

Carmen Infante-García⁽¹⁾, Miguel Moya⁽²⁾ y Mónica García-Alloza^(1,3)

(1) Área de Fisiología. Facultad de Medicina. Universidad de Cádiz. Cádiz.

(2) Unidad Clínica de Neurología y Neurofisiología. Hospital Universitario Puerta del Mar. Cádiz.

(3) Instituto para la Investigación e Innovación Biomédica de Cádiz (INIBICA). Cádiz.



Enfermedad de Alzheimer y diabetes mellitus tipo 2

ENFERMEDAD DE ALZHEIMER

El aumento de la esperanza de vida está contribuyendo también al aumento de enfermedades relacionadas con la edad. Entre éstas, las demencias ocupan un lu-

gar importante debido a su prevalencia y, a su coste social y sanitario asociado (Arvanitakis et al., 2019). Demencia es un término general que incluye diferentes síntomas asociados al deterioro de la memoria y de otras habilidades del pensa-

miento, limitando la capacidad de la persona para realizar sus actividades diarias. Aunque hay muchos tipos de demencia, la enfermedad de Alzheimer (EA) es la causa más común. Supone aproximadamente el 60-70% de los casos, seguida de »

EN EL CEREBRO DEL PACIENTE DE ALZHEIMER SE ACUMULA UNA PROTEÍNA LLAMADA BETA-AMILOIDE, LA CUAL SE DEPOSITA FORMANDO PLACAS DE AMILOIDE O BIEN EN TORNO A LOS VASOS SANGUÍNEOS, EN FORMA DE ANGIOPATÍA AMILOIDE. TAMBIÉN SE FORMAN OVILOS NEUROFIBRILARES DE PROTEÍNA TAU EN EL INTERIOR DE LAS NEURONAS

» la demencia vascular (Alzheimer's Association, 2021). Como en otras demencias, los síntomas son progresivos y empeoran con el tiempo.

En el cerebro del paciente de Alzheimer se acumula una proteína llamada beta-amiloide, la cual se deposita formando placas de amiloide o bien en torno a los vasos sanguíneos, en forma de angiopatía amiloide. También se forman ovillos neurofibrilares de proteína tau en el interior de las neuronas. Estas alteraciones en conjunto contribuyen al daño neuronal y dañan la conexión entre neuronas. Así, la característica que mejor se correlaciona con el deterioro cognitivo y de la memoria es la pérdida de neuronas y sinapsis. Esta pérdida ocurre inicialmente en regiones cerebrales responsables de los procesos de aprendizaje y memoria hasta que, finalmente, todo el cerebro se ve afectado.

Los síntomas iniciales de la EA incluyen problemas de memoria a corto plazo, desorientación y pérdida de objetos. Los pacientes tienen dificultad para organizar y expresar sus pensamientos. Conforme la enfermedad avanza, los síntomas se hacen más severos y los pacientes pueden experimentar confusión, cambios de personalidad y de humor, y dificultades para llevar a cabo actividades de la vida cotidiana. Los pacientes con EA avanzada a menudo también presentan problemas para caminar, sentarse o tragar. Aunque la EA es una enfermedad terminal, la tasa de progresión varía mucho entre individuos (Alzheimer_Europe).

Existe un tipo de EA de origen genético, pero la gran mayoría de los casos son esporádicos, por lo que su causa es desconocida, y su principal factor de riesgo

es la edad. Cabe destacar que las características patológicas y clínicas del Alzheimer esporádico son las mismas que las de la EA familiar. Estudios recientes muestran cierto descenso de la incidencia de demencia atribuido a la mejora del nivel educativo y a la prevención de factores de riesgo cardiovascular, pero dado el progresivo envejecimiento de la sociedad, hoy en día se trata de un problema sanitario de primera magnitud.

Se ha estimado que en Europa 14.1 millones de personas viven con demencia, con un coste económico de 27.815 €/persona/año, dato próximo al valor de renta per cápita medio en Europa (31.333 €). En este punto también es importante tener en cuenta que el tiempo de asistencia informal de los cuidadores de personas con demencia va de las 0.9 a las 5 horas diarias y que el coste de este cuidado informal supone entre el 50 y el 90% del total del coste de la demencia. La alta dependencia de estos cuidados informales subraya la importancia de atender a los cuidadores, de modo que tengan suficiente apoyo, ya que su agotamiento aumenta la probabilidad de institucionalización de estos pacientes, lo que lleva en última instancia a un mayor aumento de los costes (Jonsson, 2022). A esto debe sumarse el hecho de que a día de hoy la EA no tiene tratamiento exitoso. Aunque contamos con diferentes alternativas terapéuticas que puedan modificar la evolución de la enfermedad, éstas están siendo aún evaluadas en ensayos clínicos. En Europa los tratamientos disponibles intentan mejorar la sintomatología relacionada con los problemas de memoria y comportamiento. Sin embargo, estas alternativas no previenen ni detienen la progresión de la enfermedad.

