

Influencia de la diabetes mellitus 2 en la enfermedad de Alzheimer

Diabetes mellitus 2 and its influence on Alzheimer's disease

BRATTA, DIEGO¹; BURGASI, ERIKA¹

¹Universidad Técnica Particular de Loja. Loja, Ecuador.

Autor de correspondencia
dnbratta@utpl.edu.ec

Fecha de recepción

12/11/2023

Fecha de aceptación

11/04/2024

Fecha de publicación

25/05/2024

Autores

Bratta, Diego

1Universidad Técnica Particular de Loja. Facultad de Ciencias de la Salud
Loja, Ecuador. ORCID <https://orcid.org/0000-0002-0177-1670>
Correo-e: dnbratta@utpl.edu.ec

Burgasi, Erika

1Universidad Técnica Particular de Loja. Facultad de Ciencias de la Salud
Loja, Ecuador. ORCID <https://orcid.org/0009-0003-1193-5530>
Correo-e: eaburgasi@utpl.edu.ec

Citación:

Bratta, D, y Burgasi, E. (2024). Influencia de la diabetes mellitus 2 en la enfermedad de Alzheimer. *GICOS*, 9(2), 171-182

DOI: <https://doi.org/10.53766/GICOS/2024.09.02.12>



La Revista Gicos se distribuye bajo la Licencia Creative Commons Atribución No Comercial Compartir Igual 3.0 Venezuela, por lo que el envío y la publicación de artículos a la revista es completamente gratuito. <https://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/3.0/ve/>

RESUMEN

La diabetes mellitus tipo 2 es una enfermedad crónica multifactorial, caracterizada por la presencia de una resistencia a la insulina generada por una disfunción de las células beta. La enfermedad de Alzheimer es considerada como la enfermedad neurodegenerativa más frecuente de las demencias, se caracteriza por un deterioro progresivo y persistente de la función cognitiva global. A través de investigaciones epidemiológicas se observa que la diabetes mellitus tipo 2 se asocia con un mayor riesgo de deterioro cognitivo y su progreso hacia la demencia, con mayor frecuencia a una demencia tipo Alzheimer. La revisión bibliográfica se basó en la utilización de la metodología PICO para extraer información actualizada sobre la influencia que ejerce la diabetes mellitus tipo 2 sobre la demencia tipo Alzheimer, de artículos actualizados publicados los últimos cinco años, en la base de datos BVS y PubMed. Para el respectivo análisis, se eligieron 13 artículos, trabajos investigativos que exploraron la relación de estas dos enfermedades por medio de test neurológicos, análisis del ADN mitocondrial y resonancia magnética. Los 13 artículos científicos evidenciaron, que la diabetes mellitus tipo 2 tiene una influencia significativa en el desarrollo de la enfermedad de Alzheimer, debido a los cambios cognitivos demostrados.

Palabras clave: diabetes mellitus tipo 2, enfermedad de Alzheimer, deterioro cognitivo, adulto mayor.

ABSTRACT

Type 2 diabetes mellitus is a multifactorial chronic disease, characterized by the presence of insulin resistance generated by beta cell dysfunction. Alzheimer's disease is considered the most frequent neurodegenerative disease of dementias, it is characterized by a progressive and persistent deterioration of global cognitive function. Through epidemiological investigations it is observed that type 2 diabetes mellitus is associated with an increased risk of cognitive deterioration and its progression towards dementia, more frequently to Alzheimer type dementia. The present bibliographical review is based on extracting updated information on the influence of type 2 diabetes mellitus on Alzheimer's dementia, from updated articles published in the last 5 years, in the BVS and PubMed databases. For the respective analysis, they chose 13 articles, research papers that explored the relationship between these two diseases through neurological tests, mitochondrial DNA analysis, and magnetic resonance imaging. The 13 scientific articles showed that type 2 diabetes mellitus has a significant influence on the development of Alzheimer's disease, due to the cognitive changes demonstrated.

Keywords: type 2 diabetes mellitus, Alzheimer's disease, cognitive impairment, older adult.

INTRODUCCIÓN

La diabetes mellitus tipo 2 es una enfermedad metabólica crónica caracterizada por su resistencia a la insulina y cambios en la producción de la misma, ocasionando una hiperglucemia, este tipo de diabetes se asocia al sedentarismo y obesidad, y corresponde al 95% de los casos de diabetes (Organización Mundial de la Salud [OMS], 2022).

Según la Federación Internacional de Diabetes, en el 2021 hubo 537 millones de adultos entre los 20 y 79 años diagnosticados con diabetes a nivel mundial, además se considera que 541 millones de adultos presentan intolerancia a la glucosa lo que aumenta el riesgo de padecer diabetes mellitus tipo 2 en un futuro, estimando que para el 2030 el número de personas con diabetes aumente a 643 millones y para el 2045 aumente a 783 millones (Magliano et al., 2021).

