DIABETES Y ALZHEIMER
REVISIÓN NARRATIVA

ALEJANDRA GARCÍA REYES

UNIVERSIDAD EL BOSQUE
FACULTAD DE MEDICINA
BOGOTÁ
2019

DIABETES Y ALZHEIMER
REVISIÓN NARRATIVA

ALEJANDRA GARCÍA REYES

TRABAJO DE GRADO PARA OPTAR POR EL TITULO DE MÉDICO CIRUJANO

SANDRA VARGAS CRUZ
MÉDICO Y CIRUJANO, MAGISTER EN SALUD PÚBLICA

UNIVERSIDAD EL BOSQUE
FACULTAD DE MEDICINA
BOGOTÁ
2019

Nota de Aceptación

_____

_____

_____

_____

Presidente del Jurado

_____

Jurado

_____

Jurado

Escribe aquí la Ciudad y Fecha (día, mes, año) (Fecha de entrega)

“La Universidad EL BOSQUE no se hace responsable
de los conceptos emitidos por los investigadores
en su trabajo, solo velará por el rigor científico,
metodológico y ético del mismo
en aras de la búsqueda de
la verdad y la justicia”

Principalmente a mi padre; Carlos García del Rio. Gracias madre; Adalgiza Reyes, a mis hermanos y a Dios.

AGRADECIMIENTOS

Me siento verdaderamente orgullosa de mi misma, en esta oportunidad me doy un gran aplauso, por haber sacado adelante este proyecto a pesar de todas las limitaciones que obstaculizaron el proceso, en un principio se veía tan complejo, casi imposible de desarrollar, pero con la ayuda de Dios, esfuerzo y dedicación logré terminar algo tan importante para mi carrera como médica.

Mi primer agradecimiento va dedicado a mi Alma Mater, mi universidad, a quien le debo lo que soy como estudiante de pregrado de Medicina, me apoyaron incondicionalmente en momentos de dificultad y el día de hoy puedo decir con orgullo que hice parte de una facultad hermosa y sin lugar a dudas excelente. A la Dra Sandra Vargas, quiero darle un agradecimiento especial, sus herramientas en este ámbito de la investigación son indiscutibles, gracias por el tiempo y la confianza que dedicó en mi proyecto y en mi persona.

Por último pero no menos importante a mi padre, mi madre y hermanos, que son mi motivación para siempre seguir adelante con el significado de mi vida. Por ellos mantengo mis sueños y esperanzas arriba, sin importar los tropiezos son quienes me impulsan a volver a levantarme y seguir luchando.

CONTENIDO

	Pág
RESUMEN	8
ABSTRACT	10
INTRODUCCIÓN	11
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA Y JUSTIFICACIÓN	13
OBJETIVOS	14
OBJETIVO GENERAL	14
OBJETIVOS ESPECÍFICOS	15
MARCO TEÓRICO	16
MECANISMOS PATÓGENOS DE LA POSIBLE RELACIÓN ENTRE LA ENFERMEDAD DE ALZHEIMER Y LA DIABETES MELLITUS TIPO II	18
METODOLOGÍA	20
RESULTADOS	23
EVIDENCIA DE ESTUDIOS EXPERIMENTALES EN ANIMALES	23
EVIDENCIA DE ESTUDIOS OBSERVACIONALES EN HUMANOS	25
DISCUSIÓN	31
CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES	33

RESUMEN

Objetivo: Realizar una revisión narrativa para analizar la asociación entre la enfermedad de Alzheimer y la Diabetes Mellitus tipo II de utilidad para los lectores, comunicando lo relacionado con su mecanismos patogenicos y determinar la posible existencia de una nueva enfermedad llamada Diabetes Tipo III que unifique ambas entidades por medio de evidencia observacional y experimental.

Metodología: Revisión narrativa. Se revisaron múltiples artículos científicos en inglés y español de Pubmed sobre la temática planteada, de distintos autores en los últimos años. Términos de búsqueda: palabras clave en el buscador; "Diabet", "Dement", "Alzheim", "Diabet type III", "Diabet Mellitus type II" y "cognitive alterations". A partir de los resultados de los estudios documentados tanto observacionales como experimentales se derivan las conclusiones.

Resultados: Entre la evidencia recolectada por artículos científicos, los estudios con animales reportan que a pesar de identificar datos en los resultados que apuntan a que ambas enfermedades se relacionan entre sì, la evidencia aún no es 100% confirmatoria, sobre una Diabetes tipo III. Mientras que los estudios observacionales (una revisión sistemática y un metaanálisis) se consideraron no concluyentes en cuanto a estar a favor con la asociación entre la Diabetes Mellitus tipo II y la Enfermedad de Alzheimer.

Conclusión: Al finalizar la revisión narrativa se puede concluir que hasta el momento la evidencia todavía no es suficiente como para determinar la existencia de la Diabetes Tipo III. Sin embargo, la mayoría de los estudios con resultados positivos soportan el hecho de que los estados de hiperglucemia crónica se puede considerar como posible factor de riesgo para un inicio de alteraciones cognitivas que se originan en este tipo de demencia llamada; Enfermedad de Alzheimer.

Palabras clave: Diabetes Mellitus, Enfermedad de Alzheimer, Deterioro Cognitivo, Diabetes tipo III, Demencia, TAU.

ABSTRACT

The objective of this project was to perform a narrative review that analyze the association between Alzheimer's disease and Type II Diabetes, and to determine if it really exist a new type of diabetes called Diabetes type III unifies both entities, or not. We begin by searching for multiple articles in english or spanish starting by this search terms: "Diabetes", "Dementia", "Alzheimer", "Type II Diabetes", "Mild cognitive impairment" and "Cognitive Alterations". Among the evidence collected by scientific articles, the results in animals consider type III diabetes as a possible new entity, that relates type II Diabetes with Alzheimer's disease, while the observational selected (a systematic review and a meta-analysis) are inconclusive, regarding the association between these two pathologies. At the end of this narrative review it can be concluded that so far, the evidence is still not enough to determine the existence of a new type of diabetes. However, most studies support by positive results that somehow the states of chronic hyperglycemia can be considered as a possible risk factor for the onset of cognitive disorders.

INTRODUCCIÓN

La demencia es conocida mundialmente como un conjunto de alteraciones a nivel cerebral que afectan la memoria, la mentalidad y el aprendizaje con un gran impacto social y personal. La enfermedad del Alzheimer es su forma de presentación más común y se comporta degenerando progresivamente la esfera mental de las personas, sobre todo al cumplir cierta edad. Se estima que anualmente, en el mundo, se reportan alrededor de 4,6 millones de casos nuevos con demencia donde más del 50% son Alzheimer y su número se verá duplicado cada 20 años (1).

Estudios muestran que existe un incremento en la prevalencia de casos con demencia de un 2 a 3 % en pacientes en edades entre los 70 y 75 años y en un 20 a 25% en aquellos mayores a 85 años de edad. En cuanto al sexo existe un índice de prevalencia superior en mujeres en comparación con los hombres con un RR= 1,3. Estos índices se ven alterados dependiendo de los factores socioeconómicos y culturales de cada población y la mayoría de los casos reportados se encuentran en países subdesarrollados (2).

a Diabetes Mellitus tipo II, se conoce como una enfermedad que hace parte de los principales problemas de salud pública a nivel mundial y se encuentra en todos los estratos sociales. Donde existe una resistencia a la insulina y disminución de sus niveles sanguíneos que llevan al paciente a un estado hiperglucémico que termina secundariamente afectando áreas a nivel cerebral causando un deterioro cognitivo y alteraciones en habilidades como la memoria y la velocidad de aprendizaje, el habla y la conducta. (3)

Según datos de la Organización Mundial de la Salud, en el 2014 se reportaron 422 millones de casos con diabetes en comparación con los 108 millones diagnosticados con esta misma entidad en 1980. Los estados hiperglucémicos causaron más 2 millones de muertes en el 2012 donde el 70% se dieron antes de los 70 años de edad, por lo que para el 2030 se estima que sería la séptima causa de muerte a nivel mundial (3).

