insulina de la tasa de producción insulínica basal y pulsátil, y de la masa de secreción pulsátil rápida de insulina; y que en los diabéticos ancianos, estos parámetros se ven aún más alterados.

Por lo tanto, el envejecimiento, proceso fisiológico, supone alteraciones importantes en la estructura y la función de las células endoteliales que crearán un entorno propicio para el inicio o la progresión de enfermedades vasculares. Sobre este terreno actuarán los principales mecanismos fisiopatológicos propios de la DM, entre los que cabe destacar la glicosilación no enzimática de proteínas, la vía de los radicales libres, la vía del sorbitol y el mioinositol y la vía de la PCK. Es decir la DM y el envejecimiento asocian factores que conducen a la disfunción endotelial: si todo el daño ya está hecho como consecuencia del envejecimiento, la presencia de DM no añadirá nada. Si, a la inversa, los mecanismos de defensa están agotados por la senescencia, la agresión que supone la DM producirá un cuantioso daño vascular.

## FISIOPATOLOGÍA EN LA ENFERMEDAD DE ALZHEIMER

Aunque la fisiopatología de la enfermedad de Alzheimer (EA) sigue sin conocerse en su totalidad, en las últimas décadas los estudios moleculares han revelado diversos mecanismos genéticamente determinados, que se han unido a las teorías oxidativas y tóxicas, para completar el actual espectro de lo que comprendemos y conocemos sobre la génesis de esta devastadora dolencia.

Como muchas otras enfermedades neurodegenerativas, la EA se considera el resultado de la formación de depósitos de agregados no solubles, plegamiento anómalo o agregación de proteínas. La EA se caracteriza por depósitos proteínicos en forma de beta amiloide ( $\beta$ A) y de ovillos neurofibrilares (ONF). Los primeros son agregados del péptido  $\beta$  que tiene entre 39 a 43 aminoácidos, y llega a ser de un tamaño entre 4 a 6 kDa, situándose en el espacio extracelular del neuropilo y en arteriolas meníngeas y corticales. Los segundos están formados por filamentos pareados helicoidalmente (FPH) de un polímero hiperfosforilado de la proteína asociada a los microtúbulos (MAP, en sus siglas en inglés) tau. Ambos tipos de agregados van a producir efectos tóxicos por alterar el funcionamiento neuronal y destruir progresivamente el tejido nervioso.

Se ha sugerido que diversos mecanismos juegan un papel predominante en el origen de la EA, desde los estudios de Goedert sobre la hiperfosforilación de la proteína tau (Goedert, 1992), pasando por la hiperproducción y acúmulo de amiloide (Checler, 1994), la apoptosis (Smale, 1995), la inflamación (Breinert, 1996), las alteraciones en la homeostasis del calcio (Holscher,

1998), la recurrente influencia de factores vasculares (Pasquier, 1998), diversos factores tóxicos (McKee, 1998), el estrés oxidativo (Raina, 1999), la influencia de determinados metales (Takemoto, 2010), o distintos factores de predisposición favorecidos por la edad avanzada (Moro, 2010).

La hipótesis de la cascada amiloide sugiere que la producción y acúmulo de  $\beta$ A en el cerebro es el evento primario que lleva a la formación de filamentos helicoidales pareados, de filamentos rectos y posteriormente de ONF (Hardy, 1992, 1998)

Aunque la patogenia de la EA parece unir ambas lesiones, lo cierto es que cualquiera de ellas puede ocurrir en cerebros normales o en otras enfermedades neurodegenerativas en ausencia de la otra.

De forma más detallada, el efecto tóxico del amiloide parece debido a su unión con receptores celulares específicos tipo basurero o *scavengers* y con receptores de productos terminales de la glicosilación. Dado que estos receptores se encargan de digerir proteínas extracelulares alteradas, su unión al amiloide produciría formación de radicales libres y muerte celular por apoptosis (Yamazaki, 1996). Además, la unión de  $\beta$ A a las células de la microglía libera y forma igualmente radicales libres y productos citotóxicos que atraen y activan nuevas células de glía, implicando a las células de la serie blanca en procesos inflamatorios y amplificando el daño celular local. Por su parte, la hiperfosforilación de tau recoloca la proteína desde los axones al compartimento dentrítico, dificulta su unión a los microtúbulos y altera el transporte axonal y la estructura del citoesqueleto. Además se induce la síntesis de COX2 y prostaglandinas, iniciando la cascada del complemento, aumentando el proceso inflamatorio.

## DIABETES MELLITUS Y ENFERMEDAD DE ALZHEIMER, ASOCIACIÓN DE MECANISMOS PATOGENÉTICOS

Diversos estudios han mostrado la existencia de una asociación epidemiológica entre la diabetes mellitus (DM) y la demencia. Aunque esta asociación es más evidente para la demencia vascular, también se ha descrito entre DM y enfermedad de Alzheimer (EA).