En Ecuador, 815 de 1000 personas de 20-79 años fueron diagnosticadas de diabetes, con una prevalencia de la enfermedad del 7,3% (Magliano et al., 2021). En la población de adultos mayores la demencia es una de las principales causas de discapacidad y dependencia, este tipo de enfermedad suele ser crónica y progresiva que desarrolla un deterioro cognitivo, y a su vez, interfiere en la vida diaria del adulto mayor. La enfermedad de Alzheimer corresponde al 60-70% de los casos de demencia (OMS, 2022).

En el 2021, se diagnosticaron 58 millones de personas de 65 años en adelante con demencia y se estima que para el 2050 aumente a 88 millones de personas afectadas a nivel mundial. A nivel de América, 6,5 millones de personas mayores a 65 años fueron diagnosticados con demencia de tipo Alzheimer (Alzheimer's Association, 2022).

La conexión entre diabetes mellitus tipo 2 y la enfermedad de Alzheimer se ha estudiado los últimos años, se observa su relación a nivel de mecanismos patogénicos y trastornos metabólicos, asociados a la liberación y/o señalización anormal de insulina, amiloidosis, incremento del estrés oxidativo, atrofia cerebral, fosforilación de tau y patología mitocondrial (Tumminia et al., 2018).

El deterioro cognitivo es un síndrome clínico que consiste en una alteración focal o múltiple a nivel de los dominios cognitivos asociados con una disfunción sensorial, motriz y/o de la personalidad producidas por múltiples causas (McCollum y Karlawish, 2020).

El término de deterioro cognitivo leve (DCL) se introdujo en 1988 por Reisberg y en 1991 fue definido por Flicker como una disfunción cognitiva en estado intermedio entre la función cognitiva normal y la demencia, específicamente la enfermedad de Alzheimer (Villa Rodríguez et al., 2017).

Sin embargo, en 1999 Petersen publico una nueva definición, donde se describe como un síndrome que presenta un déficit cognitivo mayor para la edad, donde hay ausencia de alteraciones en las actividades de la vida cotidiana y no cumple los criterios diagnósticos de demencia (Arriola et al., 2017).

Su diagnóstico se basa principalmente en la evaluación clínica que permite determinar la función cognitiva y

el estado funcional, acompañada del historial del paciente y la información que brinda el cuidador sobre los cambios cognitivos que ha observado recientemente (Petersen et al., 2018).

La Enfermedad de Alzheimer (EA), es la enfermedad neurodegenerativa más frecuente, considerada como la principal causa de demencia progresiva en aproximadamente 60-80% de los casos, suelen presentarse cambios a nivel del lenguaje, memoria y habilidades cognitivas que se llevan a cabo día a día, estos cambios suelen presentarse ya que inicia una degeneración de las neuronas como la pérdida de la sinapsis y la disminución de neurotransmisores del cerebro (Abeysinghe et al., 2020).

Fisiopatología

En la actualidad se han analizado varias vías fisiopatológicas que pueden llevar a su desarrollo, sin embargo; aún se desconoce su mecanismo exacto. A continuación, se describen las características patológicas descritas hasta el momento (Cano y García, 2022).

Se asocia la EA con la producción de placas beta amiloide y ovillos fibrilares de tau. Existe un desequilibrio entre la producción y eliminación de los péptidos A β , subproductos naturales del metabolismo cerebral, acompañado de una agregación que conduce a la formación de placas dañinas (Zietlow & McConnell, 2022).

La proteína tau, encargada de estabilizar los microtúbulos axonales, produce la formación de ovillos neurofibrilares debido a una hiperfosforilación y posterior agregación, estas alteraciones generan efectos secundarios como disfunción simpática, daño a nivel vascular, mitocondrial e inflamación (Zietlow & McConnell, 2022).

Los estudios clínicos llevados a cabo durante estos últimos años se encuentran en constante cuestionamiento ya que los medicamentos dirigidos hacia la eliminación de las placas y ovillos, no han sido eficaces (Piller, 2022).

En agosto del 2021, Matthew Schrag, neurocientífico y médico inicia una investigación sobre los estudios relacionados con la fisiopatología del Alzheimer, encontrando alteraciones en imágenes de más de 60 artículos publicados por el científico Sylvain Lésne, cuyas investigaciones respaldan la teoría amiloide como la principal causa de esta enfermedad, actualmente continúan con las investigaciones relacionadas con la manipulación de imágenes, lo cual nos deja en la deriva sobre la verdadera causa del Alzheimer (Piller, 2022)

Deterioro cognitivo leve y diabetes mellitus 2

La DM2 y el DCL son trastornos crónicos con una prevalencia elevada en la población de adultos mayores, los estudios sobre la disfunción cognitiva en pacientes con DM2 han avanzado estos últimos años, sin embargo; aún sigue en debate la identificación de la causa de la asociación entre estas enfermedades (Srikanth et al., 2020).

