RESISTENCIA A LA INSULINA COMO FACTOR DE RIESGO PARA DESARROLLAR ALZHEIMER

Rojas, Danna Alicia

nt36043@uvp.edu.mx

ORCID: 0000-0002-2821-9050

Reseña del Autor

Egresada de la licenciatura en nutrición de la Universidad del Valle de Puebla. Ganadora del concurso de tesis en el año 2020 organizado por la Coordinación de Investigación de la misma institución con el presente proyecto. Con este trabajo se pretende dar un preámbulo a un estudio más amplio de este tema, poco estudiado en México. Interesada en toda una línea de investigación sobre el Alzheimer.

Resumen

Planteamiento del problema: Actualmente, la resistencia a la insulina es uno de los indicadores más relevantes para el diagnóstico y desarrollo de desórdenes metabólicos, siendo una condición muy estudiada, a tal grado que se ha relacionado con condiciones neurodegenerativas como la enfermedad de Alzheimer, debido a la cascada de procesos fisiopatológicos que la resistencia a la insulina desata para el desarrollo de un deterioro cognitivo.

Metodología: Se realizó una revisión sistemática, en donde se recabaron

artículos que hayan realizado estudios sobre la relación entre la resistencia a la insulina o diabetes mellitus 2 y la enfermedad de Alzheimer, se trabajó con una muestra final de 8 artículos, en los cuales se analizaron los casos positivos a esta relación y el proceso fisiopatológico propuesto por cada estudio.

Resultados: Dentro de este análisis, se logró detectar mediante pruebas bioquímicas y cognitivas, que la mayoría de los sujetos, de cada estudio, que ya presentaban resistencia a la insulina o diabetes mellitus 2, tenían un deterioro cognitivo, que en algunos ya era diagnóstico de enfermedad de Alzheimer. Esta revisión concluye afirmando que existe una marcada relación entre la resistencia a la insulina y la enfermedad de Alzheimer, debido a que la primera condición patológica genera anormalidades en el tejido cerebral, implicadas en la fisiopatología de la enfermedad de Alzheimer, ya que, induce una apoptosis neuronal o falla en la conexión sináptica, lo que lleva a un proceso de neurodegeneración.

Palabras clave: resistencia a la Insulina, enfermedad de Alzheimer y Diabetes Mellitus.

Introducción

La resistencia a la insulina (RI) es una condición patológica presente en individuos con Diabetes Mellitus 2 (DM2), esta condición patológica es caracterizada por la incapacidad de las células del organismo para reconocer a la insulina, debido a mutaciones o daños en los receptores de insulina, también se puede dar por una deficiencia en la función de esta hormona, causando desórdenes en los procesos metabólicos, energéticos e incluso en procesos neurológicos. La deficiente

señalización de insulina en las células del organismo será consecuencia de distintas alteraciones, mutaciones o modificaciones postraduccionales del receptor de insulina; una de las principales modificaciones es la disminución del número de receptores de insulina y de su actividad catalítica y defectos en la expresión y función de GLUTS; procesos que van a alterar la captación de glucosa por parte de las células del organismo, especialmente las células del tejido muscular y adiposo promoviendo daños en los procesos metabólicos (Gutiérrez et al., 2017).

La Enfermedad de Alzheimer (EA) es un trastorno neurodegenerativo y progresivo, el cual se caracteriza por una disminución gradual de las habilidades cognitivas y pérdida de memoria (García, 2018). Su fisiopatología se caracteriza por varios factores: pérdida neuronal, formación de placas neuríticas y amiloideas, así como, presencia de degeneración neurofibrilar. (Micheli y Fernández, 2013). Sin embargo, los dos procesos patológicos que más se proponen son la agregación de placas de beta amiloide y presencia de proteínas tau, los cuales tienen relación con la presencia de RI y DM2, (García, 2018).

Anteriormente, se creía que el papel de la insulina solo se limitaba a la regulación de glucosa periférica en el organismo, sin embargo, se encontraron receptores de insulina en varias regiones del encéfalo, lo que indicaba que también había señalización de insulina a nivel del sistema nervioso central (SNC), siendo esencial para las funciones a nivel cerebral (Ferreira et al., 2018). La insulina a nivel cerebral modula la plasticidad sináptica, la cognición, promueve el crecimiento y la supervivencia neuronal y últimamente se ha demostrado que también está involucrada con el mecanismo patológico de la neurodegeneración (Pardeshi et al., 2017).

La señalización de la insulina a nivel cerebral se da gracias a la presencia de receptores de insulina en el tejido cerebral y periférico, estos receptores se expresan abundantemente en las neuronas; la insulina se unirá y activará la subunidad beta de su receptor, después de que esta subunidad es activada se va a autofosforilar, lo que la hace capaz de fosforilar a otras proteínas y como consecuencia hará posible el

transporte de glucosa al tejido encefálico, atravesando la barrera hematoencefálica (BHE) por medio de transcitosis. Un factor relevante para la señalización de insulina en el SNC es la presencia del factor de crecimiento similar a la insulina (IGF), el cual también tiene un papel importante en la función cognitiva (Pardeshi et al., 2017).