La hiperglucemia aguda, la microangiopatía como consecuencia de la hiperglucemia crónica, la hipoglucemia y la resistencia a la insulina son mecanismos potencialmente implicados en la relación entre diabetes y deterioro cognitivo. Respecto a la última, se ha propuesto el término de diabetes 3 como la situación que se da cuando la hiperinsulinemia en respuesta a la resistencia a la insulina comporta una disminución de la insulina efectiva cerebral, conllevando una mala regulación de la enzima degradante de la insulina y una acumulación de  $\beta$ A. Así pues, la EA podría estar condicionada, al menos en parte, por una resistencia cerebral a la insulina.

Está bien establecida la relación entre la existencia de retinopatía diabética y deterioro cognitivo, aspecto que iría a favor de la existencia de microangiopatía cerebral. No hay que olvidar que los pequeños vasos retinianos y cerebrales comparten origen embriológico, tamaño, estructura y una barrera específica que los separa del parénquima (hematorretiniana y hematoencefálica). La hiperglucemia crónica puede, además, aumentar el estrés oxidativo, la disfunción mitocondrial y la acción de los AGE. Así, las personas con DM pueden tener un mayor riesgo de EA debido a la producción de AGE y a la consecuente unión de estos con su receptor, situación que puede producir daño neuronal. Se está considerando como un posible factor de riesgo la hiperinsulinemia y la resistencia a la insulina, que pueden provocar apoptosis neuronal y favorecer la formación de los depósitos extracelulares de beta-amiloide, que forma fibrillas y se agrega constituyendo las placas neuríticas. El beta-amiloide se produce por la degradación de la proteína precursora amiloide, y en la EA hay un déficit de su aclaramiento. El exceso de beta-amiloide puede ser eliminado a través de la proteína relacionada con el receptor de lipoproteína-1 (que disminuye si hay resistencia a la insulina), o bien por un proceso de degradación en el que interviene la enzima degradante de la insulina (EDI). En condiciones normales, los valores de insulina cerebral se correlacionan con las concentraciones periféricas. La hiperinsulinemia periférica crónica comporta una disminución del transporte de insulina a través de la barrera hematoencefálica. En el cerebro, las regiones afectadas por la EA son especialmente ricas en receptores de insulina. Se ha descrito una mayor atrofia cerebral en los pacientes con diabetes, e incluso alteraciones en la microestructura del hipocampo correlacionadas con los valores de glucemia. Esto es muy importante porque en el cerebro, la insulina, además de modular conjuntamente con la leptina el ciclo apetito-saciedad, favorece el aprendizaje y la memoria a largo plazo. Así la insulina al unirse a un receptor en la sinapsis, inicia el mecanismo necesario para que las células nerviosas sobrevivan y se formen los recuerdos. Si existe una situación de resistencia a la insulina, el resultado comportará que sean necesarias unas mayores cantidades de esta para poder consolidar la memoria. La insulina también estimula la expresión de la acetilcolintransferasa responsable de la síntesis de acetilcolina y reduce la fosforilación de las proteínas tau. La insulina activa la EDI, y cuando existan valores bajos de insulina efectiva puede haber una activación menor de la EDI y, consecuentemente, una mayor acumulación de beta-amiloide. Además, en las personas mayores suele añadirse que, con la edad, descienden los valores de EDI en el hipocampo.

Así, se definiría una posible diabetes 3 como la situación que se da cuando la hiperinsulinemia en respues-

ta a la resistencia a la insulina comporta una disminución de la insulina cerebral y una mala regulación de la EDI, y se acumula beta-amiloide, entre otros mecanismos, por el descenso de su degradación por la EDI. Sin embargo, y a pesar de estos conocimientos que relacionan resistencia a la insulina y deterioro cognitivo, no se ha logrado una clara mejoría del mismo en los estudios actuales que exploran el beneficio de fármacos que mejoren la resistencia a la insulina.

Entonces, resumiendo, tenemos dos mecanismos patogénicos:

1. El origen vascular, que hace alusión a la conocida condición de la DM como factor de riesgo vascular, aumentando la incidencia de infartos y microinfartos. Esto, por supuesto, subyace como causa en la demencia vascular, pero además disminuye el umbral de acumulación necesario de  $\beta$ A para producir deterioro cognitivo. Además por esta vía aumenta también la enfermedad de sustancia blanca o leucoaraiosis.
2. En cuanto al origen no vascular, se han determinado múltiples mecanismos que relacionan a la insulina con la cascada fisiopatológica del depósito del  $\beta$ A:
  - a. Mecanismos relacionados con la enzima degradadora de insulina (IDE), que estaría relacionada con la eliminación de  $\beta$ A, por lo que un aumento de insulina disminuiría su *clearance*.
  - b. Se ha propuesto que el aumento periférico de insulina produciría una regulación hacia abajo del paso de insulina por la barrera hematoencefálica. Al haber un menor nivel de insulina en el cerebro, disminuirían conjuntamente los niveles de IDE, lo que determinaría una reducción en el aclaramiento del péptido Ab (es una molécula con una fuerte tendencia a agregarse y acumularse en el cerebro de los pacientes con EA para formar las placas neuríticas).
  - c. La insulina podría aumentar la fosforilación de la proteína tau.
  - d. La relación con los productos de glicosilación avanzada, los cuales se encuentran aumentados en los sujetos diabéticos. Su aumento se traduce en una regulación hacia arriba de su receptor (RAGE), el cual también se ve aumentado en la EA.
  - e. Por último, se ha propuesto un mecanismo en base a proteínas relacionadas con las lipoproteínas (LRP), una familia de receptores de lipoproteínas. El LRP-1 es responsable de mediar el transporte de AB fuera del cerebro y de su aclaramiento del plasma. Este receptor se encuentra disminuido en sujetos con DM tipo 2, por lo que se podría traducir en un aumento del AB cerebral debido a un déficit en su eliminación.

