



EDITORIAL

Diabetes mellitus tipo 2 y enfermedad de Alzheimer: una relación para no olvidar



Diabetes mellitus and Alzheimer's disease: An unforgettable relation

Andreea Ciudin

Departamento de Endocrinología y Nutrición, Hospital Universitari Vall d'Hebron, Institut de Recerca Hospital Universitari Vall d'Hebron, Barcelona, España

La diabetes mellitus tipo 2 (DM2) es una enfermedad que actualmente afecta a 180 millones de personas en todo el mundo. Se espera que el número total de pacientes con DM2 ascienda a más de 300 millones en el año 2025 como consecuencia del crecimiento demográfico, el envejecimiento, la obesidad y el sedentarismo. En los últimos años, se ha objetivado que los pacientes con DM2 tienen un mayor riesgo de desarrollar demencia, tanto de origen vascular como enfermedad de Alzheimer (EA)¹. La EA es la causa más común de demencia y se caracteriza por un trastorno amnésico progresivo con aparición posterior de otros cambios cognitivos, conductuales y neuropsiquiátricos, que impiden la función social y las actividades de la vida diaria.

De hecho, los pacientes con DM2 presentan varios grados de alteración cognitiva desde fases muy precoces de la DM2, comparados con los sujetos sin diabetes. Se ha propuesto una escala de alteración cognitiva asociada a la DM2 previa a la demencia: a) disfunción cognitiva asociada a la diabetes, durante la que los pacientes presentan quejas subjetivas de memoria, con una alteración sutil en las pruebas neuropsicológicas (normalmente 0,3-0,5 DS menos que los sujetos sin diabetes); b) deterioro cognitivo leve (DCL), en el que los pacientes presentan una puntuación de menos 1-1,5 DS². Las personas con DCL tienen problemas de memoria, pero pueden desarrollar las actividades cotidianas. Cabe

destacar que la tasa anual de conversión a demencia en los pacientes con DCL oscila entre el 10 y el 30% y se desconocen los factores de riesgo que aceleran la progresión del deterioro cognitivo. En los últimos años, la investigación sobre DCL se ha centrado en identificar los factores que favorecen la conversión a demencia, especialmente EA. Así, se han evaluado varias pruebas neuropsicológicas, biomarcadores del líquido cefalorraquídeo y estudios de neuroimagen como herramientas de predicción para evaluar el riesgo de conversión a la demencia. Sin embargo, los métodos propuestos no tienen suficiente valor predictivo ni están suficientemente estandarizados para recomendar su uso en la práctica clínica. La detección del genotipo apolipoproteína E (APOE ε4) —asociado con riesgo elevado de padecer EA— tampoco se recomienda para evaluar el riesgo de conversión a demencia. Biessels et al. proponen un *score* de riesgo de progresión a demencia a 10 años, en pacientes con DM2, teniendo en cuenta la edad, la presencia de complicaciones crónicas de la diabetes, la depresión y el nivel de educación².

Profundizando en la relación entre la DM2 y EA, cabe destacar que es independiente de la afectación vascular³. Por lo tanto, el aumento de incidencia de EA que se produce en la población con DM2 podría atribuirse a la neurodegeneración provocada o acelerada por la propia diabetes.

Un argumento que va a favor de la neurodegeneración acelerada por la propia diabetes es la fisiopatología de la retinopatía diabética, que clásicamente, se había descrito como complicación microvascular. Sin embargo, existe gran evidencia que indica que la neurodegeneración de la retina

Correos electrónicos: andmih@yahoo.com,
aciudin@vhebron.net

es un evento precoz en la patogénesis de la retinopatía diabética y participa en las alteraciones microvasculares⁴. La retina y el cerebro tienen el mismo origen embriológico y comparten muchas características anatómicas y funcionales (tales como el lecho microvascular y el sistema de barrera tejido-vascular). De hecho, alrededor del 40-50% de los pacientes con EA presentan algún tipo de anomalía en los estudios electrofisiológicos de la retina⁵. Además, en los pacientes con EA e incluso en los pacientes con DCL, se ha observado una disminución del grosor de la capa de células ganglionares retinianas (la capa de la retina que se afecta más precozmente y en mayor medida en la diabetes)⁶.

