



FACULTAD DE FARMACIA
UNIVERSIDAD COMPLUTENSE

**DIABETES MELLITUS TIPO 3. UNA NUEVA
VISIÓN DE LA ENFERMEDAD DE ALZHEIMER**

Autor: Alberto Nieto Fernández

D.N.I.: 49097193J

Tutor: M^a Jesús Oset Gasque

Convocatoria: Junio 2015

ÍNDICE

1. Resumen.....	1
2. Introducción.....	1
2.1. Diabetes Mellitus (DM).....	2
2.2. Enfermedad de Alzheimer (EA).....	4
3. Objetivos.....	5
4. Metodología.....	6
5. Resultados y discusión.....	6
5.1. Mecanismo de acción de la insulina.....	7
5.2. La EA como “Diabetes de tipo 3”: Evidencias y argumentos a favor y en contra	10
5.2.1. Mecanismos independientes de la EA.....	11
5.2.2. Mecanismos dependientes de la EA.....	16
6. Conclusión.....	19
7. Bibliografía.....	20

1. RESUMEN

La Diabetes Mellitus y la Enfermedad de Alzheimer son dos de las enfermedades de larga duración de mayor incidencia sobre la población actual. Entre ambas suponen un gasto sanitario anual próximo al billón de dólares, y las previsiones auguran un futuro oscuro con aumento de la incidencia de ambas enfermedades. Sin embargo, investigaciones recientes parecen abrir una nueva puerta para la lucha contra estas dos enfermedades, y es que cada vez se demuestra con más fuerza la existencia de la llamada **“Diabetes de tipo 3”**. Este tipo de Diabetes define una, cada vez más evidente, asociación entre ambas enfermedades, ya que se han encontrado múltiples mecanismos que demuestran que la situación fisiopatológica de la Diabetes puede derivar en la activación de diferentes vías que terminen con la aparición del Alzheimer. Este trabajo resume los diferentes mecanismos de asociación, y trata de poner en evidencia el gran beneficio que supone la prevención de la aparición de la Diabetes y el correcto control del desarrollo de la misma, ya no solo para reducir los costes y el número de afectados por dicha enfermedad, sino que también para reducir el número de enfermos de Alzheimer.

2. INTRODUCCIÓN

El cambio en la esperanza de vida y en el estilo de vida de la población occidental ha derivado en la aparición y auge de nuevas enfermedades de índole crónico. En pocos años la preocupación en salud en los países desarrollados ha cambiado de visión. Hemos conseguido obtener un control casi definitivo sobre la mayoría de las enfermedades transmisibles que assolaban el mundo gracias a la aparición de las vacunas, los antibióticos y los avances biosanitarios. Estas diferentes mejoras en el ámbito sanitario han derivado en un aumento de la esperanza de vida de la población, que cada día está más envejecida, lo que, sumado a un estilo de vida no saludable, ha propiciado la aparición de numerosas enfermedades crónicas.

Pero ¿Qué son las enfermedades crónicas? Según la Organización Mundial de la Salud (OMS) son enfermedades de larga duración y por lo general de progresión lenta. Se estima que en el año 2008 fueron las causantes del 63% de las muertes en la población mundial, lo que supuso la muerte de 36 millones de personas. La OMS añade que las enfermedades cardíacas, los infartos, el cáncer, las enfermedades respiratorias y la diabetes, son las principales causas de mortalidad en el mundo, siendo responsables del 82 % de las muertes dentro de estas enfermedades no transmisibles (ENT). Se prevé que el número de muertes por ENT en el

mundo seguirá creciendo cada año, y que el mayor crecimiento se producirá en regiones de ingresos bajos y medios donde se estima que se produce el 82% de estas muertes prematuras por ENT. Esto se debe a que su población está más expuesta al tabaco, el alcohol, una dieta inadecuada y a la falta de ejercicio, a diferencia de los países más desarrollados donde cada vez se emplea mayor capital en realizar campañas de educación sanitaria y en usar otros instrumentos gubernamentales que reduzcan la exposición a estos factores de riesgo¹.

Dos de estas enfermedades crónicas que tienen un alto impacto en la población son la Diabetes Mellitus y la Enfermedad de Alzheimer, cuya importancia radica, no solo en que se tratan de dos de las enfermedades más importantes dentro de sus campos fisiopatológicos y del alto coste que supone a los sistemas sanitarios, sino en su posible relación en lo que los últimos estudios llaman **“Diabetes de tipo 3”**.

2.1. Diabetes Mellitus (DM)

La Diabetes Mellitus (DM) se define como: “Enfermedad metabólica producida por deficiencias en la cantidad o en la utilización de la insulina, lo que produce un exceso de glucosa en la sangre”.² (RAE) La diabetes es una enfermedad crónica que aparece cuando el organismo no puede producir suficiente insulina o no puede usar la insulina eficazmente. La insulina es una hormona producida en el páncreas que permite que la glucosa de los alimentos entre en las células del organismo donde se convierte en la energía necesaria para que funcionen los músculos y los tejidos. Las personas con DM no son capaces de transportar adecuadamente la glucosa a los tejidos extrahepáticos (músculo y tejido adiposo) debido a la mala actuación de la insulina, y por lo tanto esta glucosa continúa en el torrente sanguíneo circulando, alcanzando altas concentraciones (hiperglucemia) que progresivamente pueden dañar numerosos tejidos del organismo. Este daño puede conducir a una discapacidad y a complicaciones de salud que pueden llegar a ser mortales: como pueden ser problemas cardiovasculares (cardiopatía y accidentes cerebrovasculares), retinopatías, insuficiencias renales o gangrenas en las extremidades que obligan a la amputación de estos miembros.

Existen tres tipos principales de DM:

1. **DIABETES TIPO 1:** La diabetes tipo 1 está causada por una reacción autoinmune, en la que el sistema de defensas del organismo ataca las células productoras de insulina del páncreas. Como resultado, el organismo deja de producir la insulina que necesita. Suele aparecer en niños o personas jóvenes.

2. **DIABETES TIPO 2:** La diabetes tipo 2 es el tipo más común de diabetes. Suele aparecer en adultos y deriva de diferentes factores de riesgo relacionados con los estilos de vida y el envejecimiento (obesidad, dieta, actividad física, origen étnico, edad avanzada...). En la diabetes tipo 2, el organismo puede producir insulina pero, o bien no es suficiente, o el organismo no responde a sus efectos, provocando una acumulación de glucosa en la sangre.
3. **DIABETES MELLITUS GESTACIONAL:** Se dice que una mujer tiene diabetes mellitus gestacional (DMG) cuando se le diagnostica diabetes por primera vez durante el embarazo. Esta diabetes suele deberse a un aumento de los niveles de glucosa sanguínea como consecuencia de la aparición de una resistencia a insulina, por el bloqueo de su acción por las hormonas producidas por la placenta. Suele desarrollarse en fases avanzadas del embarazo, por lo que no supone un riesgo para el feto tan grave como puede ser que la madre padeciera diabetes tipo 1 o 2 antes del embarazo. Sin embargo, la diabetes gestacional no controlada puede tener graves consecuencias, tanto para la madre como para el bebé. Entre estas complicaciones se encuentra la posibilidad de macrosomía fetal que complique el parto, problemas respiratorios en el recién nacido, o probabilidad de preclamsia en el embarazo que ponga en peligro la salud del niño y la madre. Normalmente la DMG suele desaparecer tras el parto, pero estas madres tendrán mayor probabilidad de volver a desarrollar DMG en otros embarazos, y de desarrollar diabetes tipo 2 con el tiempo, además los niños también tendrán mayor tendencia a la obesidad y a desarrollar diabetes tipo 2 durante la adolescencia.
4. **OTROS TIPOS DE DIABETES:** Defectos genéticos en la función de las células B (antes MODY), defectos genéticos de la acción de la insulina, enfermedades del páncreas, endocrinopatías, diabetes inducida por drogas o agentes químicos, infecciones, formas no comunes de diabetes inmuno-mediada u otros síndromes genéticos ocasionalmente asociados con la diabetes.