En presencia de una hiperglucemia crónica se desencadena una serie de mecanismos patogénicos como la

inflamación crónica y gluco-neurotoxicidad (Zavala et al., 2021).

La resistencia a la insulina tiene un gran impacto en la DM2 y el DCL, ya que en los últimos años se ha observado que existe una gran cantidad de receptores de insulina a nivel cerebral, brindando efectos en la sinapsis y las neuronas, sobre todo en las áreas del hipocampo y la corteza prefrontal dorsolateral asociadas con la función cognitiva (Kang et al., 2017).

Debido a lo mencionado la DM2 aumenta el riesgo del DCL, ya que la resistencia a la insulina afecta a nivel de la señalización de insulina produciendo una alteración en la homeostasis de la glucosa, cuando existen estas alteraciones inicia la acumulación excesiva de péptido beta amiloide ($A\beta$) y la fosforilación de tau. Esto se debe a que la enzima degradadora de insulina (EDI) encargada de eliminar el exceso de insulina, también elimina el exceso del péptido $A\beta$, por ende; cuando existe una hiperinsulinemia la EDI promueve la formación de placas amiloides ya que el péptido $A\beta$ se encuentra en exceso (Kang et al., 2017).

En otros estudios se evidenció que aquellos pacientes con un mal control de la enfermedad presentan un mayor riesgo de deterioro cognitivo de largo plazo ya que las hipoglucemias graves contribuyen a un daño neuronal permanente (Almudena, 2022), incluso se observó, que los ingresos hospitalarios aumentan un 6,7% en los pacientes con deterioro cognitivo e hipoglucemias graves de aquellos que presentan una cognición normal cuya hospitalización es del 0,9% (Srikanth et al., 2020).

Diabetes mellitus 2 y su relación con la demencia tipo Alzheimer

La diabetes mellitus tipo 2 y enfermedad de Alzheimer son enfermedades con una alta prevalencia, las cuales comparten un factor de riesgo importante para su desarrollo, el envejecimiento (Blázquez et al., 2014).

La DM2 se distingue por su resistencia a la insulina e inflamación crónica que provoca una aceleración en el envejecimiento, así mismo sus efectos a nivel cerebral han sido estudiados y se relacionan con el deterioro cognitivo y demencia tipo Alzheimer de tipo tardío (Tumminia et al., 2018).

La insulina a nivel cerebral participa en la neuro modulación para la regulación de las concentraciones de neurotransmisores, regula procesos de la memoria, aprendizaje y potenciación por medio de la señalización de insulina, principalmente a nivel del sistema límbico e hipotálamo (Kang et al., 2017).

En el caso de los pacientes diabéticos la resistencia a la insulina influye en la acumulación del péptido $A\beta$ y aumenta la fosforilación de tau debido a que la enzima degradadora de insulina no puede eliminar el exceso de insulina, y por ende, aporta a la formación de placas seniles. Otro factor asociado a la resistencia a la insulina es la inflamación crónica, se produce el aumento de la concentración de las citoquinas proinflamatorias IL-1beta; IL-6 y TNF que a su vez alteran la plasticidad sináptica del hipocampo y estructuras del aprendizaje espacial, además de colaborar con la formación de placas $A\beta$ (Blázquez et al., 2014).

Hiperfosforilación de la proteína Tau

La proteína Tau se relaciona con los microtúbulos neuronales axonales, cumplen la función de ensamblar y

estabilizar estos microtúbulos, y colaborar con el transporte de vesículas en las neuronas (Tumminia et al., 2018).

En el desarrollo de la EA, la proteína Tau contribuye a la disfunción y degeneración neuronal a través de una hiperfosforilación asociada a los microtúbulos, formando ovillos neurofibrilares intracelulares (NFT). Su asociación con la diabetes mellitus es por medio del deterioro de la señalización de insulina, ya que la insulina y el factor de crecimiento insulínico 1 (IGF-1) regula la fosforilación de tau por medio de la inhibición de GSK-3 β (Tumminia et al., 2018).

Cuando existe una alteración en la señalización de la insulina cerebral se produce una disminución de la actividad de la proteína Akt, aumentando la actividad de GSK-3 β , que a su vez conduce a la hiperfosforilación de tau y la formación de fibrillas de tau (Tumminia et al., 2018).

METODOLOGÍA

Se realizó una búsqueda bibliográfica en agosto del 2022 utilizando dos motores de búsqueda: PUBMED y BVS, con las siguientes bases de datos Medline, LILACS, IBEC. CUMED, BINACIS; aplicando operadores booleanos como AND, OR, NOT.

Se identificaron artículos publicados en los últimos cinco años, en idioma inglés, español y portugués, que respondan al objetivo planteado, de tipo ensayo clínico, metaanálisis y estudios observacionales que ponen a disposición información científica sobre la influencia de la diabetes mellitus tipo 2 en el deterioro cognitivo y la demencia tipo Alzheimer. Se expone las bases en las cuales se basó las fórmulas de búsquedas de los estudios publicados:

PubMed:

Ecuación 1: asociación entre la diabetes tipo 2 y la enfermedad de Alzheimer en general.