La DM2 induce tanto alteraciones funcionales como estructurales a nivel cerebral. Es interesante como en varios estudios se ha evidenciado una pérdida de volumen cerebral en pacientes con DM2, que es similar o hasta 3 veces superior a la tasa de atrofia por el envejecimiento natural⁷. Además, volúmenes cerebrales más pequeños en pacientes con DM2 se han asociado con una mayor resistencia a la insulina y mayor duración de la diabetes. Sin embargo, todavía existe controversia sobre si la atrofia cerebral contribuye específicamente a los déficits de memoria en pacientes con DM2. Utilizando la resonancia magnética nuclear con *diffusion tensor imaging parameter* (RMN-DTI) cerebral, se puede evaluar la función de la sustancia blanca. Utilizando esta tecnología se ha demostrado que los pacientes con DM2 presentan anomalías microestructurales en los tractos de sustancia blanca que condicionan defectos en el procesamiento de la información⁸. Cabe señalar que estas anomalías de la sustancia blanca pueden observarse ya en pacientes con DM2, e incluso en pacientes con síndrome metabólico, sin deterioro cognitivo. Dichos pacientes presentan peor puntuación en las pruebas de valoración neuropsicológica. Además, se ha demostrado que la presencia de DM2 altera la captación de glucosa a nivel neuronal evaluada mediante SPECT cerebral⁹.

La relación entre la DM2 y EA es más interesante todavía si nos fijamos en que las vías metabólicas desencadenadas por la hiperglucemia y la resistencia a la insulina (disminución de la señalización de la insulina, inflamación, estrés oxidativo, productos de glicación avanzada) son precisamente las vías implicadas en la génesis de la EA. La insulina es clave para la supervivencia neuronal¹⁰ y en los pacientes con EA se ha observado una reducción de los receptores de insulina a nivel cerebral¹¹. El defecto en la señalización de la insulina a nivel cerebral podría desempeñar un papel fundamental en la conversión a demencia en pacientes con DM2. Además, se ha comunicado que la administración de insulina intranasal (que carece de efectos sistémicos) se asocia con una mejora significativa en el rendimiento cognitivo en adultos sanos¹² y en pacientes con EA temprana¹³. De hecho, ya hay ensayos clínicos en marcha para evaluar la utilidad de la insulina intranasal para detener la conversión de DLC a EA. Por el otro lado, se conoce que las neuronas tienen receptor para el GLP-1. El GLP-1 unido a su receptor desencadena las mismas vías de señalización que la propia insulina, vías críticas para la supervivencia neuronal, lo que le confiere un efecto neuroprotector¹⁴. Actualmente hay ensayos clínicos en curso que evalúan el efecto de los análogos de GLP-1 sobre la conversión a EA en pacientes con DCL.

Por último, la DM2 y EA presentan, cada una, una importante carga genética. En una búsqueda sistemática realizada por nuestro grupo a través de la base de datos AlzGene y PubMed se han indentificado 10 genes comunes entre la DM2 y la EA, que son los siguientes: APP (*amyloid β A4 precursor protein*), APOE (*apolipoprotein E*), AMPK (*protein kinase, AMP-activated, γ 2 subunit*), FTO (*fat mass and obesity*), PPAR- γ (*peroxisome proliferator activated receptor γ*), SORCS1 (*sortilin-related VPS10 domain containing receptor 1*), IDE (*insulin-degrading enzyme*), ABCA1 (*ATP-binding cassette sub-family A member 1*), VEGF (*vascular endothelial growth factor*) y PCK1. La mayoría de estos genes codifican proteínas implicadas tanto en el desarrollo de la DM2 o sus complicaciones como en la EA, pero su papel en la relación entre las 2 enfermedades esta por elucidar.