Se estima que tienen diabetes aproximadamente 382 millones de personas en el mundo, o el 8,3% de los adultos. Cerca del 80% vive en países de ingresos medios y bajos. Si siguen estas tendencias, para el año 2035 unos 592 millones de personas, o un adulto de cada 10, tendrán diabetes. Además se estima que existen aproximadamente otros 175 millones de casos de DM no diagnosticada a nivel mundial. Aproximadamente 5,1 millones de personas de entre 20 y 79 años murieron a causa de la diabetes en 2013, lo que representa el 8,4 % de la mortalidad por todas las causas a nivel mundial entre las personas de este grupo de edad y equivale a una muerte cada seis segundos. El gasto sanitario mundial para tratar la diabetes y prevenir

complicaciones fue de 548.000 millones de USD en 2013, de los cuales solo el 20% se realizó en países de ingresos medios y bajos, donde vive el 80% de las personas con diabetes.^{3 y 4}

2.2 Enfermedad de Alzheimer (EA)

La EA se define como “Atrofia cerebral difusa, asociada generalmente con demencia, que se presenta de ordinario en la edad senil”¹. Por otro lado según la OMS, la EA se define como una dolencia degenerativa cerebral primaria, de etiología desconocida, que presenta síntomas neuropatológicos y neuroquímicos característicos. Es un trastorno neurológico que provoca la muerte de las células nerviosas del cerebro. Por lo general, la Enfermedad de Alzheimer comienza paulatinamente y sus primeros síntomas pueden atribuirse a la vejez o al olvido común. A medida en que avanza la enfermedad, se van deteriorando las capacidades cognitivas, entre ellas la capacidad para tomar decisiones y llevar a cabo las tareas cotidianas, y pueden surgir modificaciones de la personalidad, así como conductas problemáticas. En sus etapas avanzadas, la Enfermedad de Alzheimer conduce a la demencia y finalmente a la muerte.⁵

Los síntomas del Alzheimer son muy característicos y afectan tanto al enfermo como al conjunto familiar. Quien padece esta enfermedad sufre una pérdida progresiva de memoria que se acompaña de cambios en el comportamiento, agresividad, imposibilidad de realizar tareas habituales, depresión, ansiedad, apraxia, afasia, etc... Por otro lado el núcleo familiar se ve incapacitado a la hora de buscar una solución y sufre las consecuencias de tener que cuidar de una persona cada vez más dependiente y menos receptiva al cuidador. No hay que olvidar que la EA aparte de deteriorar la función cognitiva y la destreza manual de quien lo padece también mata, se estima que el promedio de vida de una persona con Alzheimer se encuentre alrededor de los 10 años, con una calidad de vida bastante deficiente.

El Informe Mundial sobre la Enfermedad de Alzheimer publicado en el 2009, predijo que para el 2010 un total de 35.6 millones de personas padecerían de EA en el mundo, y se calculó que esta cifra se duplicaría cada 20 años, de tal forma que para el año 2050 se estimaba un número de casos cercano a los 120 millones de personas⁶. En 2009 el gasto mundial en demencia era de 315 mil millones de dólares al año, los costes anuales por persona con demencia oscilaban entre los 1.521 dólares para países de renta baja y los 17.964 dólares en países de renta alta⁷. En España 600.000 personas viven con esta enfermedad, la cual podría llegar a afectar en el año 2050 a 1,5 millones de personas con 40.000 nuevos casos de EA cada año, según la Sociedad Española de Neurología.

Inicialmente la EA fue considerada como una enfermedad crónica de difícil prevención, ya que se asoció principalmente a la edad y la carga genética. Con el paso de los años los nuevos estudios determinaron que si bien era cierto que existía un riesgo genético y de la edad, también existía una importante aportación de otros factores relacionados con los estilos de vida no saludables. De esta forma los últimos estudios realizados comienzan a relacionar la EA con la DM e intentan establecer mecanismos que expliquen esta relación. Estos nuevos conocimientos son un gran avance de cara a la prevención de enfermos de Alzheimer, ya que, si los estudios están en lo cierto, realizar campañas sanitarias en prevención de la diabetes podría reducir a la vez el número de pacientes de EA e indirectamente reducir, por partida doble, los gastos sanitarios derivados de estas dos graves enfermedades crónicas. Por otra parte estas campañas de prevención aunque puedan ser complicadas, son bien conocidas, y están basadas en prevenir la obesidad, en realizar un control exhaustivo sobre el colesterol y los niveles de glucosa, en primar una vida saludable con una dieta equilibrada, en realizar ejercicio físico y en realizar pruebas diagnósticas preventivas en sujetos susceptibles a fin de poder detectar la hiperglucemia en fases que aún puedan ser controladas y evitar su desarrollo hacia fases más peligrosas de la diabetes.

3. OBJETIVOS

A la vista de estos antecedentes, los objetivos de este trabajo serán,

1. Realizar una búsqueda bibliográfica de los últimos estudios en relación a la asociación de estas dos enfermedades DM-EA.
2. Explicar los diferentes mecanismos propuestos que condicionan la aparición de EA en enfermos diabéticos.
3. Determinar si una prevención o tratamiento farmacológico adecuados de la DM pudiese ser una estrategia terapéutica viable para la prevención de la EA.

4. METODOLOGÍA

Para realizar este trabajo se ha realizado una extensa búsqueda y análisis de información bibliográfica utilizando la base de datos científica de PubMed-NCBI (www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed). Por otro lado, partiendo del buscador de Google se ha accedido a otras páginas web oficiales, como la de la Organización Mundial de la Salud (OMS), para obtener otros datos epidemiológicos y definitorios de ambas enfermedades. Finalmente, una vez extraída toda la información necesaria, se ha procedido a resumirla y exponerla de forma ordenada y clara para facilitar la lectura y comprensión de este trabajo.

5. RESULTADOS Y DISCUSIÓN:

Epidemiológicamente la EA es la demencia más común que se presenta normalmente a altas edades. Es de esta forma por lo que a partir de los 65 años existe un incremento del riesgo de padecer esta demencia, doblándose su frecuencia cada cinco años. Esta enfermedad se caracteriza fundamentalmente por una pérdida de memoria acompañada de una pérdida de función cognitiva de quien la padece. Desde el punto de vista neuropatológico, la aparición de estos síntomas se debe a la aparición de “Placas seniles” compuestas de β -amiloide (β A) agregado y de “Ovillos neurofibrilares”, compuestos por la proteína Tau hiperfosforilada. La formación de péptido β A deriva en la formación de reactivos de oxígeno (EROs) y nitrógeno (ERNs) que producen estrés oxidativo alterando la respiración celular y la transmisión sináptica en el SNC, mientras que los ovillos neurofibrilares se deben a la hiperfosforilación de la proteína TAU y producen una disminución de la actividad sináptica neuronal.