Ecuación 2: relación entre la resistencia a la insulina y la enfermedad de Alzheimer.

Ecuación 3: asociación entre el ADN mitocondrial y las deficiencias cognitivas en pacientes con diabetes tipo 2.

Ecuación 4: relación entre las proteínas tau y la enfermedad de Alzheimer.

BVS:

Ecuación 1: en español o inglés en las bases de datos de BVS.

Ecuación 2: asociación entre las proteínas tau y la enfermedad de Alzheimer.

Ecuación 3: relación entre las deficiencias cognitivas y la enfermedad de Alzheimer.

Ecuación 4: asociación entre la diabetes tipo 2 y la enfermedad de Alzheimer en adultos mayores.

RESULTADOS

Los resultados de ocho (8) estudios observacionales (Priya et al., 2017; Theresa van Gemert et al., 2018; Núria Mallorquí-Bagué et al., 2018; Dybjer et al., 2020; Young-Gun Kim et al., 2019; Talisa Silzer et al., 2019; Elisabeth Tubron et al., 2019; Jesper Qvist Thomassen et al., 2020), evaluaron la asociación entre la diabetes tipo 2 y el deterioro cognitivo. Los estudios fueron realizados en diferentes países y concluyeron que existe una asociación significativa entre estas dos condiciones. En general, los estudios mostraron que las personas con diabetes tipo 2 tienen un mayor riesgo de desarrollar deterioro cognitivo que las personas sin diabetes. Este riesgo es mayor en las personas con diabetes mal controlada y en aquellas con un IMC elevado.

Los estudios también mostraron que las personas con diabetes tipo 2 tienen un peor rendimiento en las pruebas cognitivas que las personas sin diabetes. Este deterioro se observa en áreas como la memoria, la atención y la función ejecutiva.

Los mecanismos subyacentes a esta asociación aún no están claros, pero se cree que están relacionados con los factores que se señalan a continuación: La inflamación, la diabetes tipo 2 está asociada con una mayor inflamación, que puede dañar las neuronas. Los niveles elevados de glucosa en sangre, que pueden dañar las neuronas y los vasos sanguíneos que las irrigan. Aunado a esto, la resistencia a la insulina, asociada con un mayor riesgo de deterioro cognitivo.

DISCUSIÓN

Se analizó la relación de la diabetes mellitus tipo 2 (DM2) y su influencia en el deterioro cognitivo (DC) y la demencia tipo Alzheimer (EA) producida en los adultos mayores, en base a 13 artículos científicos actualizados.

A pesar de que el Gold estándar para el diagnóstico de la enfermedad de Alzheimer se basa en los biomarcadores ATN, se observa un porcentaje significativo de estudios realizados en base a los test cognitivos, como batería psicológica integral de 12 pruebas cognitivas, Mini-mental state examination (MMSE), The Brief Assessment of Cognition in Schizophrenia (BACS), Trail Making Test (TMT A/B), Maintenance of Wakefulness Test (MWT-B), test de fluidez verbal, A Quick Test of Cognitive Speed (AQT), entre otros.

Según Palta et al. (2018) los pacientes con diabetes mellitus tipo 2 presentan un menor rendimiento en pruebas de memoria, verbal, construcción visoespacial y función ejecutiva en comparación con personas sin diabetes, además de un progreso en la disminución de la función cognitiva del 6,25% en 7 años, con una edad media de 78 años al culminar el estudio.

Sin embargo; la diabetes mellitus tipo 2 se acompaña de varios factores que pueden influir en el proceso del deterioro cognitivo como el sobrepeso, obesidad, síndrome metabólico, hipertensión, dislipidemia, entre otros.

Los autores Van Gemert et al. (2018), Gómez-Martínez et al. (2021) y Mallorquí-Bagué et al. (2018)

realizaron sus estudios en una población con DM2 con sobrepeso/obesidad con al menos tres criterios de síndrome metabólico e IMC, además de un control de los biomarcadores glucometabólicos y su relación con el deterioro cognitivo. Se observa que las personas con DM2 con un IMC alto se asocian a cambios funcionales y estructurales a nivel cerebral, ya que por medio de las pruebas cognitivas se evidencia un peor rendimiento a nivel de la memoria verbal: fluidez verbal, fonológica y semántica, en comparación con las personas sin diabetes o aquellas que presentan diabetes tipo 1, las cuales no presentan alteraciones a nivel verbal.

Además, se confirma que aquellos pacientes con una duración de la diabetes mayor a 5 años presentan una mayor reducción en las evaluaciones cognitivas que miden la velocidad del procesamiento y funciones ejecutivas.

