



## REVISIÓN

# Enfermedad de Alzheimer y deterioro cognitivo asociado a la diabetes mellitus de tipo 2: relaciones e hipótesis

R.O. Domínguez<sup>a,\*</sup>, M.A. Pagano<sup>b</sup>, E.R. Marschoff<sup>c</sup>, S.E. González<sup>a</sup>,  
M.G. Repetto<sup>d</sup> y J.A. Serra<sup>e</sup>

<sup>a</sup> Departamento de Neurología, Hospital Sirio Libanés, Facultad de Medicina, Universidad de Buenos Aires, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina

<sup>b</sup> Departamento de Neurología, Hospital Juan A. Fernández, Facultad de Medicina, Universidad de Buenos Aires, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina

<sup>c</sup> Facultad de Ciencias Exactas y Naturales, Universidad de Buenos Aires, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina

<sup>d</sup> Facultad de Farmacia y Bioquímica, Universidad de Buenos Aires, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina

<sup>e</sup> Consejo Nacional de Investigaciones Científicas y Técnicas (CONICET), Instituto de Bioquímica y Medicina Molecular (IBIMOL, UBA-CONICET), Facultad de Farmacia y Bioquímica, Universidad de Buenos Aires, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina

Recibido el 30 de abril de 2013; aceptado el 5 de mayo de 2013

Accesible en línea el 18 de octubre de 2013

### PALABRAS CLAVE

Diabetes mellitus de tipo 2;  
Enfermedad de Alzheimer;  
Metabolismo cerebral de la glucosa;  
Resistencia a la insulina;  
Estrés oxidativo;  
Fármacos hipoglucémicos

### Resumen

**Introducción:** Varios estudios epidemiológicos han demostrado que los pacientes de diabetes mellitus de tipo 2 presentan un aumento de riesgo para adquirir enfermedad de Alzheimer, pero las relaciones entre ellas no están aclaradas.

**Desarrollo:** Ambas enfermedades presentan similares anomalías metabólicas: Alteraciones en el metabolismo de la glucosa, irregularidades en los receptores para la señalización de la insulina, estrés oxidativo, anomalías en la conformación de proteínas y depósitos de  $\beta$ -amiloides. A través del desarrollo de investigaciones experimentales en las últimas 2 décadas, han sido postuladas diversas hipótesis. Una de las más llamativas relaciona los daños microvasculares de la polineuritis diabética con los cambios que se producen en el sistema nervioso central en la enfermedad de Alzheimer. Otra hipótesis considera que en ambas enfermedades la evolución del deterioro cognitivo está vinculada con el estado de estrés oxidativo sistémico. Más recientemente, en pacientes con enfermedad de Alzheimer con diabetes mellitus de tipo 2 concomitante, se ha comprobado la existencia de atenuación en el deterioro cognitivo y la normalización en los valores de variables bioquímicas marcadoras del estrés oxidativo. Los fármacos antidiabéticos podrían ejercer un efecto favorable sobre la glucólisis, sus productos finales y otras alteraciones metabólicas.

**Conclusiones:** Los pacientes diabéticos presentan mayor riesgo para desarrollar Alzheimer, pero, paradójicamente, las alteraciones bioquímicas y el deterioro cognitivo resultan menores que en los grupos de pacientes dementes sin diabetes mellitus. La mejor comprensión

\* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: [dominguezraul@yahoo.com.ar](mailto:dominguezraul@yahoo.com.ar) (R.O. Domínguez).

**KEYWORDS**

Diabetes mellitus type 2;  
Alzheimer's disease;  
Cerebral glucose metabolism;  
Insulin resistance;  
Oxidative stress;  
Hypoglycaemic drugs

de las patologías que interactúan en estas enfermedades quizás sustente nuevas estrategias terapéuticas conducentes a disminuir o detener la progresión de los deterioros.

© 2013 Sociedad Española de Neurología. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

## Alzheimer disease and cognitive impairment associated with diabetes mellitus type 2: Associations and a hypothesis

**Abstract**

**Introduction:** Epidemiological studies have demonstrated that patients with diabetes mellitus have an increased risk of developing Alzheimer disease, but the relationship between the 2 entities is not clear.