Por otro lado la Diabetes de tipo 2 es otra enfermedad crónica asociada principalmente a la obesidad y a la edad. Se caracteriza principalmente por un aumento de los niveles de glucosa en sangre, debido a un aumento en su producción hepática y a un descenso en la producción de insulina o un aumento de la resistencia periférica a la acción de la misma por un fallo en el receptor de insulina (IR), del receptor del factor de crecimiento similar a la insulina o IGF1 (IGFR) o del sustrato del receptor de insulina (IRS), entre otras causas.

Diferentes estudios han relacionado la diabetes con el riesgo del desarrollo de demencias, y relacionan la intolerancia a la glucosa y el descenso de la producción de insulina con un mayor riesgo de desarrollo de EA.⁸

5.1 Mecanismo de acción de la insulina

La insulina y el IGF1 actúan a nivel del sistema nervioso central manteniendo la homeostasis, aumentando la supervivencia neuronal y favoreciendo la memoria y el aprendizaje neuronal. Ambos se unen a receptores con actividad tirosina quinasa (IR y IGF1R), que están ampliamente distribuidos en el cerebro y sobretodo en el bulbo olfatorio, hipotálamo y dos áreas afectadas en la EA como son el hipocampo y la corteza cerebral. La activación de estos receptores conlleva a la activación de dos vías de señalización intracelular:

1. Vía de señalización de las MAP Kinasas (Figura 1): Esta ruta de señalización actúa regulando la expresión genética en tejidos sensibles a insulina, pero no en la regulación del transporte de glucosa. A nivel cerebral actúa favoreciendo el crecimiento neuronal, manteniendo los procesos de reparación neuronal y actuando como modulador en la sinapsis.

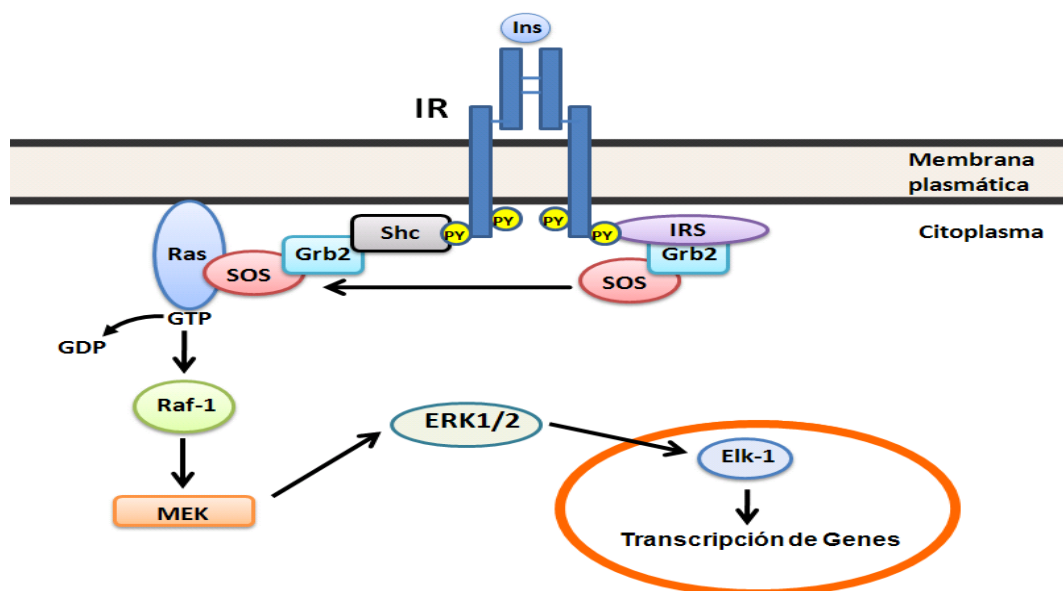


Figura 1: Vía de señalización de las MAPKs. La fosforilación de los residuos de tirosina del receptor de insulina tras la unión de dicha hormona, promueve su asociación con la proteína Shc, que a su vez se une al complejo Grb2/ SOS activándolo. Posteriormente SOS, que es un factor recambiador de nucleótidos de guanina (GEF), activa a Ras que, tras unirse a una molécula de GTP, activa la cascada de MAP Kinasas actuando inicialmente sobre MEK o kinasa de MAP kinasas y posteriormente sobre ERK1 y 2. Además existe una segunda vía de activación de Grb2/SOS a partir de la unión a IRS activado.⁹

2. Vía de señalización de la PI3K (Figura 2): Esta vía representa el principal mecanismo por el que la insulina ejerce sus funciones en el metabolismo.

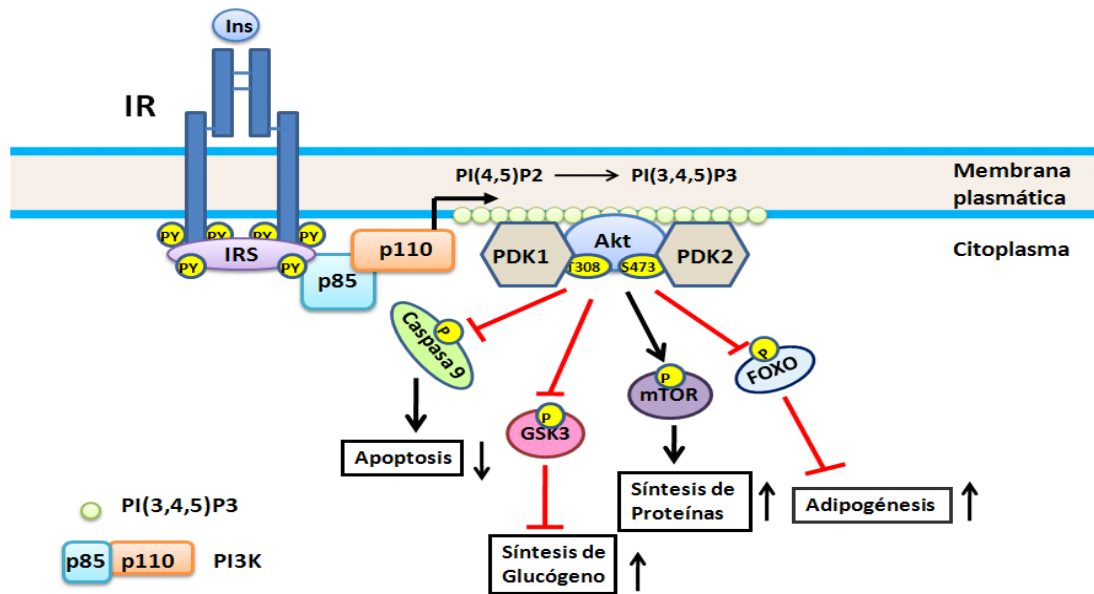


Figura 2: Vía de señalización de la PI3K. Una vez se une la insulina a IR este activa a IRS fosforilándolo en residuos de tyr que se convierten en sitios de unión y activación de proteínas con dominios SH2 como la PI3K. La PI3K consta de una subunidad reguladora (p85) que se unirá a IRS-1 activando la proteína, y de una subunidad catalítica (p110), que tras producirse la activación fosforilará a PI(4,5)P2 generando PI(3,4,5)P3, que sirve como activador de Ser-Tre quinasas dependientes de fosfolípidos, como PDK1 y PDK2, las cuales fosforilan Akt. El complejo Akt se activará tras verse fosforilado por PDK2 y PDK1 en determinados residuos de Ser y Tre, y una vez activado se encargará de regular una serie de proteínas fosforilando, e indirectamente varios de los efectos metabólicos de la insulina.⁹