La mala señalización de la insulina en el tejido cerebral traerá como consecuencia una deficiencia en la captación de glucosa por las células cerebrales, lo que provoca una alteración en los procesos realizados por las mitocondrias de las neuronas, ocasionando una deficiencia en la producción de energía para el trabajo celular, afectando la supervivencia neuronal y todas las funciones que cumple las neuronas (Jiménez, 2016).

Planteamiento del problema

La resistencia a la insulina (RI) es uno de los indicadores más relevantes para el diagnóstico y desarrollo de desórdenes metabólicos. Se ha convertido en un tema tan estudiado a tal grado que se han ido encontrando más enfermedades con la presencia de RI, como es el caso de su relación con el desarrollo de condiciones neurodegenerativas. Una de las enfermedades más recientes, relacionada con la RI es la Enfermedad de Alzheimer (EA) siendo la condición patológica de demencia con mayor causa de discapacidad en los adultos mayores de la población mundial, según las estadísticas epidemiológicas, de este trastorno, se estima que para 2040 el número de casos de demencia sea de 81,1 millones alrededor del mundo, hoy en día los estudios epidemiológicos sobre esta enfermedad indican que existen 24 millones de personas, en todo el mundo, con Alzheimer (Jun et al., 2016).

A lo largo de los años se han ido haciendo más investigaciones sobre posibles causas o factores de riesgo para que un adulto mayor desarrolle EA temprano o tardío, así como la relación con ciertas enfermedades crónico-degenerativas o

metabólicas, que anteriormente no se habían relacionado con el desarrollo de esta condición neurodegenerativa. La DM2 y su relación con la EA, son una de las causas más estudiadas hoy en día como factores de riesgo. La principal característica y la relación directa entre estas dos enfermedades es la alteración en la función de la insulina, más específicamente, la presencia de resistencia a esta hormona, la cual ya se está indicando como un factor desencadenante de mecanismos fisiopatológicos de la EA, en el cual, se ven comprometidas estructuras del sistema nervioso (hipotálamo, hipocampo, tálamo, cerebelo, cuerpo estriado, mesencéfalo y tronco encefálico), ya que, la función de la insulina a nivel cerebral, es la regulación de la plasticidad sináptica, específicamente en procesos de memoria (Ferreira et al., 2018). Es por esto que se plantea la amplia posibilidad de resistencia a la insulina como un factor de riesgo para desarrollar Alzheimer.

La relación entre RI y EA, es una problemática de salud de gran impacto, debido a la gran incidencia que tienen en la población. Teniendo en cuenta que la resistencia a la insulina sea un factor desencadenante de Alzheimer, el pronóstico en incidencia de EA para las próximas generaciones, será mayor al estimado hoy en día; teniendo gran impacto en la sustentabilidad del tratamiento, tanto de RI y DM2, como de EA.

Revisión bibliográfica

La Enfermedad de Alzheimer (EA) es un trastorno neurodegenerativo y progresivo, el cual se caracteriza por una disminución gradual de las habilidades cognitivas y pérdida de memoria. Dentro de los factores de riesgo modificables para el desarrollo de la EA, se describen los siguientes: alcoholismo y tabaquismo, poca estimulación mental y enfermedades cardiovasculares, sin embargo, últimamente se ha observado, que la DM2 y/o la RI, son grandes condicionantes para la aparición de procesos fisiopatológicos de la EA, (García, 2018).

Los procesos patológicos de la EA consisten en cambios estructurales en el tejido encefálico, incluyendo la presencia de placas neuríticas extracelulares presentes en la corteza cerebral y en las paredes de vasos sanguíneos, meníngeos y cerebrales, formación de marañas neurofibrilares intraneuronales, pérdida de masa neuronal y perdida de función sináptica (Barsh et al., 2014). Cambios fisiológicos y morfológicos que son desencadenados, principalmente, por dos procesos fisiopatológicos: la agregación de placas de beta amiloide e hiperfosforilación de proteínas tau, los cuales tienen relación con la presencia de RI y DM2 (Micheli & Fernández, 2013).

La RI está determinada por la presencia de obesidad, la cual va a desencadenar procesos inflamatorios, alteración en las funciones de la mitocondria y el desarrollo de síndrome metabólico (Gutiérrez et al., 2017). A nivel molecular, la deficiente señalización de insulina en las células del organismo será consecuencia de distintas alteraciones, mutaciones o modificaciones postraduccionales del receptor de insulina; una de las principales modificaciones es la disminución del número de receptores, así como de su actividad catalítica, defectos en la expresión y función de los transportadores de glucosa (GLUTS); procesos que van a alterar la captación de glucosa por parte de las células del organismo, especialmente las células del tejido muscular y adiposo promoviendo daños en los procesos metabólicos (Gutiérrez et al., 2017).

El papel de la insulina solo se limitaba a la regulación de glucosa periférica en el organismo, sin embargo, se encontraron receptores de insulina en varias regiones del encéfalo, lo que indicaba que también había señalización de insulina a nivel del sistema nervioso central (SNC), siendo esencial para las funciones a nivel cerebral (Ferreira et al., 2018).