La enfermedad de Alzheimer y la Diabetes Mellitus tipo II son enfermedades crónicas degenerativas con un gran impacto social, familiar y personal. El nuevo enigma planteado es si existe una asociación entre las ambas entidades conformando un tipo nuevo de diabetes que fusione sus características y solo afecte al cerebro, llamada la Diabetes tipo III.

Este documento presenta los resultados de una revisión narrativa dedicada al tema de la Diabetes tipo III, en este estudio se revisan múltiples artículos médicos que soportan esta relación entre la Enfermedad del Alzheimer y la Diabetes Mellitus tipo II.

Principalmente se explicará la fisiopatología de ambas entidades y cuáles son los mecanismos biológicos y moleculares que las relacionan entre sí, luego se adentrará en los distintos experimentos que se han realizado tanto en humanos como animales fundamentando la evidencia de la Diabetes tipo III. Y por último se comentará sobre las implicaciones terapéuticas que podría tener su descubrimiento.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA Y JUSTIFICACIÓN

La diabetes mellitus es una enfermedad crónica grave que afecta hoy en día a más de 500 millones de personas alrededor del mundo sin importar el sexo, la edad o estrato sociocultural al que pertenezcan. Para el 2045 se espera un incremento del 62% de personas que padezcan esta enfermedad en Centro y Sur América, una cifra alta. Según los reportes de la Cuenta de Alto Costo sobre las patologías que causan enfermedad renal crónica, se ha visto en Colombia un incremento en la prevalencia de casos diagnosticados con diabetes de aproximadamente 2 personas por cada 100 habitantes. (4)

Los datos mencionados son sin lugar a dudas alarmantes y entre las complicaciones a las que nos enfrentamos con un mal control de esta enfermedad tan frecuente están las alteraciones cognitivas. El cerebro es uno de los órganos blanco que se va a ver afectado en caso de un mal control metabólico, al igual que los riñones causando enfermedad renal crónica, los ojos terminando en una posible ceguera parcial o completa, e incluso se indicaría una amputación de una extremidad si las alteraciones avanzan a nivel microvascular (4).

Por lo otro lado tenemos a la Enfermedad de Alzheimer, el tipo de demencia más común de todas, presente actualmente en más de 50 millones de personas alrededor del mundo, afectando su memoria, pensamientos, emociones y su conducta. Esta es una entidad, a mi parecer, aún más complicada que la diabetes por muchas razones como. Su manejo, que hasta el momento no se cuenta con una cura establecida que detenga su completo deterioro (5). El impacto personal, social y familiar debe ser difícil, pero también lo es el impacto económico, personal y global al que conlleva. Se estima que en el 2015 se hizo un gasto global aproximado de 818 mil millones de dólares destinados a la demencia, representando casi el 1,09% del Producto Interno Bruto mundial, para este entonces las cifras seguramente se han triplicado (6).

En la diabetes tipo II, los cambios cognitivos afectan principalmente el aprendizaje, la memoria, la flexibilidad y velocidad mental. Desde 2005, se han publicado varios estudios de cohorte prospectivos

que han buscado establecer la relación entre la diabetes y los principales tipos de demencia incluyendo a la Enfermedad de Alzheimer, con resultados controvertidos (7,8)

Por lo anterior se decidió realizar esta revisión narrativa con la siguiente pregunta de investigación: ¿Existe una asociación entre la diabetes mellitus tipo II y la Enfermedad de Alzheimer?

La disposición para realizar la temática de esta revisión radica en una experiencia personal, mi padre, médico cardiólogo, escritor y deportista, una mente brillante que a sus 60 años comienza a desarrollar alteraciones en su memoria, su manera de hablar, problemas para expresarse y cambios de humor. Después de varias valoraciones se dio un diagnóstico final de Alzheimer y como ejemplo en varios reportes de paraclínicos se evidencia una tendencia a la hiperglucemia por lo que le diagnostican además una prediabetes.

El Alzheimer es una enfermedad que afecta sobre todo los familiares y personas que rodean al paciente, por esta razón es importante contar con un núcleo familiar unido, fuerte y positivo. En algún momento su incapacidad lo llevará a dejar de trabajar afectando la economía familiar, no podrá salir a lugares sin compañía de alguien o realizar tareas fáciles por lo que debe haber disposición por parte de los integrantes de la familia en ayudar o gastar dinero en cuidadores. El tratamiento destinado a enlentecer el progreso de la enfermedad es costoso y se debe contar con la seguridad de que se administren con la dedicación que necesita para una evolución clínica adecuada. Además, es importante mantener la calidad de vida de estas personas, aceptar su situación y procurar por su felicidad y tranquilidad.

Debería preocuparnos como médicos en formación, la manera cómo incrementan los números de casos de ambas entidades, estos problemas de salud pública progresivos son una realidad con múltiples enigmas y desencadenantes desafortunados. Por lo tanto considero relevante hablar sobre la Diabetes tipo III, como una nueva enfermedad que aun sin ser 100% confirmada, hoy en día tiene varios estudios científicos que fundamentan su potencial existencia, de esta manera se logra motivar a quien sepa al respecto a seguir indagando por más evidencia.

Tanto profesionales de la salud como de cualquier profesión deberían saber sobre los riesgos que los estados hiperglucémicos crónicos tienen a nivel orgánico en los pacientes, de esta manera podrán motivar en ellos y en los demás un estilo de vida saludable y los chequeos necesarios para un diagnóstico temprano, ya que muchos de estos casos se dan a causa del factor genético con antecedentes de diabetes u obesidad. A pesar de ser entidades que ya hacen parte de nuestro entorno, es importante seguir luchando por combatirlas, ya sea investigando nuevas alternativas de manejo hasta llegar a una cura o motivando a la prevención de las enfermedades y la promoción de la salud.

Con este proyecto espero comunicar el impacto que tiene conocer la relación entre estas dos patologías, al igual que saber si se trata de la existencia de otro posible tipo de diabetes, la Diabetes tipo III ya que de esta manera se logra motivar a los lectores a seguir estudiando y avanzar en nuevas medidas terapéuticas para estas enfermedades tan catastróficas.

OBJETIVOS

OBJETIVO GENERAL

Analizar la asociación entre la Diabetes Mellitus tipo II y la Enfermedad de Alzheimer.

OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Describir la evidencia de la relación entre diabetes y enfermedad de Alzheimer en estudios experimentales en animales.
- Determinar la relación entre la enfermedad de Alzheimer y la Diabetes Mellitus tipo II en estudios observacionales en humanos.

MARCO TEÓRICO

La Diabetes Mellitus tipo II es conocida como una enfermedad crónica, metabólica que se asocia principalmente a la obesidad, acompañándose de un estado de resistencia a la insulina y una alteración funcional de las células pancreáticas (8). La descompensación metabólica en pacientes obesos crea una resistencia a la insulina, el cual se considera un proceso fisiológico consistente en la presencia de concentraciones de insulina que no logran el objetivo de disminuir los niveles glucémicos en sangre (8)

Nuestras células beta ubicadas en los Islotes de Langerhans del páncreas, son células de tipo endocrinas las cuales tienen como función sintetizar y segregar insulina. Dichas células intentan compensar este estado de resistencia a la insulina al sobre estimularse aumentando su masa celular, lo que resulta en un estado de hiperinsulinemia, para mantener los niveles de azúcar en sangre estables en un principio (8)

Sin embargo, después de cierto tiempo estas células Beta irán disminuyendo su poder productivo, sin poder mantener la hiperinsulinemia, por ende se dará un déficit de insulina acompañado del estado de resistencia. Lo que posteriormente termina en índices glucémicos séricos altos o hiperglucemia, al terminar de comer, agravando hasta obtener resultados en ayunas altos, entidad conocida como la Diabetes Mellitus Tipo II (8)

En la diabetes mellitus tipo II el adipocito es la célula en donde se inicia este proceso de resistencia a la insulina ya que almacena ácidos grasos en forma de triglicéridos. En los pacientes obesos, la capacidad de almacenamiento de estas células se ver comprometida por lo que estas células empiezan transportar estos ácidos grasos a órganos como el hígado y el músculo esquelético. (8)

El músculo esquelético cuenta con un 80% del depósito de glucosa gracias a que la insulina lo predetermina como principal órgano blanco, de manera fisiológica. Este acúmulo de ácidos grasos

reubicados va a bloquear la señal de la insulina llevando a una resistencia a esta misma en el músculo esquelético. (8)

A nivel celular esto se explica de la siguiente manera: se da principalmente una unión de la insulina a su receptor, luego se fosforila el sustrato del receptor de insulina 1 o IRS 1 en la tirosina, que es un aminoácido no esencial, que con lleva a la activación de la vía fosfoinositol 3 cinasa o PI3-K , que posteriormente fomentará la translocación de los transportadores de glucosa como GLUT-4, del citoplasma a la membrana de la célula lo que va a inducir a la entrada de la glucosa por medio de poros. (8)

Cuando ingresan los ácidos grasos libres a nivel celular se activa el diacilglicerol o DAG y luego la proteína cinasa C, la cual se encarga de fosforilar a el sustrato del receptor de insulina en la serina en vez de realizarse en la tirosina lo que genera que ya no se encuentre disponible este sustrato para la insulina cuando llegue el momento de entrar a la célula, originando la llamada resistencia a la insulina característica de la Diabetes Mellitus tipo II, proceso que se explica en la figura 1 (8).