Las diferentes funciones celulares activadas por esta vía son:

- A) Apoptosis: Akt activado controla la supervivencia celular a través de la fosforilación de dos proteínas apoptóticas (BAD y caspasa 9), inhibiendo su actividad apoptótica y promoviendo por tanto la supervivencia celular.
- B) Síntesis de glucógeno: Este proceso se ve regulado por la proteína GSK3 que en estado normal actúa inactivando la glucógenos sintasa, sin embargo cuando la insulina se une a su receptor y activa Akt este actúa fosforilando GSK3 y facilitando que se deje de inhibir la glucógeno sintasa. Existe un segundo mecanismo que activa la síntesis de glucógeno y consiste en la inactivación por Akt del complejo TSC1/TSC2. Este complejo actúa inhibiendo la proteína Rheb, que en su forma activa actúa sobre mTOR que indirectamente activara PP1 que desfosforila y activa la glucógeno sintasa e inhibe con la misma acción la glucógeno fosforilasa.
- C) GSK3-β: Esta isoforma de la proteína GSK3 actúa a un nivel diferente de la regulación de la glucógeno sintasa. Esta isoforma está involucrada en el desarrollo de las células neuronales, en

el metabolismo y en la fosforilación de TAU. Su forma activa favorece la fosforilación de estas proteínas, mientras que su inactivación al ser fosforilada por Akt produce una regulación negativa que evita que se fosforile en exceso a las proteínas TAU, y por tanto que se formen los ovillos neurofibrilares.

- D) Regulación del transporte de glucosa en células adiposas y musculares: La vía de activación de este proceso tiene que ver con la fosforilación de Akt y su acción inhibiendo por fosforilación la proteína AS160, la cual en su estado no fosforilado y activo regula negativamente la actividad de las proteínas G pequeñas Rab que participan en el tráfico vesicular de GLUT 4. Por tanto una inhibición de esta proteína por la Akt favorece la translocación de GLUT 4 a la membrana plasmática.
- E) Síntesis de proteínas: Akt también es capaz de fosforilar a mTOR la cual regula la síntesis proteica a través de las vías p70S6K/S6 y 4 EBP1/eIF4 ribosomal. Estas vías se tratan de cascadas de fosforilación que se encargan del ensamblaje del complejo ribosomal para que se realice la transcripción proteica (Figura 3).

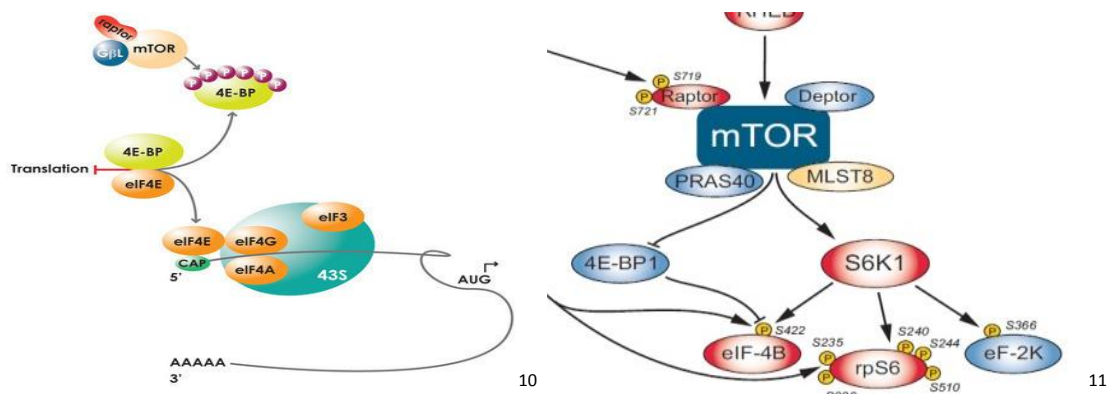


Figura 3: Activación de la síntesis de proteínas por la vía AKT/mTOR. Por un lado la vía 4EBP1/eIF4 consiste en que la activación de mTOR genera una hiperfosforilación de 4EBP1 que pierde la afinidad por eIF4 y lo deja libre para que pase a formar parte del complejo ribosomal. Y por el otro lado la vía de p70S6K/S6 se produce cuando mTOR activa el complejo p70S6K que actúa fosforilando y activando a S6 para favorecer la activación del ribosoma y el inicio de la transcripción.

- F) Síntesis de ácidos grasos: Mayoritariamente se produce en los hepatocitos y posteriormente se transporta hacia los adipocitos donde serán almacenados. Los ácidos grasos se construirán a partir de una molécula de acetil CoA obtenida del metabolismo glucídico y de la posterior unión a diferentes moléculas de malonil CoA, todo catalizado por la ácido graso sintetasa (SAG).
- G) Activación de la glucólisis e inhibición de la gluconeogénesis: A través de la cascada de señalización de la insulina se activa a la proteína quinasa B (PKB) la cual fosforila y activa a fosfatasas (PP1). Estas fosfatasas desfosforilan a la enzima dual, favoreciendo su dominio quinasa, “Fosfofructoquinasa II”. Este dominio fosforila a la fructosa 6 fosfato a fructosa 2,6

bifosfato aumentando su concentración y acelerando la velocidad de la glucólisis, ya que, la fructosa 2,6 bifosfato es el modulador alostérico positivo de la Fosfofructoquinasa I (FFQ1) principal enzima regulable de la glucólisis. Además la fructosa 1,6 bifosfato (producto de la FFQ1) es el modulador alostérico positivo de la Piruvato quinasa, así como también las fosfatasas desfosforilan y activan a ésta enzima acelerando aún más la glucólisis. A su vez la fructosa 2,6 bifosfato es el modulador alostérico negativo de la fructosa 1,6 bifosfatasa, principal enzima de la gluconeogénesis por lo tanto se inhibe esta vía.¹²

H) Producción de óxido nítrico (NO): Esto se debe a la activación de la enzima sintasa de óxido nítrico inducible (INOS) por Akt, que aumenta los niveles de NO evitando la formación de β A y la pérdida de memoria siendo por tanto una importante vía de asociación con la EA.

Por tanto, atendiendo a estos mecanismos activados por la insulina, si la señalización de la misma se ve disminuida por la diabetes se puede generar un descenso en los mecanismos de reparación y protección neuronal que pueden inducir a un aumento en los desordenes neurodegenerativos.