La señalización de la insulina a nivel cerebral se da gracias a la presencia de receptores de insulina en el tejido cerebral y periférico, estos receptores se expresan abundantemente en las neuronas (Pardeshi et al., 2017). El receptor de insulina (IR) del sistema nervioso, al igual que el receptor que se encuentra en células de otros tejidos, está formado por dos subunidades alfa extracelulares y dos

subunidades beta que conecta hacia el citoplasma de la célula, las cuales poseen actividad tirosina quinasa intrínseca (Jagua et al., 2008). Una vez que la insulina logra atravesar la BHE por medio del mecanismo de transcitosis, esta se unirá y activará la subunidad beta del IR, después de que esta subunidad es activada, se va a autofosforilar, lo que la hace capaz de fosforilar a otras proteínas. (Pardeshi et al., 2017). Cuando la insulina se interioriza en el tejido encefálico, esta tendrá un papel relevante en la supervivencia neuronal, la plasticidad sináptica, en algunos procesos del hipotálamo como el comportamiento de la alimentación, y también va a regular el gasto energético y los niveles de glucosa en el cerebro, gracias a los GLUTS (Niures & Nitrini, 2014).

El transportador que se encuentra en más abundancia en el tejido cerebral es el GLUT 1, teniendo una distribución generalizada en el cerebro, este transportador se va a expresar en dos isoformas: 1) 45kD, expresada en astrocitos y la cual será resistente a los estados de hipoglucemia y también a los de hiperglucemia, y 2) 55kD, la cual está ubicada en las células endoteliales capilares, esta isoforma va a presentar una elevación ante la presencia de una hipoglucemia, sin embargo, se va a mantener sin cambios durante una hiperglucemia; las isoformas de GLUT 1 podrían ser sensibles a la regulación aguda de la insulina. El transportador de glucosa 3 (GLUT 3) también tiene una gran señalización en el tejido encefálico, siendo el principal transportador de glucosa en las neuronas del cerebelo, cuerpo estriado, la corteza y el hipocampo; sin embargo, también se ha comprobado su presencia en células gliales y endoteliales del cerebro. Otro transportador de glucosa que también tiene señalización a nivel cerebral, pero en menor concentración es GLUT 2, este transportador se expresa en varios conjuntos neuronales, algunas neuronas del hipotálamo, como el núcleo paraventricular, el núcleo arqueado y la región lateral (Blázquez et al., 2014).

Se creía que el GLUT 4 presentaba poca expresión en el sistema nervioso, sin embargo, se ha observado su presencia, al igual que GLUT 1 y 3, en la membrana

plasmática y en el citoplasma de las células cerebrales, el GLUT 4 tiene impacto en el aumento en la expresión de insulina en plasma a nivel cerebral; el transportador de glucosa 4 también demostró tener relación con neuronas hipotalámicas; este comportamiento fisiológico que demostró GLUT 4 da a entender que esta región cerebral puede llegar a presentar una acción captadora de glucosa mediada por insulina. El transportador de glucosa 8 (GLUT 8) también presenta señalización a nivel cerebral, en menor cantidad que GLUT 1 y GLUT 3, su función más relevante es transportar glucosa a nivel neuronal y puede participar en el aumento de abastecimiento de insulina en condiciones de mayor demanda (Blázquez et al., 2014).

La insulina a nivel cerebral modula la plasticidad sináptica, funciones cognitivas, especialmente en la retención de memoria y capacidad de aprendizaje, promueve el crecimiento y la supervivencia neuronal, y últimamente se ha demostrado que también está involucrada con el mecanismo patológico de la neurodegeneración (Pardeshi et al., 2017).

Estudios hechos en ratas han realizado actividades de aprendizaje mediante el método de laberinto de Morris, este tipo de pruebas provoca un aumento en la expresión de los receptores de insulina y sus vías de señalización a nivel del hipocampo de los modelos animales. También se han realizado estudios en seres humanos, en los que se comprueba que la presencia de insulina en el hipocampo humano aumenta las capacidades cognitivas; cuando se somete a un individuo con EA, a un estado de hiperinsulinemia, se puede observar una mejora en las tareas de retención de memoria. Esto explica el papel de la insulina en el proceso sináptico es la capacidad que tiene esta hormona para aumentar los receptores de GABA disponibles en la membrana postsináptica lo que provocará que la insulina induzca la activación de los sistemas de señalización intracelular (Jagua et al., 2008).

La mala señalización de la insulina en el tejido cerebral traerá como consecuencia una deficiencia en la captación de glucosa por las células cerebrales, lo que provoca una alteración en los procesos realizados por las mitocondrias de las neuronas,

ocasionando una deficiencia en la producción de energía para el trabajo celular, afectando la supervivencia neuronal y todas las funciones que cumple las neuronas. La presencia de RI cerebral va a traer como consecuencia la señalización de tres rutas o procesos neurodegenerativos 1) Estrés oxidativo a nivel cerebral, 2) Hiperfosforilación de las proteínas TAU y 3) Acumulación del péptido β-amiloide (Jiménez, 2016).