Para concluir, la DM2 y EA son 2 enfermedades relacionadas con la edad y altamente prevalentes. Existe una relación establecida entre las 2, con la DM2 actuando como acelerador de progresión a EA. Son necesarios nuevos abordajes que nos permitan identificar a los pacientes diabéticos con mayor riesgo de presentar EA. Ello permitiría implementar precozmente posibles estrategias terapéuticas que eviten o enlentezcan el desarrollo de esta devastadora enfermedad.

Bibliografía

1. Biessels GJ, Staekenborg S, Brunner E, Brayne C, Scheltens P. Risk of dementia in diabetes mellitus: A systematic review. *Lancet Neurol.* 2006;5:64–74.
2. Koekkoek PS, Kappelle LJ, van den Berg E, Rutten GE, Biessels GJ. Cognitive function in patients with diabetes mellitus: Guidance for daily care. *Lancet Neurol.* 2015;14:329–40.
3. MacKnight C, Rockwood K, Awalt E, McDowell I. Diabetes mellitus and the risk of dementia, Alzheimer's disease and vascular cognitive impairment in the Canadian Study of Health and Aging. *Dement Geriatr Cogn Disord.* 2002;14:77–83.
4. Simo R, Hernandez C. Neurodegeneration in the diabetic eye: New insights and therapeutic perspectives. *Trends Endocrinol Metab.* 2014;25:23–33.
5. Krasodomska K, Lubinski W, Potemkowski A, Honczarenko K. Pattern electroretinogram (PERG) and pattern visual evoked potential (PVEP) in the early stages of Alzheimer's disease. *Doc Ophthalmol.* 2010;121:111–21.
6. Kesler A, Vakhapova V, Korcyn AD, Naftaliev E, Neudorfer M. Retinal thickness in patients with mild cognitive impairment and Alzheimer's disease. *Clin Neurol Neurosurg.* 2011;113:523–6.
7. Espeland MA, Bryan RN, Goveas JS, Robinson JG, Siddiqui MS, Liu S, et al. Influence of type 2 diabetes on brain volumes and changes in brain volumes: Results from the Women's Health Initiative Magnetic Resonance Imaging Studies. *Diabetes Care.* 2013;36:90–7.
8. Hsu JL, Chen YL, Leu JG, Jaw FS, Lee CH, Tsai YF, et al. Microstructural white matter abnormalities in type 2 diabetes mellitus: A diffusion tensor imaging study. *Neuroimage.* 2012;29:1098–105.
9. Niwa H, Koumoto C, Shiga T, Takeuchi J, Mishima S, Segawa T, et al. Clinical analysis of cognitive function in diabetic patients by MMSE and SPECT. *Diabetes Res Clin Pract.* 2006;72:142–7.
10. Li L, Holscher C. Common pathological processes in Alzheimer disease and type 2 diabetes: A review. *Brain Res Rev.* 2007;56:384–402.
11. Steen E, Terry BM, Rivera EJ, Cannon JL, Neely TR, Tavares R, et al. Impaired insulin and insulin-like growth factor expression

- and signaling mechanisms in Alzheimer's disease-is this type 3 diabetes. *J Alzheimers Dis.* 2005;7:63-80.
12. Reger MA, Watson GS, Green PS, Baker LD, Cholerton B, Fishel MA, et al. Intranasal insulin administration dose-dependently modulates verbal memory and plasma amyloid-beta in memory-impaired older adults. *J Alzheimers Dis.* 2008;13:323-31.
 13. Freiherr J, Hallschmid M, Frey WH, Brunner YF, Chapman CD, Holscher C, et al. Intranasal insulin as a treatment for Alzheimer's disease: A review of basic research and clinical evidence. *CNS Drugs.* 2013;27:505-14.
 14. Holscher C. Central effects of GLP-1: New opportunities for treatments of neurodegenerative diseases. *J Endocrinol.* 2014;221:T31-41.