5.2 La EA como “Diabetes de tipo 3”: Evidencias y argumentos a favor y en contra

Diferentes estudios han demostrado que la insulina se encuentra distribuida de forma exógena, pero que también existe una concentración cerebral independiente de la concentración periférica, como reflejo de que cierta cantidad de esta insulina es producida en el propio cerebro. Además se estima que la resistencia a la misma es una de las causas suficientes para el desarrollo de la EA que se ha denominado por algunos autores **“Diabetes de tipo 3”**^{8, 13 y 14}

Sin embargo, existen argumentos que se contraponen a esta hipótesis, como por ejemplo el hecho de que la llave diagnóstica de la diabetes sea la hiperglucemia, síntoma que no siempre existe en los pacientes con EA, y el hecho de que no se haya demostrado que en la EA el cerebro sea insulino-deficiente.

Lo que sí está claro es que los pacientes diabéticos sufren daños en la memoria, procesamiento de la información, construcción visual y memoria visual y que los mecanismos por los que se ve afectado el cerebro podrían ser muy diferentes, existiendo algunos mecanismos que son dependientes o asociados a la EA y otros mecanismos que son independientes y pueden desembocar en la aparición de esta enfermedad.

5.2.1. Mecanismos independientes de la EA:

a) Mecanismo vascular: Diversos estudios han demostrado que la diabetes es un factor de riesgo para diversas afecciones vasculares. Se ha confirmado su asociación con la aparición de hipertensión, y con otras afecciones como la retinopatía o los accidentes cerebrovasculares de índole isquémica. Esto confirma que la patología diabética puede generar una peor irrigación cerebral, lo que puede favorecer su afección y derivar en otras patologías como podría ser el Alzheimer. También se ha determinado que el daño cerebrovascular se asocia con el daño en la función cognitiva y la atrofia del cerebro y que la retinopatía diabética es predictiva de cambios en el cerebro que pueden aumentar el riesgo de disfunción cognitiva.

b) Mecanismo metabólico: Desde el punto de vista metabólico, los estudios más recientes asocian dos situaciones tan contrarias como la hipoglucemia y la hiperglucemia como posibles causantes del desarrollo de la EA.

La hiperglucemia es el signo más característico de la Diabetes y además también se le ha relacionado con la posible afección de la memoria, la atención y el ánimo del paciente, debido principalmente a alteraciones en el flujo sanguíneo y la ósmosis a nivel neuronal. Las células neuronales al igual que las células del cristalino son capaces de captar glucosa por difusión. En un episodio de hiperglucemia esto producirá un aumento de los niveles de glucosa en el interior de estas células e indirectamente un aumento en los niveles de sorbitol intracelular, lo que provocará la entrada de agua por ósmosis y favorecerá la aparición de las retinopatías y las neuropatías diabéticas. Esta última patología también se produce porque, el aumento de la producción de sorbitol en las células nerviosas deriva en una inhibición competitiva en la producción de miositol, lo que genera una reducción en la velocidad de conducción nerviosa¹⁵. Por otro lado, una hiperglucemia crónica puede ocasionar y agravar enfermedades macrovasculares (infartos cerebrales) y microvasculares (retinopatías), y aumentar el estrés oxidativo, la disfunción mitocondrial y la acción de los productos finales de la glucosilación avanzada (AGEs), causantes del daño que sufren la neuronas y que pueden desembocar en el desarrollo de demencias entre las que se encuentra la EA. Parece también muy importante la participación de la hiperglucemia en la inhibición de la vía JAK/STAT3, que se trata de una vía de señalización encargada de regular la transcripción proteica y que actúa como reguladora de la génesis y proliferación de las células neuronales.

Por otro lado, parece ser que los posibles brotes de hipoglucemia causados por un mal tratamiento de la diabetes pueden ser también una causa suficiente para el desarrollo de la EA.

De esta manera el déficit de glucosa en el cerebro altera su metabolismo y la obtención de energía por las neuronas de tal forma que éstas sufren un deterioro en su función cognitiva y en el trabajo neuronal. Además, los últimos estudios hablan de la posible existencia de un círculo vicioso ya que la hipoglucemia influye negativamente en el rendimiento cognitivo y esto puede poner en peligro la gestión de la diabetes por parte del paciente, lo que puede llevar a la aparición de nuevos brotes hipoglucémicos, de tal forma que el paciente pudiese entrar en un círculo vicioso con múltiples brotes de hipoglucemia que retroalimentaran el daño sobre las neuronas y facilitarían el desarrollo de la demencia. De esta forma se estimó que aquellos pacientes que experimentaron un evento hipoglucémico multiplicaron por dos el riesgo de desarrollar demencias, de la misma manera que aquellos que desarrollaron demencia tenían un mayor riesgo de sufrir un nuevo evento hipoglucémico¹⁵.

Así, los últimos estudios estiman de vital importancia realizar un control exhaustivo sobre los pacientes diabéticos en tratamiento, realizando un importante control sobre los niveles de hemoglobina glicosilada (que nunca deberá ser superior al 7%) y sobre los niveles de glucemia, para poder prevenir el deterioro cognitivo y el desarrollo de demencias.

c) Hiperinsulinemia: Atendiendo a otras funciones de la insulina, distintas de su papel como reguladora del metabolismo, se ha podido observar que tiene una acción importante como reductora de la apoptosis, por lo que favorecerá la supervivencia neuronal y mejorará los procesos de aprendizaje y cognición. En etapas tempranas de la diabetes se aprecia una importante resistencia que va acompañado de una respuesta del organismo aumentando la producción de esta hormona y generando una hiperinsulinemia que se resume en una reducción de su transporte a través de la barrera hematoencefálica al interior del sistema nervioso central (SNC), por saturación del receptor encargado de este transporte y por la reducción en la producción del mismo transportador, reduciendo aún más su función neuroprotectora y neurotrófica. De esta forma ya en etapas tempranas de la Diabetes, se observa un deterioro en la función de la insulina que puede ser el punto de inicio de la aparición de los primeros signos de la EA.¹⁷

Si bien es cierto que existe una cierta producción de insulina por parte de las neuronas GABA-érgicas de la neuroglia de la corteza central, esta producción no es capaz de suplir a la cantidad de hormona aportada de forma periférica, ni tampoco es capaz de vencer la resistencia que se muestra a nivel de los receptores de insulina. Esta resistencia se basa principalmente en un descenso de la unión tanto de la insulina como del IGF-1, a sus correspondientes receptores,

favoreciendo de tal forma la disfunción cerebral. Los últimos estudios realizados han aportado datos sobre los bajos niveles de insulina en el SNC y los altos niveles de forma periférica en pacientes con EA. Asimismo, se ha demostrado un descenso en los receptores de insulina y de los mecanismos relacionados con ella (descenso en la síntesis proteica, alteración del metabolismo glucídico y descenso en la producción de NO con aumento en la síntesis de β A. Como última asociación también cabe destacar que las áreas con mayor cantidad de receptores de insulina son las mismas que sufren deterioro temprano en la EA (Hipocampo, bulbo olfatorio y corteza entorrinal). También es importante destacar que el exceso de β A que se produce en la EA, 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), por lo que en la situación de resistencia a la insulina se perderían los dos mecanismos más importantes de eliminación de β A.¹⁶

d) Descenso de los niveles de IGF-1: IGF-1 es un factor de crecimiento que regula la acción de la hormona de crecimiento y la insulina, estimulando el crecimiento de los tejidos. En el cerebro se encarga de estimular la neurogénesis, reduce los agregados de β A, e influye sobre la fosforilación de las proteínas TAU. Se caracteriza, por lo tanto, por sus propiedades pleiotrópicas: proliferación celular, diferenciación, aumento del metabolismo e hipertrofia muscular.