Método y Metodología

Para la recolección de datos, de esta revisión sistemática, se utilizaron plataformas digitales, se tuvo el cuidado de que estas plataformas fueras de alto impacto, confiables y con una base de datos amplia, así como, plataformas especializadas en la publicación de investigaciones de ciencias naturales y médicas; con el objetivo de evitar sesgos en la búsqueda de estudios. A continuación, se enlistan los sitios de publicación científica que se utilizaron para la investigación:

- Scielo
- Science Direct
- Springer
- Scopus
- Elservier

En esta línea de investigación se trabajó con una muestra indirecta, formada por objetos de estudios, es decir, los artículos recolectados y analizados, debido a que se elaboró bajo un modelo de revisión sistemática de enfoque cualitativo.

La primera muestra seleccionada se conformó por todos aquellos artículos existentes sobre estudios de la EA que se publicaron en plataformas digitales de búsqueda, mientras que la población blanca se redujo a aquellos artículos en los que se realizaron estudios para comprobar la relación que hay entre la presencia de RI como un factor de riesgo para desarrollar Alzheimer, para, finalmente, obtener a la población accesible, la cual, se conformó por aquellos artículos que se pudieron consultar libremente en plataformas digitales especializadas en la publicación de artículos de investigación de ciencias naturales y médicas.

La recolección de datos se comenzó con una muestra de 48 artículos y al final se seleccionaron solo 8 artículos como muestra final para incluir oficialmente en el análisis de resultados de esta línea de investigación; para llegar a la muestra final de estudios, todos los artículos pasaron por etapas de selección, que se resumen en la figura 1. La etapa final de esta selección de artículos fue constituida por los criterios de inclusión, que se enlistan a continuación:

Criterios de inclusión

- Artículos que tengan menos de 7 años de antigüedad de haber sido publicados
- Artículos de índole experimental
- Artículos con estudios clínicos originales
- Artículos que describan estudios hechos en personas acerca de la relación entre la resistencia a la insulina y el Alzheimer
- Estudios en personas que hayan sido detectadas con Diabetes tipo 2, resistencia a la insulina o Alzheimer
- Estudios en los cuales se hayan aplicado índices bioquímicos a los participantes

- Estudios en los cuales se les haya aplicado pruebas cognitivas a los participantes
- No hay excepciones con el idioma original de publicación

Los instrumentos que se utilizaron para la recolección de datos, así como su organización, fueron el formato de selección de artículos potenciales, el cual es una tabla en donde se enlista el título del artículo, año de publicación y criterios de inclusión para validar la inclusión o exclusión de cada artículo y el formato de organización de datos para artículos incluidos oficialmente, en este último formato se organizaban los datos de los 8 artículos finales, incluyendo: título del artículo, lugar y años de publicación, número de participantes, criterios de exclusión e inclusión de los sujetos de estudio, análisis bioquímicos, pruebas cognitivas y otras pruebas aplicadas, así como, metodología del estudio. Estos instrumentos se crearon con el objetivo de que el análisis de artículos fuera más dinámico y fácil.

Resultados

Para la obtención de resultados se realizó un análisis descriptivo, de todos los datos encontrados, los cuales se plasman y explican a continuación:

Cada uno de los 8 artículos que conformaron la muestra final, se sometieron a un análisis en donde se recabaron los datos necesarios para la muestra de resultados de esta línea de investigación. En la tabla 1, se muestra el compendio de títulos de artículos que fueron incluidos y analizados, junto con el año en el cual fueron publicados.

Los títulos incluidos son variados, debido al enfoque que cada autor le dio, sin embargo, todos hablan sobre la relación de la RI y DM2 para el desarrollo de la EA; los títulos incluidos abarcan del año 2014 al 2019.