En relación con los biomarcadores glucometabólicos, Gómez-Martínez et al. (2021) y Mallorquí-Bagué et al. (2018) encontraron asociaciones entre valores elevados de HOMA-IR y HbA1c >53 mmol/mol con cambios cognitivos a nivel verbal, memoria de trabajo, y retroceso de dígitos, en comparación con los resultados de Van Gemert et al., (2018) donde se observa que aquellas personas con un buen control glucémico no tienen efecto a nivel cognitivo. De esta manera podemos confirmar que si existe un buen control de la enfermedad y la disfunción cognitiva va a tardar en afectar la calidad de vida de la persona con DM2.

Dybjer et al. (2020) agregan a su estudio las hormonas incretina, insulina, glucagón, y productos finales de glicación debido a su asociación con el aprendizaje, memoria y sus efectos que ejercen a nivel de cerebro del adulto mayor. Al comparar los biomarcadores con las pruebas cognitivas (MMSE y AQT) no se evidencia una relación significativa con el deterioro cognitivo, siendo una limitación el tiempo en el que se llevó a cabo el examen, sin embargo; los niveles altos de GLP-1 plasmático en ayunas, productos finales de glicación (AGE) y la resistencia a la insulina se obtienen peores resultados en las pruebas cognitivas, asociándose la resistencia a la insulina con una conexión estrecha entre la resistencia insulínica cerebral.

A pesar de que la hiperglicemia y la resistencia a la insulina son factores que han estado presentes en la mayoría de los estudios revisados, también se menciona que la hipoglucemia puede estar relacionada con la disminución de la función cognitiva, es por ello que se presenta como factor relacionado con el deterioro cognitivo, sin embargo; se mantiene en duda por la falta de estudios. En este caso, Kim et al. (2019) mencionan que la hipoglucemia es un factor de riesgo para demencia tipo Alzheimer y demencia vascular, ya que el estado hipoglucémico puede estar asociado a la fisiopatología de la EA en pacientes con DM2, por medio del estudio se confirma que la hipoglucemia si aumenta el riesgo de demencia en un 25,4%, con un predominio en la demencia de Alzheimer, además este porcentaje aumenta en aquellas personas con diabetes que presenten hipoglucemias a repetición generando un mayor daño a nivel cerebral.

Uno de los métodos más eficaces para el estudio de la morfología del cerebro es la resonancia magnética utilizada para detectar y evaluar varias enfermedades neurológicas, como la EA. Los autores Li et al. (2018) 30 T2DM patients with MCI, and 30 healthy controls were recruited. All subjects underwent high-resolution sagittal T1-weighted structural imaging using a 3-dimensional magnetization prepared rapid acquisition gradient echo

(MPRAGE, Antal et al. (2022), Zhang et al. (2020) realizaron estudios con resonancia magnética estructural y funcional en pacientes con DM2 para identificar la atrofia cerebral y el efecto negativo en la función cognitiva.

Los tres autores obtuvieron resultados similares, ya que en los estudios se observan reducciones del grosor cortical a nivel de las circunvoluciones cerebrales las cuales desempeñan un papel importante en la cognición como el reconocimiento de la memoria, aprendizaje, emociones, entre otras. Sin embargo, Li et al. (2018) 30 T2DM patients with MCI, and 30 healthy controls were recruited. All subjects underwent high-resolution sagittal T1-weighted structural imaging using a 3-dimensional magnetization prepared rapid acquisition gradient echo (MPRAGE hacen énfasis en los pacientes con DM2 y DCL quienes presentan cambios bidireccionales, además de una disminución del pars triangularis izquierda y pars opercularis derecha, estructuras involucradas en la producción del lenguaje, procesamiento fonológico y semántico, con lo cual se puede asociar a los resultados obtenidos en los test neurológicos antes mencionados.

Antal et al. (2022) también comparan los resultados según la edad y la DM2, donde se observa que el grupo control con una edad > 50 años presenta una disminución a nivel de la materia gris, sin embargo; en los pacientes con DM2 además de presentar una disminución importante de la materia gris, se evidencia una clara atrofia en regiones corticales y subcorticales especialmente a nivel del cuerpo estriado ventral 6,2%, cerebelo 4,9% y putámen 4,7%.

El cuerpo estriado ventral se asocia al funcionamiento ejecutivo, por ende, podemos asociar la atrofia del cuerpo estriado ventral con los resultados obtenidos en la valoración cognitiva realizados con los test neurológicos, en el estudio se observa que los pacientes con DM2 presentan un deterioro cognitivo acelerado a nivel de la función ejecutiva con una disminución del 13,1% y una disminución de la velocidad de procesamiento del 6,7%, datos respaldados con el metaanálisis donde confirma que las personas con DM2 tienden a disminuir su rendimiento a comparación del grupo control según la edad y educación, además incluyen una disminución a nivel de la memoria verbal inmediata, memoria verbal retrasada, fluidez verbal y razonamiento visoespacial.