Se ha observado que los niveles de IGF-1 están alterados en las demencias, pero no se han obtenido resultados concluyentes en referencia a su asociación. Puede ser que los bajos niveles de IGF-1 generen una desprotección neuronal y favorezcan la patología neuronal y los cambios relacionados con la demencia. El estudio es complicado ya que IGF-1 puede estar activo y libre en la circulación o unido a las proteínas de unión de IGF (IGFBPs) inactivándose. Un estudio realizado sobre la población holandesa determinó que altos niveles de IGF-1 podían asociarse con un mayor riesgo de padecer EA. Esto puede deberse a que la pérdida neuronal asociada a la demencia estimule la producción de IGF-1 con la intención de activar la neurogénesis. Por otro lado también se asoció a IGF-1 con la reducción de la carga de β A y de la fosforilación de TAU. De esta forma podría deducirse que una resistencia a la acción de IGF-1, como ocurre en la Diabetes, podría ser un importante factor de riesgo para la aparición de ovillos neurofibrilares y de placas seniles, asociados con la EA. Otros estudios han sugerido que los bajos niveles de IGF-1 se asociaban al desarrollo de demencias, lo que demuestra que IGF-1 es

un factor de neuroprotección, y que sus altos niveles son símbolo de la resistencia a su acción y del posible riesgo de desarrollo de demencias, como consecuencia.¹⁸

e) Estrés oxidativo: El estrés oxidativo se produce como consecuencia del desequilibrio entre la producción de las EROs y su eliminación mediante los mecanismos antioxidantes del organismo. Este desequilibrio se puede producir bien por un déficit de moléculas antioxidantes o por un incremento exagerado de la producción de estas especies, y conduce a alteraciones en la estructura y función celular, generando un daño irreversible. Se ha demostrado que en pacientes diabéticos existe un aumento de los niveles de EROs y un descenso de las defensas antioxidantes del organismo. Los mecanismos implicados en el aumento del estrés oxidativo en los diabéticos son: La autooxidación de la glucosa, la glucosilación de proteínas, la activación de la vía de los polioles y la disminución de las defensas antioxidantes.

El aumento de la glucosa periférica, hace que ésta pase a la célula a través de los transportadores GLUT3, en las células neurales, donde pasará a participar en la vía de los polioles mediante la aldosa reductasa, que formará sorbitol. Esta vía reducirá los niveles de NADPH y evitará la acción de la glutatión reductasa, encargada de reciclar el glutatión para mantener su sistema defensivo frente a los radicales libres. Por otro lado la interacción de los AGEs con sus receptores celulares promueve la producción intracelular de EROs y contribuye a disminuir los niveles intracelulares de antioxidantes (por la glucación de las proteínas antioxidantes). Los AGEs activan receptores específicos que originan EROs y generan respuestas inflamatorias, además de aumentar la síntesis de anión superóxido que es capaz de disminuir la actividad de las enzimas antioxidantes superóxido dismutasa y catalasa.

Se ha demostrado que el desbalance entre las EROs y los antioxidantes es un elemento importante de cara a la resistencia a insulina, debido a que durante el proceso de estrés oxidativo no se estimulan adecuadamente las vías de señalización inducidas por esta hormona. De esta forma tenemos que las personas diabéticas sufren un proceso de aumento de las EROs, lo que sumado al descenso en la capacidad antioxidante genera un importante estrés oxidativo, que a su vez aumenta la resistencia a la insulina y con ello retroalimenta positivamente el estado diabético.

Es importante señalar que los niveles bajos de EROs favorecen la actividad sináptica actuando como moléculas mensajeras, y protegen al cerebro frente al estrés oxidativo. Pero si estos niveles se ven aumentados a niveles moderados, aunque se produce un aumento a la sensibilidad periférica a insulina, también se rompe el balance entre las EROs y las ERNs, lo

que favorece el estrés oxidativo y la muerte celular. Por tanto cuantos más altos sean estos niveles, mayor será la neurodegeneración, o, dicho de otra manera, cuanto más grave sea la diabetes mayor será la probabilidad de desarrollar demencia. Esto además también va relacionado con la pérdida de actividad antioxidante con la edad, que favorecerá aún más la aparición del Alzheimer.¹⁹

Otra importante causa de la aparición del estrés oxidativo se da como consecuencia de la aparición de anormalidades mitocondriales. La regulación negativa del transportador de insulina de la barrera hematoencefálica reduce los niveles de insulina en el cerebro e inhibe la fosforilación de IRS inhibiendo la cascada de señalización de MAPK y de PI3K que mantiene la plasticidad neuronal. De esta manera también se produce una inhibición de la respuesta celular frente al estrés y de la generación de transportadores que favorecen la entrada de glucosa a la neurona, GLUT3. Finalmente, esto tiene como consecuencia el descenso en la producción de glucosa por la mitocondria, lo que se asocia con un aumento en la producción de EROs y ERNs, produciendo una descompensación celular que termina en un daño mitocondrial y en otros orgánulos celulares como consecuencia del estrés oxidativo.

Por último, en este apartado es importante señalar que el estrés oxidativo es capaz de actuar en diversos niveles de la regulación neuronal. Por un lado es capaz de dañar lípidos de membrana y alterar la permeabilidad neuronal y el metabolismo lipídico acumulando restos lipídicos tóxicos en el cerebro, puede actuar sobre diversas proteínas alterando su acción como canales iónicos o receptores de membrana, o sobre otras proteínas con actividad enzimática, puede actuar generando aductos en el DNA e impidiendo tanto la transcripción como la replicación neuronal, puede actuar activando metales que lleven a cabo una actividad tóxica a nivel celular o también puede actuar facilitando la formación de agregados que precipiten y favorezcan la muerte celular. Todo esto se resume en un descenso de la protección neuronal que favorecerá su muerte por daño oxidativo y generará un descenso en la proliferación y crecimiento de estas células, lo que estará asociado con un aumento de la probabilidad de los pacientes diabéticos de desarrollar patologías neuronales como el Alzheimer.⁸

f) Daño mitocondrial: Las mitocondrias son orgánulos celulares encargados de la producción de energía, ya sea por vías anaerobias o por el ciclo de Krebs, o la oxidación de ácidos grasos. También participa en otros procesos relacionados con la oxidación, la degeneración y la muerte celular. Uno de los muchos cambios que se producen en las células con el envejecimiento involucra a estas mitocondrias, cuyo DNA se verá mutado, conduciendo a alteraciones

estructurales en proteínas de la cadena respiratoria, deficiencias en el metabolismo oxidativo e incremento de la apoptosis, aumento en la formación de EROs y disminución en los sistemas antioxidantes. Como se ha comentado en el apartado anterior la diabetes es una importante fuente de aparición de estrés oxidativo, lo cual vendrá fuertemente asociado con el daño mitocondrial. La mitocondria será la principal fuente de EROs y, por tanto, al ser dañada por la resistencia a insulina, será una importante puerta de conexión entre la Diabetes y el Alzheimer. El aumento excesivo de EROs produce una respuesta inflamatoria crónica, citotoxicidad, alteraciones en la ubiquitinación y degradación de proteínas, oxidación de componentes celulares y daños irreversibles en la funcionalidad proteica, lo que conlleva una mayor disfunción mitocondrial. El aumento de EROs viene acompañado por un descenso en la respiración mitocondrial y por tanto en la obtención de energía, lo que termina en la apoptosis y destrucción celular.