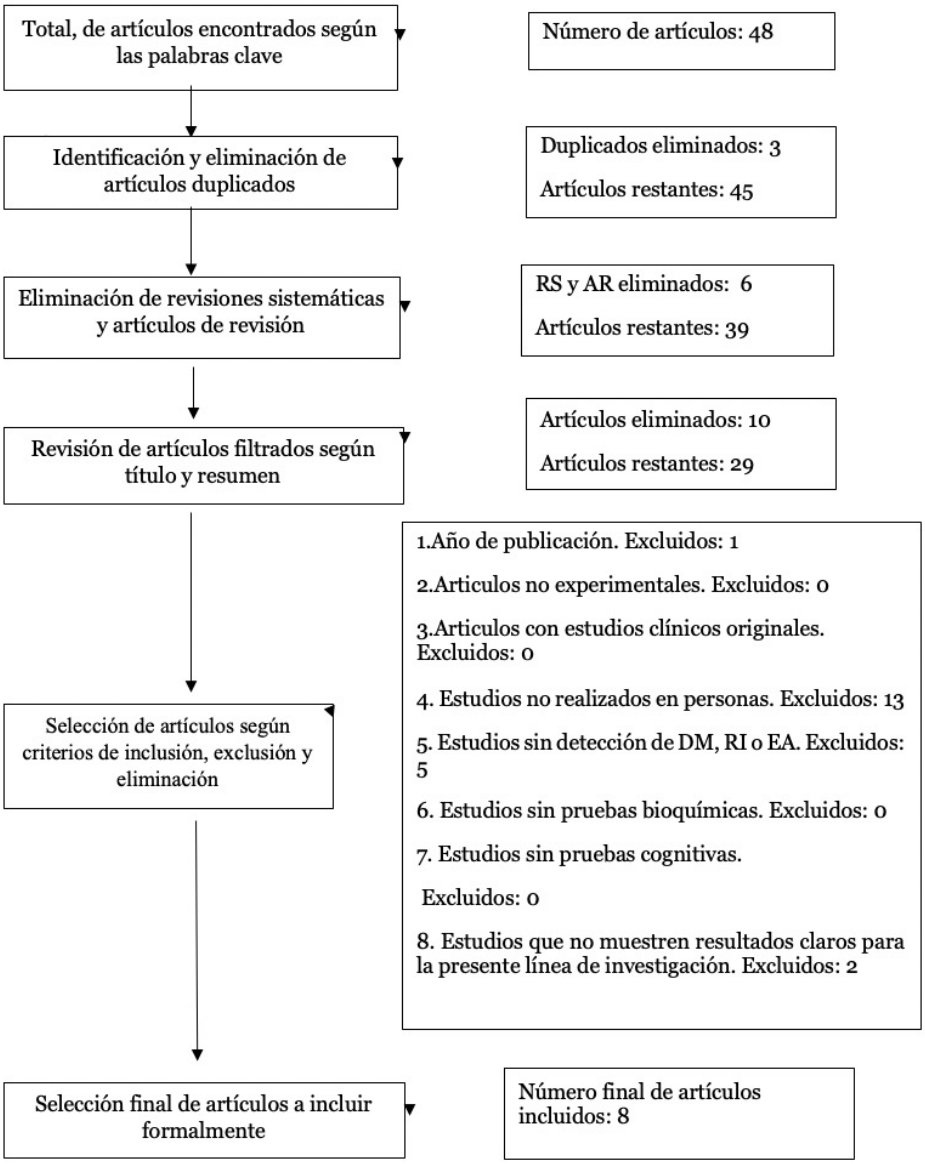
Para el análisis de datos, fue necesario conocer la metodología de cada estudio y la población con la que se trabajó, así como, las pruebas bioquímicas y cognitivas que se le aplicaron a los sujetos de estudio, datos que se obtuvieron gracias al formato de organización de datos para artículos incluidos oficialmente y que se muestran de manera resumida en la tabla 2.

Dentro de este análisis podemos observar que en todos se aplicaron pruebas bioquímicas y pruebas cognitivas, siendo las más utilizadas HOMA IR y Mini Mental State Examination (MMSE), respectivamente.

Figura 1

Proceso de recolección de artículos

Figura 1. Diagrama de flujo de recolección de artículos



Fuente elaboración propia a partir de (Modelo PRISMA, 2010)

Nota. Se utilizó un proceso de recolección de artículos con base al trabajo de *Urrútia* y Bonfill (2010).

Tabla 1

Título de artículos incluidos oficialmente en la investigación

Año de publicación	Título de artículo
2015	Alelo C del polimorfismo de nucleótido único rs2209972 del gen de la enzima que degrada la insulina y la enfermedad de Alzheimer en la diabetes tipo 2, un estudio de casos y controles
2019	Altered plasma visfatin levels and insulin resistance in patients with Alzheimer's disease
2017	Cognitive impairment is correlated with insulin resistance degree: the "PANICO study"
2015	Deterioro Cognitivo en Pacientes Diabéticos de 55 a 65 Años de Edad. Reporte Final de Estudio Observacional, Transversal en la Ciudad de Guayaquil
2014	Diabetes Mellitus and the Risk of Alzheimer's Disease: A Nationwide Population-Based Study
2018	Insulin resistance in patients with Alzheimer's dementia: A controlled study from India
2016	Insulin Resistance is Associated with Increased Levels of Cerebrospinal Fluid Biomarkers of Alzheimer's Disease and Reduced Memory Function in At-Risk Healthy Middle-Aged Adults
2015	Type2 diabetes mellitus and biomarkers of neurodegeneration