**Development:** Both diseases exhibit similar metabolic abnormalities: disordered glucose metabolism, abnormal insulin receptor signalling and insulin resistance, oxidative stress, and structural abnormalities in proteins and  $\beta$ -amyloid deposits. Different hypotheses have emerged from experimental work in the last two decades. One of the most comprehensive relates the microvascular damage in diabetic polyneuritis with the central nervous system changes occurring in Alzheimer disease. Another hypothesis considers that cognitive impairment in both diabetes and Alzheimer disease is linked to a state of systemic oxidative stress. Recently, attenuation of cognitive impairment and normalisation of values in biochemical markers for oxidative stress were found in patients with Alzheimer disease and concomitant diabetes. Anti-diabetic drugs may have a beneficial effect on glycolysis and its end products, and on other metabolic alterations.

**Conclusions:** Diabetic patients are at increased risk for developing Alzheimer disease, but paradoxically, their biochemical alterations and cognitive impairment are less pronounced than in groups of dementia patients without diabetes. A deeper understanding of interactions between the pathogenic processes of both entities may lead to new therapeutic strategies that would slow or halt the progression of impairment.

© 2013 Sociedad Española de Neurología. Published by Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

**Introducción**

Los pacientes de diabetes mellitus de tipo 2 presentan mayores riesgos de complicaciones cerebrales, incluyendo accidentes cerebrovasculares<sup>1</sup>, deterioro cognitivo<sup>2</sup> y demencias<sup>3</sup>. Estos riesgos también se agregan a un conjunto de complicaciones sistémicas, tales como retinopatía, nefropatía y neuropatía periférica, acompañando anomalías en la microcirculación y lesiones macrovasculares en diversas arterias sistémicas<sup>4</sup>. Asimismo deben ser también ponderadas otras variables que suelen asociarse con frecuencia a la diabetes, como hipertensión arterial, obesidad y componentes del síndrome metabólico<sup>5</sup>.

Los mecanismos patogénicos a través de los cuales la diabetes mellitus de tipo 2 provoca deterioro cognitivo no están claramente establecidos. Los escenarios propuestos entre la diabetes y la demencia son numerosos: lesiones vasculares<sup>6</sup>, inflamación<sup>7</sup>, estrés oxidativo<sup>8</sup>, elevación de los productos finales de la glucólisis, resistencia a la insulina y anormal señalización de sus receptores, degradación de la insulina y su relación con los depósitos de proteína  $\beta$ -amiloide<sup>9,10</sup>.

El propósito de la presente revisión está fundamentado en examinar las publicaciones básicas, bioquímicas y clínicas originales en las que han sido estudiados pacientes de Alzheimer, de diabetes mellitus de tipo 2 y de ambas enfermedades en forma concomitante. En la actualidad, las relaciones entre Alzheimer y diabetes no están completamente esclarecidas; aquí serán presentadas las hipótesis que en la actualidad aparecen como de mayor relevancia.

**La afección vascular**

El ataque vascular cerebral isquémico se asocia a un alto riesgo de provocar demencia en pacientes diabéticos. La enfermedad de Alzheimer en pacientes añosos está acompañada frecuentemente por diabetes mellitus de tipo 2. En cerebros portadores de infartos cerebrales, el número de placas amiloides es menor que en los cerebros sin lesiones vasculares. Las hipótesis sobre estos hallazgos proponen que la lesión vascular parecería disminuir la formación de la proteína amiloide que, *per se*, es causa de demencia progresiva<sup>11</sup>.

Una de las afecciones isquémicas cerebrales tiene su asiento en la sustancia blanca; sin embargo, la patogenia es poco conocida. Esta enfermedad isquémica crónica, claramente visible en las imágenes de tomografía computarizada cerebral y de resonancia magnética, es usualmente conocida como leucoaraiosis<sup>12</sup>. La hipertensión arterial crónica y la diabetes mellitus de tipo 2 son los principales factores de riesgo para el desarrollo de isquemia crónica en la sustancia blanca<sup>13</sup>. La enfermedad microvascular es frecuente en la diabetes<sup>14,15</sup>, contribuyendo al deterioro cognitivo y evidenciando las manifestaciones clínicas de la enfermedad de Alzheimer. La diabetes mellitus de tipo 1 ha sido menos estudiada y, consecuentemente, todavía sus relaciones con el deterioro cognitivo permanecen sin aceptación definitiva<sup>16</sup>.

La diabetes correlaciona con el aumento de riesgo para desarrollar demencia: resulta un 63% mayor al ser comparada frente a controles sanos. En una comunicación

Download English Version:

<https://daneshyari.com/en/article/3075973>

Download Persian Version:

<https://daneshyari.com/article/3075973>

[Daneshyari.com](https://daneshyari.com)