El autor Hu et al. (2019) but distinct clinical manifestations were lacked. Consequently, we decided to investigate the neurovascular coupling in T2DM patients by exploring the MRI relationship between neuronal activity and the corresponding cerebral blood perfusion. Methods: Degree centrality (DC agregó cuatro biomarcadores neurovasculares a su estudio con resonancia magnética funcional, demostrando que existe un acoplamiento neurovascular perturbado en pacientes con DM2, ya que presentan una disminución en 10 regiones del cerebro, destacándose el biomarcador ALFF-CBF asociada a la circunvolución fusiforme derecha que tiene una relación negativa a nivel de la función ejecutiva. Esta relación se confirma con la aplicación del STROOP “Stroop Color World Test”, escala encargada de valorar la capacidad de la función ejecutiva, donde los pacientes diabéticos obtuvieron peores resultados que el grupo control sano.

La disfunción mitocondrial ha sido estudiada los últimos años, debido a que el contenido de mtDNA sirve como biomarcador para identificar niveles elevados asociados con la inflamación, mientras que niveles reducidos suelen estar asociados con una capacidad biogénica reducida y daño celular. Tanto en la EA como en las

complicaciones diabéticas suele identificarse una disfunción mitocondrial, sin embargo; no existen estudios que avalen el impacto de la diabetes y la EA en conjunto en las mitocondrias cerebrales (Thubron et al., 2019).

Los autores Silzer et al. (2019) y Thubron et al. (2019) realizaron estudios del mtDNA para identificar la asociación de la disfunción mitocondrial con la DM2 como factor de riesgo para el desarrollo de la EA.

En el estudio de Silzer et al. (2019) al cuantificar los niveles de ADNmt libre de células se observó una pequeña diferencia entre el grupo con ambas enfermedades (DM2 y EA) frente al grupo control sano, sin embargo; al analizar el número de copias del ADNmt, se identificó una reducción significativa solamente en el grupo con deterioro cognitivo a comparación del grupo control sano.

Por su parte, Thubron et al. (2019) realizaron su estudio en muestras post mortem a nivel de la corteza frontal, parietal y cerebelo, obteniendo datos similares debido a que únicamente se identificó en las muestras con EA una reducción del contenido de ADNmt del 12% a nivel del cerebelo, 24% en la corteza frontal y 48% a nivel de la corteza parietal. Sin embargo, al cuantificar el ADNmt en la muestra con ambas enfermedades (DM2 y EA) no se observaron cambios significativos en ninguna de las tres regiones estudiadas, es más se observa que los niveles son similares al contenido de ADNmt encontrado en la muestra de control sano, este estudio agregó la cuantificación de niveles de ARNm celular de TFAM, observando una reducción doble a su valor en pacientes con EA sin DM2, mientras que los niveles en pacientes con EA diabéticos no variaron, sugiriendo que los mecanismos que producen estas dos enfermedades tienen mecanismos diferentes.

Finalmente, Thomassen et al. (2020) realizaron un estudio por medio de la aleatorización mendeliana buscando la asociación entre la DM2 y el progreso de la EA, encontrando que la genética asociada a la DM2 difiere del progreso de la EA, sin embargo; se identificó que la DM2 está implicada de manera significativa en la producción de demencias vasculares o no especificadas, ya que las complicaciones que se producen por la DM2 son a nivel vascular.

CONCLUSIONES

- En base al análisis de los 13 artículos científicos se prueba que la diabetes mellitus tipo 2 tiene una influencia significativa en el desarrollo de la enfermedad de Alzheimer, debido a los cambios cognitivos demostrados.
- Se concluye que la diabetes mellitus tipo 2 se asocia con el deterioro cognitivo en los adultos mayores, y puede acompañarse de factores como la duración de la enfermedad, obesidad, sobrepeso, IMC alto, síndrome metabólico, hiperglucemia y un mal control glucometabólico, que generen un avance temprano del deterioro cognitivo hacia la demencia tipo Alzheimer.
- No hay datos concluyentes entre los cambios del ADNmt y su asociación entre DM2 y EA.
- La influencia genética entre la presencia de DM2 y su relación con la aparición de la EA no está relacionada.

CONFLICTO DE INTERÉS

Los autores señalan no presentar algún conflicto de interés.