Tabla 2

Datos de cada estudio recabado

Referencia	Población	Número de participantes	Pruebas bioquímicas	Pruebas cognitivas
(Gutiérrez et al., 2015)	Mexicana	50 sujetos de control y 50 sujetos de casos con 65 años o más de edad 3 participantes fueron excluidos por mal toma de datos bioquímicos	Albúmina sérica, colesterol total, triglicéridos y glucemia en ayunas	MMSE (Mini Mental State Examination)
(Sharifipour et al., 2019)	Iraní	70 sujetos (34 con Alzheimer y 26 sujetos control)	HOMA-IR Glucosa en sangre Examen de sangre ELISA (también se midieron niveles de Visfatina)	DSM-V (Manual diagnóstico y estadístico de los trastornos mentales, quinta edición) MMSE
(Fava et al., 2017)	Italiana	335 sujetos de casos (repartidos en tres grupos)	HOMA IR Química sanguínea Hb1Ac	MMSE ADASCog (Alzheimer Disease's Assessment-Scale Cognitive-Subscale) ADCS-ADL
(Jurado et al., 2018)	Ecuatoriana	309 individuos, 142 con diabetes y 167 sin diabetes de 55 y 65 años de edad	Hemograma completo, glucosa en ayunas, Hb1Ac, urea, creatinina, colesterol total, HDL, LDL, triglicéridos, sodio, potasio, calcio y hormonas tiroideas	Test de audición, retención de memoria, fluidez verbal, auditivo, numérico, pruebas de velocidad de procesamiento, prueba de tiempo de reacción, entre otros.

(Chin-Chou et al., 2014)	Taiwanés	Muestra de 1,000,000 del El programa del Seguro Nacional de Salud en Taiwán, donde 71,433 pacientes recién diagnosticados con diabetes y 71,311 sujetos sin diagnóstico de diabetes	Química sanguínea (valores tomados del sistema de datos) Insulina en sangre	DSM-V MMSE
(Thankappan et al., 2018)	India	Fueron seleccionados 40 pacientes del Instituto Nacional de Salud Mental y Neurociencias	Examen de sangre ELISA	HMSE (Hindi Mental State Examination) EASI (Everyday Abilities Scale for India) y (CDR) Clinical Dementia Rating
(Hoscheidt et al., 2016)	Estadounidense	70 pacientes del Centro de Investigación de Enfermedades de Alzheimer de Wisconsin (ADRC)	HOMA IR	Batería completss de varias pruebas de cognición
(Morán et al., 2015)	Estadounidense	816 sujetos (124 personas con DM2 y 692 personas sin DM2)	Glucosa en ayunas	MMSE ADASCog

Casos positivos de cada estudio

Dentro del análisis realizado, también se incluyó el número de casos positivos para la relación entre la RI y la EA, los cuales se plasman en la tabla 3, junto con los resultados generales de cada investigación, en donde podemos encontrar las anormalidades fisiológicas, bioquímicas y cognitivas que presentaron los sujetos de estudio de los 8 trabajos de investigación.

Los resultados encontrados, muestran como la presencia de RI o DM2, pueden afectar varias estructuras cerebrales, desde la sobreexpresión de proteínas implicadas en la fisiopatología de la EA, hasta la alteración en la estructura del hipocampo. En cuanto a la población mexicana, el único estudio encontrado, que habla sobre la RI como factor de riesgo para desarrollar Alzheimer, explica una alteración en el gen que participa en la expresión de la enzima degradadora de insulina (IDE) a nivel cerebral presente en la mayoría de los sujetos estudiados con DM2; alteración que también se ve expresada a niveles mayores, en la población mexicana a comparación de otras poblaciones.

Tabla 3

Resultados generales y casos positivos de cada estudio

Referencia	Resultados generales	Casos positivos
(Gutiérrez et al., 2015)	La evidencia mostro que el polimorfismo del Alelo C de la enzima degradadora de insulina (IDE), está presente en los sujetos de estudio que presentan Diabetes Mellitus 2. La prevalencia del alelo C de IDE fue del 98% en cualquiera de sus formas en personas con deterioro cognitivo. Concluyendo que la presencia de polimorfismo del gen de IDE en población mexicana, actúa como un factor de riesgo para desarrollar la Enfermedad de Alzheimer	En 42 de los 50 sujetos del grupo de casos (con Enfermedad de Alzheimer) se mostró la presencia de polimorfismo del gen de IDE
(Sharifipour et al., 2019)	Los resultados evidenciaron que los niveles de glucosa en sangre fueron mayores (promedio de 147.4 mg/dl) en sujetos con Alzheimer, que en el grupo control en donde los niveles de glucosa fueron menores (promedio de 102 mg/ dl). Por otra parte, el índice HOMA se incrementó a 5.2 en pacientes con Alzheimer, en comparación con los pacientes sanos en donde fue de 2.9 Los resultados de este estudio muestran la presencia de resistencia a la insulina sistémica en pacientes con Alzheimer.	El 71% (24 de 34 sujetos) de los pacientes con la enfermedad de Alzheimer presentaron resistencia a la insulina
(Fava et al., 2017)	El estudio se hizo con tres grupos diferentes: Indice HOMA normal (NHI), índice HOMA moderato (MHI) e índice HOMA alto (HHI), se les aplicaron tres diferentes pruebas cognitivas: MMSE, ADCS-ADL y ADASCog; 158 sujetos (que conforman el grupo HHI) mostraron menor puntaje en dos de las tres pruebas cognitivas aplicadas (MMSE y ADASCog), en comparación con los otros dos grupos. Los pacientes con DM2, con índice HOMA mayor o igual a 10 presentaron puntajes más deteriorados en las pruebas cognitivas MMSE y ADASCog. La evidencia del estudio mostro que entre mayor sea el índice HOMA es equivalente al deterioro cognitivo que presentan los pacientes.	158 sujetos de 335 obtuvieron un índice HOMA elevado y un puntaje bajo en las pruebas cognitivas aplicadas.