Estos tratamientos incluyen:

I) fármacos inhibidores de la colinacetiltransferasa (Donepezil, Rivastigmina y Galantamina) en casos de Alzheimer leve-moderado. Estos fármacos limitan la acción de la enzima colinacetiltransferasa, que degrada el neurotransmisor acetilcolina. Así, aumenta la acetilcolina disponible en el cerebro y reduce los síntomas relacionados con la memoria.

II) antagonistas del receptor NMDA (Memantina), aprobada para el tratamiento de síntomas en el Alzheimer moderado-severo. Bloquea los receptores NMDA, reduciendo la actividad anormal de algunas neuronas que puede dañar el cerebro (Alzheimer_Europe).

RELACIÓN Y POSIBLES EFECTOS DE LA DIABETES TIPO 2 EN LA ENFERMEDAD DE ALZHEIMER

Entre los intentos por esclarecer las causas y mecanismos implicados en la EA, diversos estudios en las últimas décadas han sugerido una posible relación entre la EA y los trastornos metabólicos, especialmente la diabetes mellitus tipo 2 (DM2). La diabetes mellitus ha alcanzado proporciones de epidemia en nuestros días y se estima que para 2030, 266 millones de personas padecerán diabetes (Wild et al., 2004). De todos los casos de diabetes, aproximadamente el 90% corresponden a DM2, en clara asociación con la edad. La DM2 se caracteriza por un estadio inicial de resistencia insulínica, en el que el organismo no puede utilizar la insulina eficientemente. Con el fin de compensar esta deficiencia, las células β -pancreáticas intentan restablecer los niveles normales »



» de glucemia produciendo más insulina hasta que se agotan y debuta la diabetes.

Así, diversos estudios de cohortes previos han mostrado que los pacientes con DM2 tienen hasta casi el doble de riesgo de padecer demencia. En este sentido, el estudio Rotterdam fue el primero en mostrar esta asociación en el año 2004, y estudios posteriores han mostrado resultados similares, como el estudio Rochester o el estudio Honolulu-Asia. Sin embargo, un trabajo reciente, utilizando estudios de asociación del genoma completo (genome-wide association study, GWAS) (Hardy et al., 2022) no parece encontrar evidencias de un solapamiento genético entre la EA y la DM2, sugiriendo que la asociación EA-DM2 podría ser errónea o que se confundan los efectos agudos de la diabetes, y los niveles elevados de glucosa, en la actividad cognitiva. También es posible que se trate de dos eventos independientes asociados a factores ambientales como estilos de vida sedentarios. Aún así, el hecho de que EA-DM2 no compartan origen genético, no descarta el posible efecto de la DM2 como factor de riesgo. Además, el aumento de la esperanza de vida contribuye a que patologías como la EA y la DM2, estrechamente relacionadas con la edad, también aumenten.

Estudios previos han mostrado que la hiperglucemia crónica y la resistencia insulínica en pacientes con diabetes se asocia, entre otros, con complicaciones vasculares que pueden llevar a alteraciones renales, de la retina, o de los nervios periféricos. El daño observado a nivel periférico también es evidente en el sistema nervioso central (Salas and De Strooper, 2019). Así, en los últimos años las complicaciones en el sistema nervioso central asociadas a la DM2 han recibido gran atención y aquí las demencias son especialmente relevantes. Diferentes estudios han proporcionado datos conductuales, metabólicos o bioquímicos en modelos de experimentación y pacientes, que han contribuido a caracterizar la posible relación entre la EA y la DM2. En este sentido, cabe destacar los siguientes hallazgos, entre otros:

- Aunque algunos estudios no han observado alteraciones cognitivas en pacientes con DM2, otros trabajos han mostrado que los pacientes con diabetes tienen un peor resultado en diferentes ámbitos cognitivos, incluyendo memoria, velocidad de procesamiento o función ejecutiva. »