Además existiría también un componente genético de riesgo. *The Honolulu-Asia Aging Study* concluye que existe una relación mucho más estrecha entre DM y EA si es que el sujeto presenta el alelo APOE $\epsilon$ 4. Se plantea que portadores de este alelo tendrían menor capacidad de reparación neuronal y actividad antioxidante. Además, favorecería la estabilidad de las placas de AB y podría potenciar otros mecanismos patogénicos como el de los AGE.

Finalmente, se ha descrito también un mecanismo de daño cerebral oxidativo por parte de la DM. La hiperglucemia aumenta la producción de radicales libres y reduce el poder antioxidante, produciendo daños a los tejidos. El cerebro resulta especialmente sensible a este estrés oxidativo, dada su alta tasa metabólica. Esta condición se va empeorando debido a que determina una disfunción mitocondrial con una mayor producción de radicales libre. Como consecuencia se produce inflamación, defectos en la autofagia y últimamente apoptosis o necrosis neuronal.

## CONCLUSIONES

Para concluir podemos decir entonces que la DM es una enfermedad prevalente, relacionada directamente con la edad, siendo más frecuente en los ancianos.

La DM2 se podría considerar un modelo de envejecimiento prematuro, debido a que se producen cambios fisiopatológicos similares. Los puntos clave del envejecimiento natural son causados por la acumulación de células y tejidos dañados, como efecto secundario del proceso bioquímico esencial de la utilización de oxígeno para generar energía química a través de la fosforilación oxidativa. Hay múltiples genes dañados que regulan el proceso seguro de longevidad como la reparación del ADN.

Tanto la DM como la EA son prevalentes en los adultos mayores y si bien aún falta mucho por conocer, si parecería existir una asociación entre DM y EA.

Es importante que los médicos que realizamos atención primaria tomemos conciencia de ello. Porque cada vez aumenta más la expectativa de vida, y con ella la población anciana; y por ende, ancianos con diabetes y con deterioro cognitivo.

En el 2015 las cifras de personas con demencia en el mundo llegaron a los 47 millones y se espera que esa cifra se triplique para el 2050. Situación que hace aún más importante tener en cuenta todo lo que se expuso previamente.

Esto obliga, a la hora de atender a los pacientes con historia de diabetes de larga data o mal control de la misma, a considerar la evaluación cognitiva, la realización de un examen neuropsiquiátrico, incluyendo un *test* neuropsicológico y a desarrollar estrategias terapéuticas y medidas preventivas para cada paciente en particular.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Formiga F, et al. Demencia y diabetes: ¿relación casual o causal? *Med Clin (Barc)*. 2014. <http://dx.doi.org/10.1016/j.medcli.2014.01.026>.
2. Gualdron A. Insulina y Enfermedad de Alzheimer: Una Diabetes tipo 3? *Rev. Fac Med Univ. Nac Colomb* 2007 Vol. 55 No1.
3. Leal M, et al. Proteólisis Cerebral del péptido amiloide B: Relevancia de la enzima degradadora de insulina en la Enfermedad de Alzheimer. *Med Bs As* 2009;69:466-72.
4. Rubenstein LZ, et al. Tratado de geriatría para residentes. Sociedad Española de Geriátría y Gerontología. [www.segg.es](http://www.segg.es).
5. Maximino Ruiz. Diabetes Mellitus. Cuarta Edición. 2011.
6. Schilling MA. Unraveling Alzheimer's: Making Sense of the Relationship between Diabetes and Alzheimer's disease. *Journal of Alzheimer's disease*, vol. 51, no. 4, pp. 961-77, 2016
7. Muñoz G, et al. Diabetes Mellitus y su asociación con deterioro cognitivo y demencia. *Rev. Med Clin Condes* 2016, 27 (2) 266-70.
8. Rosales S, et al. Diabetes and Alzheimer Disease, Two Overlapping Pathologies with the Same Background: Oxidative Stress. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*. 2015, 985845. <http://dx.doi.org/10.1155/2015/985845>
9. Dominguez RO, et al. Enfermedad de Alzheimer y Deterioro Cognitivo asociado a la Diabetes Mellitus tipo 2: Relaciones e Hipótesis. *Sociedad Española de Neurología. Neurología*. 2014;29(9):567-72. <http://dx.doi.org/10.1016/j.nrl.2013.05.006>.