(Jurado et al., 2018)	Los sujetos (n=142) con mayores niveles de hemoglobina glicosilada con un promedio de (8.6) obtuvieron un puntaje menor en las pruebas cognitivas Los resultados revelaron que el grupo diabético presentó un desempeño significativamente inferior en todas las tareas cognitivas evaluadas	El estudio estuvo conformado por 309 individuos, de los cuales, 142 presentaron deterioro cognitivo relacionado con la presencia de DM2
(Chin-Chou et al., 2014)	Este estudio tuvo una duración de 11 años, durante el tiempo que duro el estudio los pacientes con diabetes experimentaron una mayor incidencia de EA que los pacientes sin diabetes. Los resultados de este estudio arrojaron que el riesgo de desarrollar Alzheimer aumentó significativamente en pacientes que tienen mayor tiempo con diagnóstico de Diabetes	346 de los pacientes con diabetes fueron diagnosticados con EA, y 266 sujetos sin diabetes fueron diagnosticados con EA
(Thankappan et al., 2018)	En este estudio se mostró que los casos de EA con una forma más severa de demencia tenían mayor nivel de insulina y también se evidencio que los sujetos con demencia y diabetes mórbida tenían una mayor frecuencia de alelos Apo E4 (factor determinante en la fisiopatología del Alzheimer).	De los 40 sujetos del estudio solo el 25% (10 sujetos) con Alzheimer, mostraron irregularidades en los niveles de insulina.
(Hoscheidt et al., 2016)	Los análisis de este estudio se basaron en biomarcadores de neurodegeneración relacionados con los niveles de HOMA-IR, con lo que se pudo evidenciar que la presencia de RI se ve relacionada con niveles altos de precursor de la proteína β-amiloide, también se pudo evidenciar que los sujetos con RI mostraban mayor expresión de la proteína TAU y por lo consiguiente un menor rendimiento cognitivo.	La muestra de este estudio consistió en 70 sujetos con RI, los 70 sujetos mostraron biomarcadores para neurodegeneración.

(Morán et al., 2015)	En este estudio se evidencio que la DM2 está asociada a una atrofia cerebral, lo que podría ser el inicio para la presencia de neurodegeneración en pacientes con DM2, los resultados de este estudio, hecho a base de biomarcadores de neurodegeneración, mostraron que en los sujetos con DM2 (n = 124) presentaban un grosor cortical más bajo, un menor volumen del hipocampo, niveles mayores de proteína TAU en comparación con aquellos sujetos sin DM2; sin embargo, los sujetos con DM2 no mostraron alteraciones en el genotipado de ApoE4.	Los 124 sujetos con DM2, de este estudio, mostraron cambios en las regiones cerebrales y atrofia cerebral.

Fisiopatología propuesta por cada artículo

Por último, dentro de esta revisión sistemática, también se estudió y analizó el proceso fisiopatológico propuesto por cada estudio, con el objetivo de indagar las diferentes vertientes concluidas por cada autor, así como, tener un panorama más amplio y especifico de como la RI es un factor desencadénate para el desarrollo de Alzheimer. Los datos recabados de este análisis se muestran en la tabla 4.

Los estudios recabados presentan procesos patológicos similares, algunos lo explican como cambios en la morfología y fisiología de los órganos del SNC, mientras que otros lo explican como acumulación de proteínas, estrés oxidativo o neuroinflamación, sin embargo, todos concuerdan que una mala señalización de la insulina a nivel cerebral, desencadena procesos fisiopatológicos que generan deterioro cognitivo. Hay estudios que no explican claramente el proceso, sin

embargo, concluyen que la gravedad de la RI o años de diagnóstico de DM2, se vincula con la gravedad del deterior cognitivo que cada individuo presenta; muchas de las investigaciones sugieren que se realicen más investigaciones para estudiar más a fondo cada proceso fisiopatológico descrito.