- » • Se ha visto que una reducción del metabolismo cerebral, que puede observarse años antes del inicio de la demencia, se asocia con un aumento del riesgo de padecer Alzheimer y las regiones cerebrales afectadas son las mismas que las afectadas en pacientes con diabetes.
 - La DM2 se ha asociado a alteraciones de la microvasculatura cerebral y a un aumento del número de infartos cerebrales. También se ha observado una atrofia cerebral en pacientes con DM2, que afecta especialmente a regiones como la corteza y el hipocampo, relacionadas con el aprendizaje y la memoria y severamente afectadas en la EA.
 - Los receptores de insulina en el sistema nervioso central se localizan en regiones implicadas en los procesos de aprendizaje y memoria, como corteza e hipocampo, apoyando la implicación de la insulina en los procesos cognitivos.
 - Algunos estudios han mostrado que los niveles óptimos de insulina son neuroprotectores y favorecen la memoria y la plasticidad. Sin embargo, cuando los niveles son demasiado altos o bajos, la capacidad del cerebro para responder a la insulina se resiente, y desaparecen sus efectos positivos.
 - La progresión de la DM2 se correlaciona con el depósito de amilina pancreática, de modo similar a lo que ocurre con el beta-amiloide cerebral. Además, insulina, amilina y beta-amiloide se degradan a nivel periférico por acción de la enzima degradadora de insulina y la neprilisina. Teniendo esto en cuenta es posible que todos los sustratos compitan a este nivel, y se ha postulado que el desequilibrio de éstos pueda influir tanto en la patogénesis de la EA como de la DM2.
 - Parece que la unión de la insulina a sus receptores a nivel central puede alterar la regulación de la fosforilación de la proteína TAU, contribuyendo a la patología tipo Alzheimer.
 - La relación entre la señalización de insulina y la presencia de beta-amiloide cerebral es controvertida y algunos estudios no han encontrado efecto a este nivel. De modo general, no parece que la DM2 influya en la presencia de amiloide o tau cerebrales. Sin embargo, hay trabajos que sí han mostrado correlaciones entre la hiperglicemia e hiperinsulinemia propias de la DM2 con la presencia de amiloide cerebral.
 - La disfunción mitocondrial, consecuencia del aumento del estrés oxidativo, se ha sugerido como un factor crucial en la EA y algunos estudios han mostrado alteraciones similares en modelos de diabetes.
 - El proceso inflamatorio periférico, observado en pacientes y modelos de DM2 también parece observarse a nivel central, reproduciendo un daño inflamatorio similar al observado en la EA.
- En conjunto**, hoy en día, los estudios epidemiológicos muestran que los pacientes con diabetes tienen un mayor riesgo de padecer demencia. Por otro lado, múltiples datos circunstanciales apoyan esta relación aunque a día de hoy no se conocen las bases que subyacen a la posible asociación entre la EA y la DM2. En este sentido, trabajos previos (Salas and De Strooper, 2019) han apuntado a que la gran heterogeneidad en los casos de Alzheimer y de DM2, así como los efectos del envejecimiento en el sistema nervioso central y en el resto de órganos hacen muy difícil determinar los mecanismos exactos que puedan apoyar esta relación, por lo que es necesario continuar con el estudio de ambas patologías y su posible asociación. **D**

DIVERSOS ESTUDIOS DE COHORTES PREVIOS HAN MOSTRADO QUE LOS PACIENTES CON DM2 TIENEN HASTA CASI EL DOBLE DE RIESGO DE PADECER DEMENCIA. EN ESTE SENTIDO, EL ESTUDIO ROTTERDAM FUE EL PRIMERO EN MOSTRAR ESTA ASOCIACIÓN EN EL AÑO 2004, Y ESTUDIOS POSTERIORES HAN MOSTRADO RESULTADOS SIMILARES, COMO EL ESTUDIO ROCHESTER O EL ESTUDIO HONOLULU-ASIA

REFERENCIAS

- 1.- Alzheimer_Europe <https://www.alzheimer-europe.org/dementia/alzheimers-dementia>. In.
- 2.- Alzheimer's Association (2021) 2021 Alzheimer's disease facts and figures. *Alzheimers Dement* 17: 327-406.
- 3.- Arvanitakis Z, Shah RC, Bennett DA (2019) Diagnosis and Management of Dementia: Review. *JAMA* 322: 1589-1599.
- 4.- Hardy J, de Strooper B, Escott-Price V (2022) Diabetes and Alzheimer's disease: shared genetic susceptibility? *Lancet Neurol* 21: 962-964.
- 5.- Jonsson L (2022) The personal economic burden of dementia in Europe. *Lancet Reg Health Eur* 20: 100472.
- 6.- Salas IH, De Strooper B (2019) Diabetes and Alzheimer's Disease: A Link not as Simple as it Seems. *Neurochem Res* 44: 1271-1278.
- 7.- Wild S, Roglic G, Green A, Sicree R, King H (2004) Global prevalence of diabetes: estimates for the year 2000 and projections for 2030. *Diabetes Care* 27: 1047-1053.