REFERENCIAS

- Abeysinghe, A., Deshapriya, R. & Udawatte, C. (2020). Alzheimer's disease; a review of the pathophysiological basis and therapeutic interventions. *Life Sciences*, 256. <https://doi.org/10.1016/j.lfs.2020.117996>
- Almudena, A. (2022). *Deterioro Cognitivo en diabetes tipo 2*. <https://www.revistadiabetes.org/tratamiento/diabetes-tipo-2/deterioro-cognitivo-en-diabetes-tipo-2/>
- Alzheimer's Association. (2022). *Informe Datos y Cifras del Alzheimer*. <https://www.alz.org/alzheimer-demencia/datos-y-cifras>
- Antal, B., McMahon, L., Sultan, S., Lithen, A., Wexler, D. J., Dickerson, B., Ratai, E. M. & Mujica-Parodi, L. (2022). Type 2 diabetes mellitus accelerates brain aging and cognitive decline: Complementary findings from UK Biobank and meta-analyses. *eLife*, 11. <https://doi.org/10.7554/ELIFE.73138>
- Arriola, E., Carnero, C., Freire, A., López-Mogil, R., López-Trigo, J., Manzano, S. y Olazarán, J. (2017). *Deterioro cognitivo leve en el adulto mayor. Documento de consenso*. <https://www.segg.es/media/descargas/Consenso-deteriorocognitivoleve.pdf>
- Blázquez, E., Velázquez, E., Hurtado-Carneiro, V. & Ruiz-Albusac, J. (2014). *Insulin in the brain: its pathophysiological implications for states related with central insulin resistance, type 2 diabetes and Alzheimer's disease*. <https://doi.org/10.3389/fendo.2014.00161>
- Cano, C. y García, E. (2022). *Enfermedad de Alzheimer*. <https://www.clinicalkey.es/#!/content/book/3-s2.0-B9788491132981000880>
- Dybjer, E., Engström, G., Helmer, C., Nägga, K., Rorsman, P. & Nilsson, P. M. (2020). Incretin hormones, insulin, glucagon and advanced glycation end products in relation to cognitive function in older people with and without diabetes, a population-based study. *Diabetic Medicine*, 37(7), 1157–1166. <https://doi.org/10.1111/DME.14267>
- Gómez-Martínez, C., Babio, N., Júlvez, J., Becerra-Tomás, N., Martínez-González, M., Corella, D., Castañer, O., Romaguera, D., Vioque, J., Alonso-Gómez, Á., Wärnberg, J., Martínez, J., Serra-Majem, L., Estruch, R., Tinahones, F., Lapetra, J., Pintó, X., Tur, J., López-Miranda, J... Salas-Salvadó, J. (2021). Glycemic Dysregulations Are Associated With Worsening Cognitive Function in Older Participants at High Risk of Cardiovascular Disease: Two-Year Follow-up in the PREDIMED-Plus Study. *Frontiers in Endocrinology*, 12, 1309. <https://doi.org/10.3389/FENDO.2021.754347/BIBTEX>
- Hu, B., Yan, L. F., Sun, Q., Yu, Y., Zhang, J., Dai, Y. J., Yang, Y., Hu, Y. C., Nan, H. Y., Zhang, X., Heng, C. N., Hou, J. F., Liu, Q. Q., Shao, C. H., Li, F., Zhou, K. X., Guo, H., Cui, G. Bin. & Wang, W. (2019). Disturbed neurovascular coupling in type 2 diabetes mellitus patients: Evidence from a comprehensive fMRI analysis. *NeuroImage: Clinical*, 22, 101802. <https://doi.org/10.1016/J.NICL.2019.101802>
- Kang, S., Lee, Y. & Lee, J. (2017). Metabolism-Centric Overview of the Pathogenesis of Alzheimer's Disease. *Yonsei Medical Journal*, 58(3), 479–488. <https://doi.org/10.3349/YMJ.2017.58.3.479>
- Kim, Y., Park, D., Moon, S., Jeon, J., Kim, H., Kim, D., Lee, K. & Han, S. (2019). Hypoglycemia and Dementia Risk in Older Patients with Type 2 Diabetes Mellitus: A Propensity-Score Matched Analysis of a Population-Based Cohort Study. *Diabetes & Metabolism Journal*, 44(1), 125–133. <https://doi.org/10.4093/DMJ.2018.0260>
- Li, C., Li, C., Yang, Q., Wang, B., Yin, X., Zuo, Z., Hu, X., Lai, Y. & Wang, J. (2018). Cortical thickness contributes to cognitive heterogeneity in patients with type 2 diabetes mellitus. *Medicine*, 97(21). <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000010858>
- Mallorquí-Bagué, N., Lozano-Madrid, M., Toledo, E., Corella, D., Salas-Salvadó, J., Cuenca-Royo, A., Vioque, J., Romaguera, D., Martínez, J., Wärnberg, J., López-Miranda, J., Estruch, R., Bueno-Cavanillas, A., Alonso-Gómez, Á., Tur, J., Tinahones, F., Serra-Majem, L., Martín, V., Lapetra, J., ... Fernández-Aranda, F. (2018). Type 2 diabetes and cognitive impairment in an older population with overweight or obesity and metabolic syndrome: baseline cross-sectional analysis of the PREDIMED-plus study. *Scientific Reports* 8(1), 1–9. <https://doi.org/10.1038/s41598-018-33843-8>
- McCollum, L. & Karlawish, J. (2020). Cognitive Impairment Evaluation and Management. *Medical Clinics of North America*, 104(5), 807–825. <https://doi.org/10.1016/j.mcna.2020.06.007>