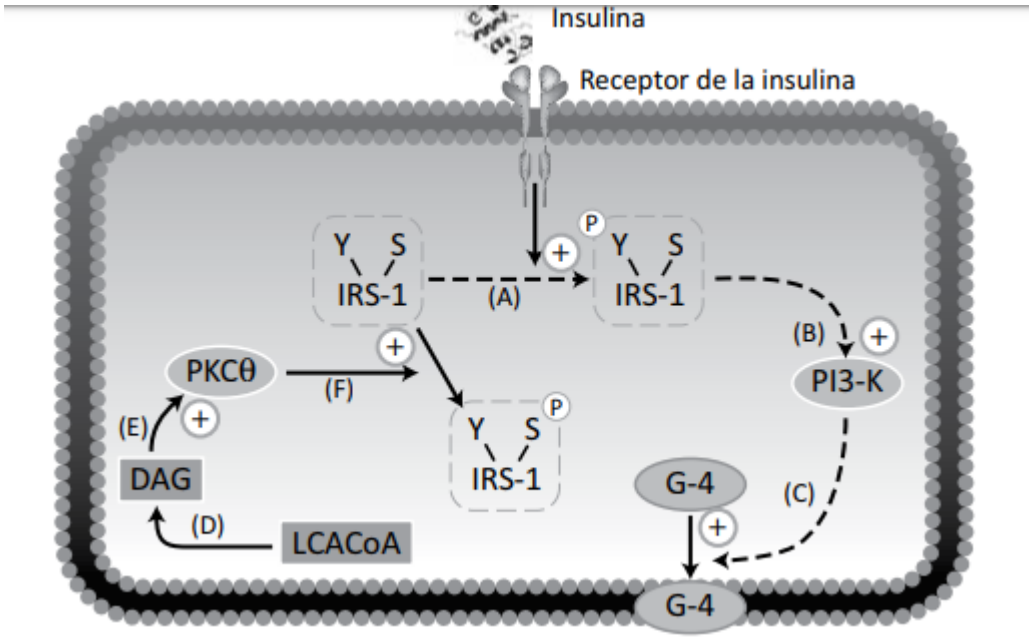

Figura 1. J A Barcias Fisiopatología de la diabetes mellitus tipo 2 (DM2) Colombia: Comité Editorial Fascículo Diabetes. 2009: 19 – 21.

Entonces la Diabetes tipo III explicaría como al parecer este estado de descompensación metabólica crónica, hiperglucemia y resistencia a la insulina a largo plazo terminan afectando nuestro cerebro, alterando la funcionalidad cerebral, causando cambios a nivel del citoesqueleto y muerte celular, lo que inicia un proceso de alteración cognitiva o algún tipo de demencia especialmente originar una Enfermedad de Alzheimer.

En el Alzheimer por otro lado, nos enfrentamos a una Encefalopatía Neurodegenerativa Primaria sin causa establecida, caracterizada por un deterioro cognitivo, de la memoria, el aprendizaje y alteraciones en la conducta. Existen dos tipos de lesiones que caracterizan la enfermedad que son: la presencia de placas seniles entre neuronas, localizadas extracelularmente, con una longitud de 20 a 100 micras, conformadas principalmente por un centro de beta amiloide de 42 aminoácidos (AB42) y que en su alrededor se encuentran las microglias activadas, los astrocitos y las neuritas degeneradas. Secundariamente se evidencian en estas placas seniles componentes como; la alfa 1 antiquimotripsina, alfa 2 macroglobulina, las presenilinas, la apolipoproteína E y la ubiquitina (9).

Los acúmulos de cuerpos beta amiloides característicos de la enfermedad son sintetizados por la Proteína Precursora de Amiloide, presente en las membranas celulares. Estos acúmulos causan afectaciones en las terminales sinápticas ya que inducen a una especie de intoxicación del hipocampo. Que además se acompaña de alteraciones en el citoesqueleto neuronal, causadas al formarse unos ovillos o husos neurofibrilares los cuales básicamente están formados por filamentos helicoidales pareados que se conforman por agregados de TAU hiperfosforilada (siendo Tau una Proteína Asociada a Microtúbulos), ubiquitina y péptidos BA (10).

En la enfermedad de Alzheimer estos Ovillos Neurofibrilares se reconocen por ser desordenados y entorpecer el transporte axonal, proceso que se da mediante la hiperfosforilación de TAU, que por defecto ocasiona que comiencen a auto agregarse los filamentos, formando un desorden que al intentar interactuar con los microtúbulos, no logran una función eficiente de transporte, la cual sería la segunda característica histopatológica importante de esta enfermedad. (9)

MECANISMOS PATÓGENOS DE LA POSIBLE RELACIÓN ENTRE LA ENFERMEDAD DE ALZHEIMER Y LA DIABETES MELLITUS TIPO II

Existen varias características moleculares y bioquímicas que nos hacen pensar en una relación estrecha entre los mecanismos patógenos que causan la Diabetes Mellitus tipo II (DM) y la Enfermedad del Alzheimer (EA). La evidencia ha demostrado que la degeneración cognitiva acompaña a estas dos entidades y su proceso para llegar a ello se puede presentar por distintos mecanismos como lo es el de la resistencia y deficiencia de la insulina a nivel cerebral.

Entonces se dice que la diabetes tipo III se fundamenta en una deficiencia y resistencia a la insulina que se limita al cerebro viéndose entonces como un mecanismo de neurodegeneración presentado en la forma más común de las demencias, la enfermedad del Alzheimer. (11)

La Diabetes tipo II se basa fisiopatológicamente en un estado de hiperglicemia crónica asociada a una resistencia a la insulina localizada en los tejidos periféricos, que molecularmente hablando, se dan por un descenso en la expresión de los receptores de insulina, en la actividad del receptor de la tirosin kinasa, la disminución de la actividad de la kinasa fosfatidil-inositol1-3 en el músculo esquelético y adipocitos, además de una disminución en la expresión del sustrato del receptor de insulina tipo 1 y el factor de crecimiento insulínico (11).

Por otro lado la Enfermedad de Alzheimer cursa con una serie de eventos moleculares a nivel neuronal como estrés oxidativo crónico, daño en el material genético, trastornos funcionales de la mitocondria y la activación de varias vías de muerte celular. Se cree que el mecanismo fisiológico de resistencia y deficiencia de insulina dado en la Diabetes Mellitus Tipo II es la principal causa para que se desate esta cascada de daño celular que propicia las alteraciones cognitivas en múltiples casos si se cuenta con otros factores predisponentes (11).