En este punto actúa de forma importante la forma activa de la vitamina B1, Pirofosfato de tiamina (PPT). Esta molécula tiene una actividad protectora que previene y/o disminuye la producción y el daño producido por EROs, mejora la respiración celular, tiene actividad antioxidante que normaliza la peroxidación lipídica e inhibe la glucosilación no enzimática de las proteínas, además de mejorar la acción de otros sistemas antioxidantes. Su acción se debe a que aumentan los niveles de glutatión, con una actividad claramente protectora frente a las EROs. Para que este sistema funcione debe encontrarse además activa la glutatión peroxidasa encargada de transformar los peróxidos en alcoholes y evitar la peroxidación lipídica y otros daños causados por las EROs. Otra enzima de gran importancia será la Glutatión-S-Transferasa (GST) cuya inducción sumada al incremento de los niveles de glutatión inducidos por el tratamiento con PPT puede ser una importante vía citoprotectora que evite el desarrollo de demencias. Por otro lado esta molécula disminuye su funcionalidad con el envejecimiento lo que favorece que la alteración mitocondrial causada por la diabetes pueda incidir en la aparición de demencias, ya que con el envejecimiento se perderá esta defensa sistemática frente al estrés oxidativo.²⁰

5.2.2. Mecanismos dependientes de la EA:

a) Amilina: La amilina es un péptido sintetizado y cosecretado con la insulina por las células β -pancreáticas. Al igual que la insulina actúa regulando los niveles de glucemia sanguíneos. Actúa sobre receptores situados principalmente en el sistema nervioso, y de esta forma regula tejidos periféricos como son el páncreas (inhibe la producción de glucagón postprandial y evita

la producción de glucosa por el hígado) y el tracto gastrointestinal (retrasando el vaciamiento gástrico) y también tiene efectos centrales reduciendo la ingesta de alimentos y acelerando la saciedad. Los últimos estudios realizados observan una asociación entre la producción de esta molécula y la posibilidad de desarrollar la EA. En las fases iniciales de la Diabetes tipo 2 existe un aumento de la producción de insulina, con la intención de intentar vencer la resistencia corporal frente a esta hormona. Este aumento de la secreción de insulina viene acompañado de un aumento proporcional de la secreción de amilina, que puede servir para proporcionar al organismo un control sobre los niveles glucémicos, pero que, por otra parte, también es capaz de acelerar el desarrollo de la Diabetes. La causa de que pueda acelerar el desarrollo de la Diabetes no es debida a su mecanismo fisiológico de unión a receptores centrales y activación de diversas vías regulatorias, sino que se debe a sus propiedades estructurales. La amilina es una proteína incluida en el grupo de las proteínas amiloidogénicas, entre las que se incluye el péptido β A, y que se caracteriza por su capacidad de agregarse y formar pequeños oligómeros. Estos agregados se formaban con gran frecuencia sobre las células β pancreáticas encargadas de la producción de insulina, promoviendo su apoptosis y agravando la enfermedad de la diabetes. Por otro lado los últimos estudios realizados por el centro de la EA de Universidad de California Davis²¹ encontraron que las placas amiloides formadas en pacientes con Alzheimer estaban formadas por depósitos de β A junto a amilina, la cual se acumulaba en la sustancia gris cerebral y en los vasos que irrigan el sistema nervioso generando un aumento de la apoptosis neuronal y favoreciendo el desarrollo de las demencias. Por último, también es importante referirse en este punto a que existen estudios que refieren una asociación entre el uso de fármacos hipoglucemiantes orales, en especial las sulfonilureas, y el aumento en la secreción de amilina, lo que podría asociarse con una aceleración del proceso de deterioro tanto pancreático como neuronal, por ello se ha comenzado a utilizar un análogo de amilina, llamado “Pramlintide” (Symlin), cuya estructura no es válida para la agregación, reduciendo la formación de agregados amiloides, y que además mantiene la función reguladora de la amilina que favorece el control de los niveles glucémicos en diabéticos.²²

b) Mecanismo dependiente de Tau: Como hemos mencionado, una de las principales causas del desarrollo de la EA es la hiperfosforilación de las proteínas TAU. Las proteínas TAU son proteínas microtubulares que abundan en las neuronas y cuya principal función es la estabilización de los microtúbulos axonales a través de la interacción con la tubulina. Estas proteínas al verse hiperfosforiladas tienen tendencia a formar ovillos neurofibrilares que terminan con la muerte neuronal y la aparición de las demencias. Los últimos avances

encuentran una posible asociación entre la diabetes y la fosforilación de TAU, basada en la ruta de señalización activada por la insulina. La insulina mediante la activación de PI3K actúa inhibiendo GSK3- β , que se trata de una enzima de vital importancia en el desarrollo del Alzheimer por su actividad en la fosforilación de las proteínas TAU. Por tanto, en un estado diabético la resistencia a la insulina repercute en una menor inhibición sobre esta enzima e indirectamente favorece la hiperfosforilación de las proteínas TAU y la formación de ovillos neurofibrilares. Además a este proceso hay que añadir que la resistencia a insulina también produce un descenso en la activación de la proteína fosfatasa PP2A, que es una fosfatasa encargada de la desfosforilación de las proteínas TAU. Estas proteína fosfatasas actúan como un sistema protector de las neuronas, evitando el daño y la apoptosis de las neuronas y por tanto siendo un sistema preventivo del desarrollo de demencias. Como conclusión, el estado diabético favorecerá la producción de ovillos neurofibrilares, ya que inhibe la enzima encargada de su aclaramiento y deja de inhibir otra enzima encargada de su formación.

c) Mecanismo β -amiloide: El péptido β A, es un péptido producido de forma natural por el organismo con la función de activar diferentes vías de quinasas, regular el transporte de colesterol, proteger del estrés oxidativo y con actividad antimicrobiana. Sin embargo, juega un papel muy importante en la producción de placas seniles en la EA. Esto se debe a su capacidad agregante, que genera la formación de acúmulos fibrilares que bloquean la actividad sináptica de las neuronas. Este péptido se forma a partir de la función de las secretasas, que son unas enzimas encargadas de romper la proteína precursora de β A (APP). Las alfa-secretasas son capaces de formar restos de APP solubles y sin capacidad de agregación que serán eliminados con facilidad. Sin embargo la β y γ -secretasas generan residuos β A que tendrán tendencia a agregarse y formar las placas seniles. En el Alzheimer, por tanto, se producirá un descenso de la vía de la alfa secretasa que se verá superada por la vía de la beta y ganma secretasa. Estos péptidos amiloides sin embargo pueden ser eliminados fácilmente por dos vías, una proteosoma-dependiente y otra proteosoma-independiente. La importancia para asociar el Alzheimer con la Diabetes se encuentra en la vía proteosoma- independiente, ya que la enzima que participa en ella es una enzima degradadora de insulina (EDI). La Diabetes tipo 2 se caracteriza por el aumento en la producción de insulina con la intención de contrarrestar la resistencia del organismo frente a esta hormona, por consiguiente el exceso hormonal deberá ser compensado con un aumento en su degradación, lo cual saturará la actividad de EDI, que como ya hemos dicho es la misma que se encargará de la degradación del péptido β A. Por tanto se puede apreciar que el aumento en los niveles hormonales de insulina derivado de la Diabetes

produce un aumento en la formación de los depósitos amiloides en el cerebro por déficit en la degradación de dicho péptido, de tal forma que se generará un mayor riesgo de desarrollar Alzheimer.²³