- Organización Mundial de la Salud. (OMS, 2022a). *Demencia - OPS/OMS | Organización Panamericana de la Salud*. <https://www.paho.org/es/temas/demencia>
- Palta, P., Carlson, M., Crum, R., Colantuoni, E., Richey Sharrett, A., Yasar, S., Nahin, R. L., DeKosky, S., Snitz, B., Lopez, O., Williamson, J., Furberg, C., Rapp, S., & Golden, S. (2018). Diabetes and Cognitive Decline in Older Adults: The Ginkgo Evaluation of Memory Study. *The Journals of Gerontology: Series A*, 73(1), 123–130. <https://doi.org/10.1093/GERONA/GLX076>
- Petersen, R., Lopez, O., Armstrong, M., Getchius, T., Ganguli, M., Gloss, D., Gronseth, G., Marson, D., Pringsheim, T., Day, G., Sager, M., Stevens, J. & Rae-Grant, A. (2018). Practice guideline update summary: Mild cognitive impairment report of the guideline development, dissemination, and implementation. *Neurology*, 90(3), 126–135. <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000004826>
- Piller, C. (2022). Blots on a field? *Science*, 377(6604), 358–363. <https://doi.org/10.1126/SCIENCE.ADD9993>
- Silzer, T., Barber, R., Sun, J., Pathak, G., Johnson, L., O'Bryant, S. & Phillips, N. (2019). Circulating mitochondrial DNA: New indices of type 2 diabetes-related cognitive impairment in Mexican Americans. *PLOS ONE*, 14(3), e0213527. <https://doi.org/10.1371/JOURNAL.PONE.0213527>
- Srikanth, V., Sinclair, A., Hill-Briggs, F., Moran, C. & Biessels, G. (2020). Type 2 diabetes and cognitive dysfunction—towards effective management of both comorbidities. *The Lancet Diabetes and Endocrinology*, 8(6), 535–545. [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(20\)30118-2](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(20)30118-2)
- Thomassen, J., Tolstrup, J., Benn, M. & Frikke-Schmidt, R. (2020). Type-2 diabetes and risk of dementia: observational and Mendelian randomisation studies in 1 million individuals. *Epidemiology and Psychiatric Sciences*, 29, e118. <https://doi.org/10.1017/S2045796020000347>
- Thubron, E., Rosa, H., Hodges, A., Sivaprasad, S., Francis, P., Pienaar, I. & Malik, A. (2019). Regional mitochondrial DNA and cell-type changes in post-mortem brains of non-diabetic Alzheimer's disease are not present in diabetic Alzheimer's disease. *Scientific Reports* 9(1), 1–11. <https://doi.org/10.1038/s41598-019-47783-4>
- Tumminia, A., Vinciguerra, F., Parisi, M. & Frittitta, L. (2018). Type 2 Diabetes Mellitus and Alzheimer's Disease: Role of Insulin Signalling and Therapeutic Implications. *International Journal of molecular sciences*. <https://doi.org/10.3390/ijms19113306>
- Van Gemert, T., Wölwer, W., Weber, K., Hoyer, A., Strassburger, K., Bohnau, N., Brüggem, M., Ovelgönne, K., Gössmann, E., Burkart, V., Szendroedi, J., Roden, M. & Müssig, K. (2018). Cognitive Function Is Impaired in Patients with Recently Diagnosed Type 2 Diabetes, but Not Type 1 Diabetes. *Journal of Diabetes Research*, 2018. <https://doi.org/10.1155/2018/1470476>
- Villa, M., Navarro, M. y Villaseñor, T. (2017). Envejecimiento cognitivo vs. Deterioro cognitivo leve. *Neuropsicología clínica hospitalaria, Cin*, 263–282. https://d1wqtxts1xzle7.cloudfront.net/59414921/13_Cap14_Envejec_DCL20190527-6998-11davio-with-cover-page-v2.pdf?Expires=1634332445&Signature=GOvSq~attX-9JhD~csdRrkbb7bjl7sb8S2LxqkiTRRMOMKmLA14cdxLH4OIWOTMUYO77qJrmaHmTeuKlkBIBe-QdYwU553KS9kyxH8ZJXW~5VW-2
- Zavala, J. de D., Compean, L., Ugarte, E. y Espinoza, J. (2021). Deterioro cognoscitivo en adultos mayores con diabetes mellitus tipo 2. *Atención Familiar*, 28(1), 43–48. <https://doi.org/10.1176/APPI.BOOKS.9780890425596>
- Zhang, D., Gao, J., Yan, X., Tang, M., Zhe, X., Cheng, M., Chen, W. & Zhang, X. (2020). Altered functional connectivity of brain regions based on a meta-analysis in patients with T2DM: A resting-state fMRI study. *Brain and Behavior*, 10(8), e01725. <https://doi.org/10.1002/BRB3.1725>
- Zietlow, K. & McConnell, E. (2022). *Chapter 18. Alzheimer Disease and Other Dementias*. <https://doi.org/10.1016/B978-0-323-72168-4.00018-5>