Como primera evidencia para fundamentar esta hipótesis; estudios afirman que la expresión y proceso de fosforilación del gen TAU están mediadas por el factor de crecimiento mediado por insulina y la insulina misma. TAU, es una proteína que forma parte de las MAPs o proteínas asociadas a microtúbulos encontradas principalmente en las neuronas y contribuyen en el ensamblaje de monómeros de tubulina dentro de los microtúbulos que hacen parte del citoesqueleto neuronal y transporte axonal a partir de su fosforilación y desfosforilación (12)

En la enfermedad de Alzheimer TAU se desfosforìla en varios sitios para integrarse en los filamentos helicoidales apareados, formando desarreglos neurofibrilares que se consideran patológicos, perdiendo por completo su función en el citoesqueleto, alterando secundariamente la función fisiológica de múltiples quinasas y fosfatasas importantes a nivel neuronal en distintas áreas del cerebro, que en compañía de las placas seniles caracterizan esta entidad (12)

Podemos decir entonces que la Enfermedad de Alzheimer tiene un origen multifactorial, reconociendo a la edad avanzada como principal factor de riesgo e inicialmente que la hiperglucemia crónica logra en algunos pacientes (dependiendo de antecedentes y comorbilidades) que se presenten alteraciones a nivel cognitivo. La Diabetes Mellitus tipo II altera mecanismos fisiológicos como las vías de señalización mediadas por la insulina, debido a su déficit. (11)

Una característica importante en la fisiopatología de la enfermedad de Alzheimer son los acúmulos de proteína beta amiloidea, estos acúmulos propician un proceso inflamatorio el cual a su vez va a disminuir la respuesta celular a la insulina y a atenuar la señalización de la insulina misma. De aquí ocurre otra cascada de inflamación que termina en la neurodegeneración descrita, a partir de que se reactivan las microglias alrededor de la placas con acúmulos de beta amiloide dando lugar a que se reactiven citoquinas pro inflamatorias y quimiocinas, por ende se alteran procesos de transcripción, es por esto que en pacientes con este diagnóstico evidenciamos un aumento a nivel sanguíneo de mediadores inflamatorios como IL6, IL-1b, TFG-B IL-2 Y IL8 (13).

METODOLOGÍA

Tipo de Estudio

Se realizó una revisión tipo narrativa no sistemática, en donde el objetivo del proyecto era recopilar información que se considerase relevante sobre un tema en específico y realizar un resumen sobre lo leído, los artículos científicos incluidos en esta revisión son rescatados de bases de datos online como PubMed.

Criterios para la selección de estudios

Los artículos fueron extraídos desde la base de datos electrónica PubMed, en los idiomas inglés y español, encontrando fechas de publicación desde 1966 al año 2015. Se partió desde el tema escogido: la relación entre Diabetes Mellitus y la enfermedad de Alzheimer para iniciar la búsqueda, con el objetivo de encontrar e incluir los artículos que fueran más relevantes a la temática, que tuvieran un contenido claro y entendible y que además se encontrará la lectura completa del articulo disponible.

Como objetivo general se planteó determinar si existe una correlación entre la Enfermedad de Alzheimer y la Diabetes Mellitus tipo II por lo que se utilizaron los siguientes términos de búsqueda: “Diabetes”, “Dementia”, “Alzheimer”, “Diabet type III”, “Diabetes Mellitus type II” y “cognitive alterations”. Con el ánimo de encontrar principalmente evidencia de tipo experimental y observacional tanto en animales como en humanos, que me permitieran analizar por medio de sus resultados y conclusiones la posible relación que existe entre ambas entidades mencionadas.

Como criterios de exclusión, no se tomaron en cuenta artículos científicos que se encontraban incompletos, se excluyeron aquellos que no fueran en inglés o español y los que contaran con poco respaldo en sus estudios como por ejemplo estudios observacionales con pocos participantes.

Se obtuvieron 22 artículos científicos de los cuales se excluyeron aquellos con contenido o texto incompleto, también los que hablaban de otros tipos de demencia o los que contarán con contenido que no se considerara pertinente dado el número de participantes o que el contenido se extendiera demasiado el tema de la fisiopatología, quedando con un total de 13 artículos para estudiar escogidos por preferencia personal, teniendo presente el objetivo propuesto para desarrollar la revisión narrativa.

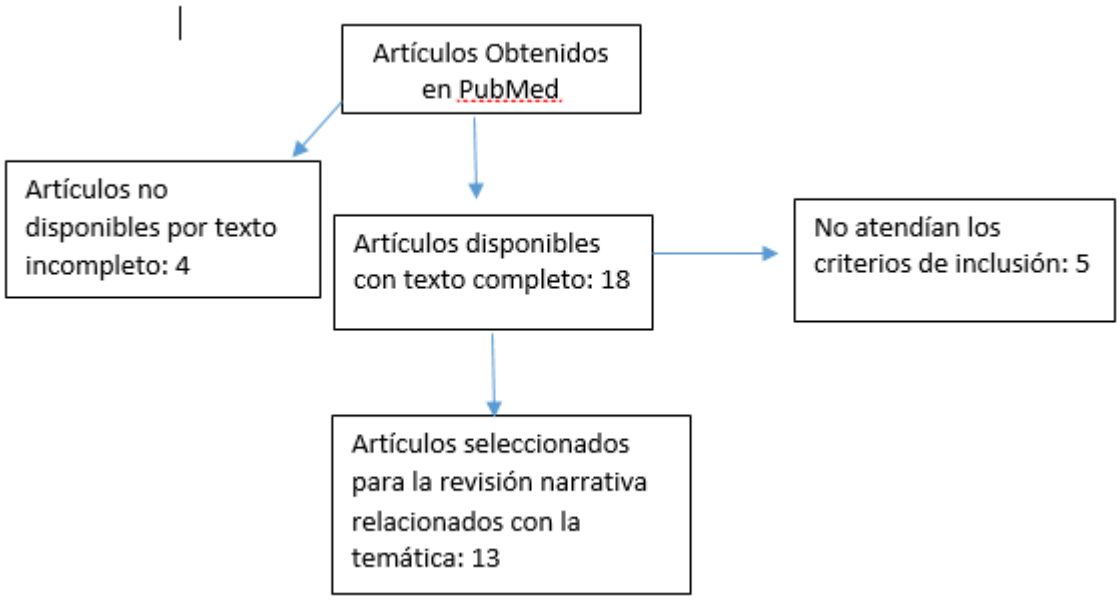

Figura 2. Selección de los artículos incluidos en la revisión narrativa

Estrategia de Análisis de información

Principalmente se realizó una investigación sobre las bases fisiopatológicas y hallazgos epidemiológicos de ambas entidades para un mejor entendimiento de los estudios. Luego se buscaron los artículos científicos a partir de las palabras claves mencionadas anteriormente y se escogieron los que por medio de estudios relacionaran la enfermedad de Alzheimer con la Diabetes Mellitus tipo II.

Se encontraron estudios realizados con humanos de tipo observacionales longitudinales, donde se aplicaron distintas metodologías de diagnóstico para confirmar la cantidad de personas con una diabetes en curso y las personas sanas, sin diabetes. Posteriormente se les dio un seguimiento a ambos grupos

de personas con el fin de determinar si al final del estudio si se encontraban características clínicas que sugirieran el inicio de un proceso demencial como la enfermedad de Alzheimer.

También decidí incluir los llamados estudios observacionales mecanicistas con humanos, donde mediante bases clínicas muestran resultados de tipo histológico en cerebros de personas postmortem, diagnosticadas con Alzheimer para definir si existe alguna asociación entre esta enfermedad y los mecanismos patógenos de la Diabetes Mellitus tipo II.

Por otro lado, como parte de los resultados, se incluyeron estudios experimentales realizados con ratones sanos y otros transgénicos, donde los autores buscaban encontrar respuestas al someterlos a experimentos invasivos.

A partir de la lectura de cada artículo, se seleccionó la información relevante relacionada con la metodología realizada, sus principales hallazgos, conclusiones y limitaciones del estudio para posteriormente a partir de todos los resultados y la evidencia obtenida en los estudios tanto observacionales como experimentales, escribir el documento respondiendo a cada uno de los objetivos específicos planteados.

RESULTADOS

EVIDENCIA DE ESTUDIOS EXPERIMENTALES EN ANIMALES

Incluimos cuatro estudios experimentales en animales realizados con el objetivo de determinar si existe una relación entre diabetes y la enfermedad de Alzheimer, en los primeros tres estudios se utilizó un medicamento llamado Estreptozocina, en ratones, el cual induce a alteraciones a nivel de las células pancreáticas originando un estado de diabetes mellitus tipo 1. En dos de estos estudios participan ratones transgénicos. Y por último, un cuarto estudio donde se utilizó un modelo de ratón con diabetes y Alzheimer y se describen los cambios evidenciados a nivel cerebral.