6. CONCLUSIONES

Tras realizar una extensa revisión bibliográfica resulta complicado negar la existencia de una asociación entre la EA y la DM. Existen muchos mecanismos que confirman esta relación, los cuales he tratado de exponer en el desarrollo del trabajo. Estos nuevos descubrimientos nos muestran una nueva vía de control y lucha contra estas dos enfermedades, y nos ofrecen un nuevo conocimiento de gran utilidad a la hora de conocer a que patologías nos enfrentamos. Resulta importantísimo continuar realizando investigaciones sobre este tema con la intención de conseguir estudios que demuestren con precisión la existencia real de esta asociación. Además esta nueva situación hace que la prevención de la diabetes se vuelva doblemente importante para reducir la incidencia de estas dos patologías, y a su vez transforma el control glucémico de los pacientes diabéticos y el tratamiento de estos mismos, en dos medidas preventivas de cara a la aparición del Alzheimer. Debido a las estimaciones que definen un gasto sanitario cercano al billón de dólares anuales en el tratamiento de estas enfermedades para el año 2050, los sistemas sanitarios deberían considerar como medidas primordiales realizar campañas de educación sanitaria que promuevan hábitos de vida saludables y fomentar la importancia entre los pacientes diabéticos de controlar la dieta, hacer ejercicio y controlar sus niveles glucémicos, con la intención de hacer que estas estimaciones no se hagan realidad, aumentando la calidad de vida de la población y reduciendo la carga económica que estas enfermedades suponen anualmente.

7. BIBLIOGRAFÍA

1. Organización Mundial de la Salud. Información sobre la situación mundial de las enfermedades no transmisibles 2010. Suiza: Organización Mundial de la Salud; 2011.
2. Real Academia Española. Diccionario de la lengua española (22ªed.)(2012). <http://www.rae.es/rae.html>
3. Federación internacional de diabetes (FID). Atlas de la diabetes de la FID. 6ª edición. Bruselas, Bélgica; 2013.
4. Red de grupos de estudio de la diabetes (Sede web). España: redGDPS; 2015[actualizado en 2015; acceso 24 de Mayo de 2015]. <http://www.redgdps.org/>
5. Romano Martín F, Nissen María D, Del Huerto Paredes N.M. y Parquet Carlos A. Enfermedad de Alzheimer. Rev. de posgrado de la VIa Cátedra de Medicina. 175: 9-12 (2007).

6. Ruiz de Sánchez C, Nariño D, Fernando Muñoz J. Epidemiología y carga de la Enfermedad de Alzheimer. *Acta Neurol Colomb.* 26: 87-94 (2010).
7. Alzheimer's disease international. Informe mundial sobre el Alzheimer. Londres, Reino Unido: Alzheimer's disease international; 2009.
8. Butterfield DA, Di Domenico F & Barone E. Elevate risk of type 2 diabetes for development of Alzheimer disease: A key role for oxidative stress in brain. *Biochim et Biophys Acta.* 1842:1693-1706 (2014).
9. Olivares Reyes JA. y Arellano Plancarte A. Bases moleculares de las acciones de la insulina. Departamento de Bioquímica, Centro de Investigación y de Estudios Avanzados del IPN.27:9-18 (2008)
10. May O. Diabetes and Insulin Signaling: A New Strategy to Promote Pancreatic β Cell Survival. Cayman Chemical USA. 2108:(2008) <https://www.caymanchem.com/app/template/Article.vm/article/2108>
11. Tchekvina E & Komelkov A. *Biochemistry, Genetics and Molecular Biology: Protein Phosphorylation in Human Health.* 1ªed Rusia: Intech; 2012.
12. Alvarez A. Efectos de la insulina y el glucagón sobre el metabolismo. *Biometa, Bioquímica y metabolismo.*(2012)
<https://biometak1.wikispaces.com/Efectos+de+insulina,+glucag%C3%B3n+sobre+el+metabolismo>
13. De la Monte SM & Wands JR. Alzheimer's Disease Is Type 3 Diabetes—Evidence Reviewed. *J Diabetes Sci Technol.* 2: 1101–1113 (2008).
14. Jagua Gualdrón A & Ávila Ávila V. Insulin and Alzheimer disease: type 3 diabetes. *Rev Fac Med Univ Nac Colomb.* 55: 66-70 (2007).
15. Triana Mantilla ME. La hiperglicemia y sus efectos tóxicos. Un concepto patogénico para la micro y macroangiopatía diabética. *Rev Cubana Angiol y Cir Vasc.* 2:131-141 (2001).
16. Formiga F, Reñe R y Pérez Maraver M. Demencia y diabetes: ¿relación casual o causal? *Medicina Clínica.* 144;176-180 (2014). <http://dx.doi.org/10.1016/j.medcli.2014.01.026>
17. Sato N y Morishita R. Brain alteration and clinical symptoms of dementia in diabetes: A β /tau dependent and independent mechanism. *Front. Endocrinol.* 5: 1-4 (2014).
18. Brugts MP, Van Duijn CM, Hofman A, Koudstaal PJ, Arfan Ikram M, Janssen J et al. Insulin-Like growth factor-I receptor stimulating activity is associated with dementia. *Journal of Alzheimer's disease.* 42: 137-142 (2014).
19. Cruz Hernández J, Licea Puig ME, Hernández García P, Abraham Marcel EA, Yanes Quesada M. Estrés oxidativo y diabetes mellitus. *Rev Mex Patol Clin.* 58: 4-15 (2011).
20. González Loyola JG, Hernández Montiel HL. Síndrome metabólico, diabetes y estrés oxidativo en la enfermedad de Alzheimer y Parkinson. Papel potencial del pirofosfato de tiamina. *Revista Electrónica Medicina, Salud y Sociedad.* 3: 1-22 (2013).
21. Jackson K, Barisone GA, Diaz E, Jin LW, Decarli C & Despa F. Amylin deposition in the brain: A second amyloid in Alzheimer disease?. *Ann Neurol.* 74: 517-526 (2013).
22. Novials A y Rojas I. Amilina: del estudio molecular a las acciones fisiológicas. *Rev. Endocrinología y Nutrición.* 48: 234-245 (2001).
23. Rodríguez Poncelas A. Deterioro de las funciones ejecutivas en los pacientes diabéticos. *Alzheimer Real Invest. Demenc.* 56: 37-42 (2014).