En el primer estudio experimental mostrado por de Monte *et al.* realizó un experimento en ratones, exponiéndose a una única inyección o dosis de un medicamento antitumoral llamado Estreptozocina el cual tiene un efecto citotóxico sobre las células Beta del Islote Pancreático, al estimular la generación de especies de oxígeno reactivo como superóxido y peróxido de hidrógeno que causan daños directamente en el DNA. Los ratones vivieron de dos a ocho semanas y se les sometió a pruebas de laberintos de agua de Morris, probando su memoria y aprendizaje, correlacionando los resultados con los cambios que se presentaban a nivel celular que sean indicativos de una neurodegeneración causada por la Enfermedad de Alzheimer (14).

Los resultados arrojados fueron principalmente un cerebro atrofiado con cambios que indican neurodegeneración, aumento de las glias y de la actividad de p53 (una proteína que promueve la muerte celular) en los ratones expuestos a Estreptozocina. También se vio un aumento de la Proteína Precursora de Amiloide Beta, tau fosforilado, GSK-3b que es una enzima que no solo regula a la insulina sino que también tiene como función fosforilar a TAU y un incremento de ubiquitina, una proteína con funciones de marcación para proteolizar. Se reportan además, fallas en las vías de señalización guiadas por insulina, una disminución en los niveles neuronales y de las neuroglias que al compararlos con el incremento de moléculas proapoptóticas indican un proceso de muerte celular mediado por apoptosis (14).

Otra conclusión de este estudio en animales, es que TAU es regulada por la insulina y por el FCI-1 y su fosforilación como el proceso de ubiquitinación se van a ver incrementados gracias a la enzima GSK-3b y estrés oxidativo que se presenta bajo estas condiciones, fundamentado por un aumento de dichos sustratos (16).

El segundo estudio experimental con Estreptozocina lo desarrolla Ke Y et al, mediante la administración de este medicamento en un modelo de ratón transgénico causando una deficiencia de insulina a partir de la producción de toxinas que afectan la funcionalidad de las células beta pancreáticas. Como resultado se observa la disminución de insulina, aumentando los niveles glucémicos en sangre causando una hiperfosforilación de tau observada mediante técnicas de inmunohistoquímica y western Blot (17).

El tercer estudio es presentado por Currais A et al. Evidenció como la diabetes promueve las alteraciones cognitivas y el envejecimiento celular tempranamente, a partir de la utilización de estreptozocina produciendo la citotoxicidad comentada anteriormente sobre las células Beta del páncreas, induciendo una Diabetes Mellitus tipo 1 en ratones. Algunos de estos ratones tenían la senescencia acelerada y otros resistente, la senescencia es el proceso que se da a nivel celular cuando se quiere frenar la proliferación celular o eliminar células que no son necesarias (18).

Se vio un aumento en el acumulo de Beta amiloide asociado a un aumento en la actividad de la proteína ácida fibrilar glial, que hace parte de los microfilamentos encontrados en el citoesqueleto celular en el hipocampo de ratones con senescencia acelerada, en comparación con los de senescencia resistente de la misma edad. En conjunto se presentó una respuesta de hiperfosforilación de tau en ratones con senescencia resistente lo que sugiere que la DM1 produjo una aceleración del envejecimiento en los ratones viejos e induce a que se den cambios neurodegenerativos en ratones jóvenes por la hiperfosforilación de TAU, característico de la enfermedad del Alzheimer (18)

Por último, el cuarto estudio incluido en la revisión realizado por Jolivalt C et al. quienes evaluaron la relación entre la enfermedad de Alzheimer y la Diabetes Mellitus al indagar un poco más en las vías de señalización de insulina mediadas por la glucógeno sintasa quinasa 3 (GSK3). Se usaron ratones transgénicos con diabetes y Alzheimer, en donde los que tenían una sobreexpresión de proteína precursora amiloide y diabetes, evidenciaron un incremento de la funcionalidad de la GSK3, baja funcionalidad del receptor de la insulina, hiperfosforilación de TAU y un aumento en las placas de beta amiloide a nivel cerebral, lo que hace pensar que lo más posible es que compartan mecanismos que generen déficit cognitivo, ambas enfermedades. (19)

Entonces, se examinó la evidencia entre diabetes y enfermedad de Alzheimer en cuatro estudios experimentales realizados en ratones los cuales muestran los siguientes hallazgos: I. Se puede considerar que la inducción a una diabetes podria estar asociada a cambios bioquímicos y estructurales a nivel cerebral. II. En efecto, si comparten algunos mecanismos patogénicos la enfermedad de Alzheimer y la Diabetes Mellitus, sin embargo la evidencia no es suficiente. III. Las alteraciones encontradas en las vías de señalización mediadas por la insulina y el proceso de fosforilación de TAU, se desregulan a partir de una sobreexpresión de los niveles de la enzima glucógeno sintasa quinasa 3 o GSK-3b. IV. Los estados de hiperglucemia y resistencia a la insulina a nivel cerebral, inducidos por la Estreptozocina causan un aumento de la funcionalidad de GKS-3, un incremento de mecanismos proapoptóticos y una sobreexpresión de Proteína Precursora de Beta Amiloide, por último a la hiperfosforilación de TAU, fomentando la formación de ovillos neurofibrilares. (19)

EVIDENCIA DE ESTUDIOS OBSERVACIONALES EN HUMANOS

Para estudiar dicha asociación entre estas patologías, algunos estudios se basan en demostrar si en los casos de pacientes post mortem con Enfermedad de Alzheimer confirmada, se hallan anormalidades en la expresión de genes que codifican no solo la cascada de señalización de la insulina sino también a la

insulina misma, los péptidos de FCI-1 y 2 (factores de crecimiento) y sus respectivos receptores a nivel cerebral (20).

Un estudio desarrollado por Rivera EJ et al en el 2005, reporta una marcada disminución en los niveles de insulina y sus receptores a nivel cerebral, además de alteraciones en las cascadas de señalización que se modulan a partir de la insulina. También, una expresión disminuida de los péptidos que codifican a los Factores de Crecimiento Insulínico 1 y 2 y a TAU, en tejidos de pacientes con diagnóstico previo de Enfermedad de Alzheimer. (21)

Se observa en los resultados alteraciones en la función mitocondrial y el metabolismo de energía, aún sin tener un diagnóstico previo de Diabetes Mellitus II u obesidad. Comprueban una existencia de alteraciones en los mecanismos de señalización guiados por la insulina en estos pacientes, que a su vez se acompañan de una disminución en los niveles de Factores de crecimiento insulínicos, sus receptores y desregulaciones en la funcionalidad celular, lo que efectivamente correlaciona a los pacientes con un deterioro cognitivo causado por la Enfermedad del Alzheimer y las alteraciones que se observan a nivel de la insulina y sus mecanismos de señalización en el cerebro (21).

A partir de estos estudios se profundizó en los estadios de la enfermedad de Alzheimer en los cuales se comienzan a ver las alteraciones mencionadas y su comportamiento mientras avanza la enfermedad. Con la escala de Braak, la cual se creó en 1991 para estadificar la EA en estadios del 1 al 6 (siendo 1 el nivel más leve y 6 el más severo) se comenzó el estudio (11).Se examinaron tejidos postmortem de cerebro, que pertenecían a pacientes diagnosticados con Alzheimer y a partir de la Escala de Braak se arrojaron los distintos estadios o grados de la enfermedad, con el fin de medir la expresión de dichos genes que codifican la insulina, los péptidos de FCI-1 y 2, sus receptores, la proteína precursora amiloide y tau a nivel cerebral en estos pacientes (11).

Se reportan que efectivamente existen cambios o alteraciones en la expresión de dichos genes desde estadios tempranos de la EA confirmando una progresividad en las deficiencias, de manera proporcional

a cómo evoluciona la enfermedad. Es decir que los niveles más bajos de genes que expresen a la insulina, el Factor de Crecimiento Insulínico 1 y 2 y sus receptores a nivel cerebral se encuentran en un Estadio Braak 6, es decir el más grave (11).

Las conclusiones de este estudio muestran que la expresión insuficiente y deficiente de los genes que codifican a la insulina y al Factor de Crecimiento Insulínico 1 y 2 disminuyen paralelamente como va avanzando la EA y dichas alteraciones se presentan ligeras en estadios tempranos y van progresando a niveles más severos con la enfermedad. Se infiere que las alteraciones se dan no solo porque se encuentre afectada la vía de señalización mediada por la insulina sino también por las vías que requieran estimulación por parte de los factores de crecimiento y por ende están relacionadas con la expresión patológica de esta enfermedad (11).

.

En los últimos años, se han realizado múltiples revisiones que sostienen que a partir de alteraciones a nivel de los mecanismos de señalización mediados por insulina y los factores de crecimiento insulínicos se dan ciertos cambios a nivel celular. Algunos de estos cambio son deficiencias en el metabolismo de la energía, disfunción mitocondrial, se activan las citoquinas proinflamatorias y sus cascadas, hay un aumento del estrés oxidativo y por último, muerte y disfunción de las células del cerebro como los oligodendrocitos y las neuronas acompañado de un aumento anormal en la expresión de los astrocitos y microglias (11). Este proceso inflamatorio característico de la enfermedad de Alzheimer, se fundamenta a partir de este aumento en los niveles de astrocitos, microglias las cuales son responsables del acumulo de la Proteína Precursora Amiloide (APP) que se presenta en los tejidos cerebrales estudiados, de pacientes con diagnóstico de estadio Braak leve. Dicha acumulación de APP da un efecto neurotóxico en el hipocampo y el aumento en su expresión se da por las respuestas de disfunción mitocondrial y estrés oxidativo. (13)

Ahora agregamos a esta revisión narrativa un artículo publicado en el 2017, llamado en español; La Diabetes no está Asociada a la Neuropatología del Alzheimer, en donde utilizan el método diagnóstico considerado como Gold Standard para Enfermedad de Alzheimer; los hallazgos neuropatológicos en la

autopsia. Para determinar la asociación entre ambas entidades se utilizó un grupo de personas extraídas de un banco de datos perteneciente al Grupo de Estudio Brasileño de Envejecimiento Cerebral de la Facultad de Medicina de la Universidad de Sao Paulo. (22).

De manera que entre el 2004 y el 2015 se filtran 1083 personas entre los 50 años en adelante, donde se descartan 43 de ellos por limitaciones diagnósticas y quedan 1037 en el estudio. La autopsia se realiza en una ventana aproximada de 20 horas a partir de la hora de muerte, en donde un hemisferio se fija al 4% con paraformaldehido que posteriormente es introducido en parafina y seccionado en regiones del cerebro como el giro frontal medio, giro frontal superior, giro cingulado anterior, la amígdala a nivel de cuerpos mamilares entre otros sectores, todas las muestras se trituraron con con hematoxilina y eosina, de estos, los selectos se inmunotinturaron con anticuerpos para Beta amiloides, Tau fosforilado, la respuesta de transactivación de la proteína de unión al DNA de 43 kDA y alfa sinucleína y al otro hemisferio se le realizó un corte coronal y es congelado. (22)

Para la estadificación este estudio se basó en los criterios neuropatológicos aceptados internacionalmente que son; la escala semicuantitativa Braak y Braak, mencionada en el estudio previo, mediante la severidad de los ovillos neurofibrilares y los criterios de CERAD (Consortium to Establish and Registry for AD) basados en la densidad de las placas neuríticas. Dichos resultados neuropatológicos se confirmaron por un neuropatólogo certificado, aumentando el índice de confianza en los. (22)

De las 1037 personas incluidas con una edad media de 74,4 años con más o menos 11,5 años. El total de diabéticos fue 279 y a partir de la autopsia de tejido cerebral mencionado, se vieron resultados neuropatológicos que no muestran una asociación entre la diabetes y las puntuaciones de los criterios estadísticos aplicados; Braak y Braak y CERAD con resultados ajustados a variaciones clínicas y sociodemográficas. (22)

Además de los estudios realizados en humanos, postmorten, se incluyen en esta revisión una revisión sistemática y un metaanálisis de estudios de cohortes. El primero, una revisión sistemática realizada por Biessels et al que tuvo como objetivo determinar la existencia de dicha conexión entre la diabetes y la enfermedad de Alzheimer, mediante los reportes de incidencia de demencia en pacientes con Diabetes Mellitus tipo II comparados con pacientes sin diabetes. Se basaron en artículos científicos obtenidos en MEDLINE desde 1966 a agosto de 2005, y EMBASE desde 1966 a agosto 2005, con la limitante del idioma únicamente en inglés (23)

De 1195 y 1826 estudios obtenidos de MEDLINE Y EMBASE, respectivamente, utilizando las palabras clave, se realizó un filtro hasta obtener 43 estudios con información relevante, de ellos los que contarán con un índice poblacional más extenso e información más detallada y concreta, se 16 artículos que incluyen 14 poblaciones distintas provenientes de las etnias: blancos, raza negra, hispánicos y asiáticos (23).

Se utilizaron distintos métodos diagnósticos para diabetes como; únicamente basándose en la historia clínica o solo en el uso de medicamentos o mediante distintos paraclínicos de índices glucémicos como; glucosa en ayunas o basales y glucometrias asociadas a estudios de tolerancia a la glucosa. Además, los criterios de diagnóstico de enfermedad de Alzheimer; récord de historia clínica o NINCDS-ADRDA (National Institute of Neurological and Communicative Diseases and Stroke and the Alzheimer's Disease and Related Disorders Association cuentan con un nivel de sensibilidad del 49% y especificidad del 47%, con un equipo multidisciplinario conformado por un neurólogo, un psiquiatra o especialista en geriatría, está manera de escogencia se considera una limitante ya que altera la especificidad de los pacientes escogidos (23)

Los resultados se presentan de 11 estudios, 5 encontraron una asociación estadísticamente significativa entre diabetes mellitus y enfermedad de Alzheimer encontrando mayor incidencia de EA en pacientes con diabetes (resaltados en color amarillo en la tabla1). Al mirar las comorbilidades consideradas como factores de riesgo para generar algún tipo de demencia como: mal control de la hipertensión arterial,

edad, accidentes cerebrovasculares, sexo. Se encontró que de los 5 estudios que tomaron en cuenta estos factores, solo dos encontraron diferencias estadísticamente significativas para relacionar Alzheimer con Diabetes Mellitus tipo II (resaltados en azul en la tabla 1) (23)

Referencia	Calidad del Estudio	Resultados 95% CI	Ajustes por factores de riesgo vasculares
Ott	9	1.9 (1.2 – 3.1)	
Brayne	7	OR 1.4 (1.1–17.0)	
Yoshitake	7	2.2 (1.0–4.9)	
Peila	7	1.7 (1.0–2.8)	1.8 (1.1–2.9)
MacKnight	7	1.2 (0.8–1.8)	1.3 (0.8–2.0)
Xu	6	HR 1.3 (0.8–1.9)	HR 1.3 (0.9–2.1)
Leibson	6	SMR 1.6 (1.3–2.0)	
Luchsinger	6	HR 2.4 (1.8–3.2)	HR 2.0 (1.4–2.9)
Arvanitakis	6	HR 1.7 (1.1–2.5)	
Katzman	5	OR 0.5 (0.1–2.3)	
Hassing	4		0·8 (0.5–1.5)

Tabla 1. Adaptado de: Biessels, G. J., Staekenborg, S., Brunner, E., Brayne, C., & Scheltens, P. Risk of dementia in diabetes mellitus: a systematic review. The Lancet Neurology. 2006. 5(1), 64-74

En cuanto a la Diabetes de inicio en la edad media de los pacientes sólo dos estudios miraron la asociación entre enfermedad de Alzheimer y DM tipo II en donde solo uno de estos dio resultados que evidencian que si existe la relación entre ambas entidades (tabla 2). En conclusión esta revisión sistemática es no concluyente debido a los resultados mencionados y se evidencia que la calificación de calidad de los artículos incluidos la mayoría tiene un puntaje de 7 de 11 puntos (tabla 1 y 2). (23)

Referencia	Calificación de Calidad	Resultados
Yamada	7	OR 4.4 (p 0.01)
Curb	5	RR 1.0 (0.5-2.0)

Tabla 2. Adaptado de: Biessels, G. J., Staekenborg, S., Brunner, E., Brayne, C., & Scheltens, P. Risk of dementia in diabetes mellitus: a systematic review. The Lancet Neurology. 2006. 5(1), 64-74

Las conclusiones de estudio arrojan el siguiente resultado; se observó un incremento en la incidencia de cualquier tipo demencia en diabéticos de un 50 de 100% en comparación con los no diabéticos y se demostró específicamente hablando de Alzheimer en siete de 11 estudios con un incremento del 50 de

100%. Dando una impresión a partir de sus resultados que principalmente si se sostiene un incremento en el riesgo de originar una enfermedad de Alzheimer si se tiene un diagnóstico previo de Diabetes Mellitus (23)

En cuanto al metaanálisis de estudios longitudinales escogidos de las bases de datos MEDLINE desde el año 1966 al 2010 y de EMBASE desde 1966 a Diciembre del 2010, donde su objetivo principal era examinar la asociación entre la diabetes y los inicios de una demencia como la Enfermedad de Alzheimer, la demencia vascular y las alteraciones cognitivas leves. (24). Como metodología, los dos autores del estudio G Cheng y H. Wang seleccionaron los artículos basándose en el nombre del primer autor, año de publicación, la duración del seguimiento a los pacientes, diseñó, el sexo y la edad de los pacientes incluidos, la cantidad de participantes, los métodos de evaluación para diabetes y alzheimer, los criterios de exclusión y riesgo relativo de demencia en los pacientes con diabetes en comparación con los no diabéticos. (24)

Para calcular los sesgos en la publicación, se decidió utilizar el método de embudo de RR, a partir de los primeros 19 artículos escogidos, y como los puntos se mantenían en la cima del embudo se consideró que no se encontraban sesgos en la publicación. (24)

De los 19 artículos inicialmente escogidos quedan 16 de los estudios incluidos que examinan la incidencia del Alzheimer entre pacientes con un diagnóstico previo de diabetes y personas sanas. Participaron 5700 personas con Diabetes Mellitus previa y otras 36,191 personas sin ella. (24)

A pesar de que 10 de estos estudios concluyen que la diabetes no predispone a que se presente la Enfermedad de Alzheimer y solo los seis restantes si la consideran un factor de riesgo, al agrupar toda la población participante efectivamente los pacientes con diagnóstico de diabetes tenían una incidencia más alta de originar Alzheimer que la población sana., (RR: 1.46, 95% IC: 1.20–1.77; RR: 1.54, 95% IC: 1.40–1.70 en los ejemplos con efecto aleatorio y los de efecto fijo respectivamente) concluyendo que la diabetes si es un factor de riesgo para desarrollar este tipo de demencia (tabla 3) (24).

	Test Heterogenicidad			Efecto Aleatorio	
	Chi	d.F	P	RR	95% CI
Riesgo Enfermedad Alzheimer	47.3	15	<0.0001	1.46	1.20 – 1.77

Tabla 3. Adaptado de: Cheng, G., Huang, C., Deng, H., & Wang, H. Diabetes as a risk factor for dementia and mild cognitive impairment: a meta- analysis of longitudinal studies. Internal medicine journal,2016. 42(5), 484-491.

El resultado del metaanálisis es estadísticamente significativo para la asociación entre la Diabetes y la Enfermedad de Alzheimer por lo que se concluye que comparten mecanismos etiológicos y que los pacientes con Diabetes tienen un riesgo mucho más alto de desarrollar alteraciones a nivel cognitivo o algún tipo de demencia entre esas una Enfermedad de Alzheimer, en comparación con las personas sanas. Sin embargo consideran que existieron limitantes al momento de desarrollar su metanálisis, principalmente por el pobre arsenal de artículos encontrados que se basaran en la relación entre estas dos patologías y por otro lado, la limitante del lenguaje ya que solo se escogieron e incluyeron artículos en inglés y mandarín. (24)

DISCUSIÓN

Esta revisión narrativa examinó la evidencia sobre la relación entre diabetes y enfermedad de Alzheimer. Encontrando estudios experimentales en animales donde algunos fueron expuestos de manera invasiva a generar una toxicidad en sus células beta pancreáticas, induciendo una diabetes y luego sometiéndolos a pruebas de memoria y aprendizaje, evidenciando una clara alteración a nivel cognitivo demostrada por resultados histopatológicos con características de tejidos cerebrales con demencia.

Además estudios observacionales en seres humanos que muestran cambios postmortem en pacientes con Alzheimer diagnosticado, que evidencian características de la diabetes mellitus a nivel cerebral, como una disminución en los niveles de insulina, de los factores de crecimiento insulínicos y sus receptores, además de alteraciones a nivel de las vías de señalización mediadas por la insulina y aumento de sustratos proapoptóticos, lo que termina originando un estrés y disfuncionamiento celular afectando directamente la cognición.

Sin embargo la evidencia disponible no nos permite evidenciar si la enfermedad de Alzheimer es un nuevo tipo de diabetes, diabetes tipo III o es una enfermedad asociada a la diabetes Mellitus tipo II. Mestizo afirma en su revisión que parece ser un nuevo tipo de diabetes dado que los cambios que se dan en la enfermedad de Alzheimer corresponden a algunos específicos al cerebro pero no todos correlacionados a la Diabetes tipo II (15).

En cuanto a la revisión sistemática y metaanálisis de estudios observacionales longitudinales la evidencia arrojada es controvertida dado que los resultados del metaanálisis indican que si existe la asociación entre estas dos entidades pero la revisión sistemática es no concluyente. Teniendo en cuenta lo planteado por Strobe “La forma en que se miden la exposición, los confusores y los resultados afecta la fiabilidad y la validez de un estudio. El error de medida y la mala clasificación de la exposición o el

resultado pueden hacer más difícil detectar una relación causa-efecto, o pueden producir relaciones falsas” (26).

Esto podría corresponder a la heterogeneidad de los estudios incluidos en la revisión sistemática y el metaanálisis, dado que el diagnóstico de diabetes se realiza de manera distinta al igual que el método diagnóstico para enfermedad de Alzheimer, el seguimiento de los estudios tiene irregularidades y la calificación de calidad en los estudios es heterogénea ya que estuvo entre 5 y 7 puntos en su mayoría, siendo la calidad óptima 11 puntos y no se tomaron en cuenta en la mayoría de artículos los ajustes de otras comorbilidades asociadas a generar mayores índices de Alzheimer. Tomando en cuenta estas limitaciones mencionadas se considera un resultado no concluyente en los resultados de los estudios observacionales longitudinales tipo cohortes.

Como limitaciones para realizar esta revisión narrativa debo mencionar que me encontraba realizando mi último año de prácticas en la ciudad de Cartagena, con asesorías a distancia. El tiempo disponible para desarrollar este proyecto fue corto, por lo que me la búsqueda se hizo en una base de datos: PubMed y hubo un sesgo en la selección de los artículos, ya se seleccionaron los que llamaron la atención sin otro tipo de filtro. Por lo que se podría considerar esta revisión como un ejercicio académico exploratorio sobre la problemática planteada.

CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES

Los estudios mencionados tanto en animales como en humanos nos dan un abrebocas sobre la información existente relacionada a la asociación entre Alzhimer y Diabetes, de esta manera nos acercamos más al posible hecho de que las manifestaciones cognitivas de la Enfermedad de Alzheimer se pueden originar a partir de un estado de resistencia y deficiencia de insulina e hiperglucemia crónica, como sucede en algunos casos de Diabetes no controlada. A pesar de obtener pobres resultados a nivel histopatológico que lo corroboren y las limitaciones obtenidas en cada estudio, la mayoría de resultados indican que sí existe una relación entre ambas patologías, señalando a la enfermedad de Alzheimer como una patología de de posible etiología neuroendocrina, siendo un posible tipo de diabetes que solo afecta el cerebro tomando así el nombre de Diabetes Mellitus tipo III.

Sin embargo, no hay que desconocer que en esta revisión narrativa se encontraron estudios que ponen en duda esta teoría, siendo la minoría, pero que no logran demostrar la coexistencia de ambas entidades en sus resultados, es decir que la evidencia es insuficiente. Por lo que se requiere de más estudios y de más información sólo así podremos llegar al fondo de esta teoría.

Con la evidencia obtenida en esta revisión narrativa, se puede concluir que hasta el momento no existe una respuesta 100% certera sobre el descubrimiento de una nueva enfermedad que relacione las características del Alzheimer con los mecanismos de la Diabetes, como lo podría ser la Diabetes Tipo III, sin embargo las correlaciones encontradas entre ambas entidades, nos dan una bandera roja de alerta bastante importante, la cual no se debería dejar pasar por alto.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. G. Cheng C. Huang H. Deng. F. H Wang. Diabetes as a risk factor for dementia and mild cognitive impairment February 2012. 42: (1). 485 - 490

2. L Rizzi,1,2 I Rosset,3 and M Roriz-Cruz. Global Epidemiology of Dementia: Alzheimer's and Vascular Types. BioMed research international, 2014 (2014) : 1 - 8.

3. Organización Mundial de la Salud. Informe Mundial sobre la Diabetes. Ginebra 2016 (4). 14 - 17

4. Saunders, C. Boletin de Información Técnica Especializadas. Dia Mundial de la Diabetes. Cuenta de Alto Costo. 2018. 4 (15). 2 – 5.

5. The Global Voice of Dementia. Alzheimer's Disease International. about-dementia.

6. Economy Impact. Alzheimer's Disease International. about-dementia.

7. Nielson, K. A., Nolan, J. H., Berchtold, N. C., Sandman, C. A., Mulnard, R. A., & Cotman, C. W. (1996). Apolipoprotein- E genotyping of diabetic dementia patients: is diabetes rare in Alzheimer's disease?. Journal of the American Geriatrics Society, 44(8): 897-904.

8. J A Barcias Fisiopatología de la diabetes mellitus tipo 2 (DM2) Colombia: Comité Editorial Fasciculo Diabetes. 2009: 19 – 21.

9. Sanchez AM. Pedroso I. De la Fe A. Padron AS. Alvarez M. Fisiopatología de la enfermedad de Alzheimer. Pathophysiology of Alzheimer's disease Revista Mexicana de Neurociencia. 2008. 9 (3) :196 – 201

10. Arias Alvarez. A. B, Instituto de Investigaciones Biomédicas. Universidad Nacional Autónoma de Mexico 2016

11. De la Monte, S. M., & Wands, J. R. Alzheimer's disease is type 3 diabetes—evidence reviewed. Journal of diabetes science and technology, 2008. 2(6): 1101-1113.

12. García, T., & Jay, D. Fosforilación de tau y enfermedad de Alzheimer. Gaceta medica de México 2004. 140(3): 329-333

13. de la Monte SM, Wands JR. Review of insulin and insulinlike growth factor expression, signaling, and malfunction in the central nervous system: relevance to Alzheimer's disease. J Alzheimers Dis. 2005;7(1):45–61 Citado de: De la Monte, S. M., & Wands, J. R. Alzheimer's disease is type 3 diabetes—evidence reviewed. Journal of diabetes science and technology, 2008. 2(6): 1101-1113.

14. de la Monte Alzheimer's Disease Is Type 3 Diabetes: Experimental Animal Model Results. De: Alzheimer's Disease Is Type 3 Diabetes–Evidence Reviewed.J Diabetes Sci Technol .2008 2(6), 1101-13. Citado de: De la Monte, S. M., & Wands, J. R. Alzheimer's disease is type 3 diabetes—evidence reviewed. Journal of diabetes science and technology, 2008. 2(6): 1101-1113.

15. Sl Mestizo Gutierrez, G. E Aranda. Arboles de decisión La Enfermedad de Alzheimer y la Diabetes Mellitus Revista eNeurobiología 5(10):070914, 2014

16. UniProtKB - P49841 (GSK3B_HUMAN). UniProt Disponible en: https://www.uniprot.org/uniprot/P49841

17. Ke Y, Delerue F, Gladbach A, Götz J, Ittner L. Experimental diabetes mellitus exacerbates tau pathology in a transgenic mouse model of Alzheimer's disease. PLoS One 2009 4: e7917 Citado de: Mestizo-Gutiérrez, S. L., Hernández-Aguilar, M. E., Rojas-Durán, F., Manzo-Denes, J., & Abreu, G. E. A. La Enfermedad de Alzheimer y la Diabetes Mellitus. Revista eNeurobiología 2009. 5(10) 1-14

18. Currais A, Prior M, Lo D, Jolivalt C, Schubert D, Maher P. Diabetes exacerbates amyloid and neurovascular pathology in aging-accelerated mice. Aging Cell 2012 (11): 1017-26. Citado de: Mestizo-Gutiérrez, S. L., Hernández-Aguilar, M. E., Rojas-Durán, F., Manzo-Denes, J., & Abreu, G. E. A. La Enfermedad de Alzheimer y la Diabetes Mellitus. Revista eNeurobiología 2009. 5(10) 1-14

19. Jolivalt C, Hurford R, Lee C, Dumaop W, Rockenstein E, Masliah E. Type 1 diabetes exaggerates features of Alzheimer's disease in APP transgenic mice. Exp Neurol 2010. 5-6 Citado de: Mestizo-Gutiérrez, S. L., Hernández-Aguilar, M. E., Rojas-Durán, F., Manzo-Denes, J., & Abreu, G. E. A. La Enfermedad de Alzheimer y la Diabetes Mellitus. Revista eNeurobiología 2009. 5(10) 1-14

20. Steen E, Terry BM, Rivera EJ, Cannon JL, Neely TR, Tavares R, Xu XJ, Wands JR, de la Monte SM. Impaired insulin and insulinlike growth factor expression and signaling mechanisms in Alzheimer’s disease—is this type 3 diabetes? J Alzheimers Dis. 2005;7(1):63–80 Citado de: De la Monte, S. M., & Wands, J. R. Alzheimer's disease is type 3 diabetes—evidence reviewed. Journal of diabetes science and technology, 2008. 2(6): 1101-1113.

21. Rivera EJ, Goldin A, Fulmer N, Tavares R, Wands JR, de la Monte SM. Insulin and insulin-like growth factor expression and function deteriorate with progression of Alzheimer’s disease: link to brain reductions in acetylcholine. J Alzheimers Dis. 2005;8(3):247–68 Citado de: De la Monte, S. M., & Wands, J. R. Alzheimer's disease is type 3 diabetes—evidence reviewed. Journal of diabetes science and technology, 2008. 2(6): 1101-1113.

22. dos Santos Matioli, M. N. P., Suemoto, C. K., Rodriguez, R. D., Farias, D. S., da Silva, M. M., Leite, R. E. P.,& Arvanitakis, Z.Diabetes is not associated with Alzheimer’s disease neuropathology. Journal of Alzheimer's Disease, 2017 60(3), 1035-1043.

23. Biessels, G. J., Staekenborg, S., Brunner, E., Brayne, C., & Scheltens, P. Risk of dementia in diabetes mellitus: a systematic review. The Lancet Neurology. 2006. 5(1), 64-74.

24. Cheng, G., Huang, C., Deng, H., & Wang, H. Diabetes as a risk factor for dementia and mild cognitive impairment: a meta- analysis of longitudinal studies. Internal medicine journal,2016. 42(5), 484-491.

25. Akomolafe A, Beiser A, Meigs JB, Au R, Green RC, Farrer LA et al. Diabetes mellitus and risk of developing Alzheimer disease: results from the Framingham Study. Arch Neurol 2006; 63: 1551–5.

26. Vandenbroucke J; Von Elm E; Altman D; Gøtzsche P; Mulrow C; Pocock S; et al. Mejorar la comunicación de estudios observacionales en epidemiología (STROBE): explicación y elaboración. Gac Sanit. 2009. doi:10.1016/j.gaceta.2008.12.001