Tabla 4

Proceso patológico propuesto por cada estudio

Referencia	Población	Fisiopatología
(Gutiérrez et al., 2015)	Mexicana	La insulina juega un papel central en el desarrollo de Alzheimer, ya que, la insulina puede conducir a la acumulación de péptido beta amiloide por la expresión disminuida del gen de la enzima de degradadora de insulina. El polimorfismo del alelo C (rs2209972) de la enzima degradadora de insulina está vinculado a la enfermedad de Alzheimer y está presente hasta en el 17,6% de los pacientes con EA. Se plantea, que un mal funcionamiento en la enzima degradadora de insulina, condicionado por el polimorfismo del alelo C (rs2209972) va a influir en la cascada patológica característica de la EA, en individuos con DM2.
(Sharifipour et al., 2019)	Iraní	La RI central, se asocia con un desequilibrio en el metabolismo de la glucosa a nivel cerebral e inducción de una atrofia celular, por otra parte, la disfunción en la señalización de la insulina también condiciona a la hiperfosforilación de la proteína TAU, disfunción mitocondrial y neuroinflamación. Un factor importante en el desarrollo de la fisiopatología de EA, es la presencia de trastornos metabólicos y problemas nutricionales con años de diagnóstico.
(Fava et al., 2017)	Italiana	La gravedad del estado de RI está relacionada con la gravedad del deterioro cognitivo, es decir, entre mayor sea el nivel de HOMA- IR en un individuo, mayor será su deterioro cognitivo, sin embargo, no se encontró relación entre APOe2 y el estado de deterioro cognitivo. Un estado de RI se ve asociado con neuroinflamación, estrés oxidativo, toxicidad por altos niveles de glucosa y enfermedad microvascular.

(Jurado et al., 2018)	Ecuatoriana	La DM2 está asociada a un aumento en el riesgo del deterioro cognitivo, una acelerada disminución de la tasa cognitiva en adultos mayores y un riesgo aumentado de demencia. Se ha observado que los niveles elevados de hemoglobina glicosilada y la glicemia en ayunas, están relacionadas con un menor desempeño de los individuos en pruebas de memoria y un menor volumen del hipocampo. Un estado de hiperglucemia crónica puede desencadenar daños en la microvasculatura en todo el organismo, incluyendo el tejido cerebral, lo cual puede conllevar a la demencia.
(Chin-Chou et al., 2014)	Taiwanés	Los depósitos de péptidos b-amiloides, considerados como la red principal para la patogénesis de EA, están condicionados por la presencia de RI, la cual, interviene en el metabolismo del péptido b-amiloide, el bajo nivel de insulina en el sistema nervioso central puede afectar los niveles de la enzima degradadora de insulina, proceso que también afecta al péptido b-amiloide. En este estudio también se plantea que la hiperglucemia va a desencadenar estrés oxidativo a nivel cerebral, desatando una cascada de procesos patológicos característicos de la EA. El riesgo de desarrollar Alzheimer se relaciona con un mayor tiempo de diagnóstico de DM2.
(Thankappan et al., 2018)	India	El deterioro en la señalización de la insulina puede desencadenar una mayor acumulación de péptido ß-amiloide, hiperfosforilación de la proteína tau, especies reactivas de oxígeno, moléculas proinflamatorias y proapoptóticas. El estudio plantea que los niveles de insulina (resistencia a la insulina) van a condicionar la gravedad con la que se presente un deterioro cognitivo.
(Hoscheidt et al., 2016)	Estadounidense	La DM2 y la RI son un factor de riesgo para el desarrollo de la EA esporádica de inicio tardío, ya que, los desequilibrios en la señalización de la insulina contribuyen a una cascada de procesos neuropatológicos que promueven la aparición de procesos amiloidogénicos y neurotoxicidad. Se plantea que la RI promueve la producción del péptido A amiloidogénico. Otro proceso patológico que también se ve implicado es la disminución del gen de la enzima degradadora de insulina, la cual evita la acumulación de proteína péptido beta amiloide. Otro proceso neurodegenerativo que también se ve implicado en relación con la resistencia a la insulina es la producción de proteínas TAU. La investigación sugiere que la desregulación de la insulina puede tener efectos nocivos en el rendimiento de la memoria que preceden o actúan en conjunto con cambios patológicos precoces de EA.

(Morán et al., 2015)	Estadounidense	La DM2 está asociada con atrofia cerebral y con cambios en algunas regiones cerebrales como un grosor cortical más bajo y un menor volumen del hipocampo. Se han descrito varios mecanismos por los cuales la presencia de DM2 puede desencadenar Alzheimer, dos de los mecanismos son: 1) La presencia de hiperglucemia causa un transporte anormal de glucosa cerebral y glicación avanzada en tejido cerebral, lo que propicia al aumento de la expresión de proteína TAU, 2) La baja regulación de los receptores cerebrales de insulina conducen a una sobre activación del importante regulador de fosforilación la proteína tau, la quinasa GSK-3b; mecanismos que son responsables de desatar todas las irregularidades cerebrales, presentes en la EA.

Conclusiones y discusión

El análisis realizado en esta revisión sistemática, muestra una conexión irrefutable entre la RI y la presencia de neurodegeneración en sujetos con DM2 debido a que la resistencia a la insulina genera anormalidades en el tejido cerebral, como la hiperfosforilación de la proteína Tau, implicada en la fisiopatológica de EA, ya que, crea un cúmulo anormal de proteínas compuestas por fibras entrelazadas presentes en el interior de las neuronas, lo que lleva a un proceso de neurodegeneración. Otros mecanismos que también se relacionan con la RI, en pacientes con EA, son el estrés oxidativo y acumulación del péptido β-amiloide; la activación de estos procesos por una mala señalización de la insulina a nivel cerebral, van a tener gran impacto en el tejido neuronal, generando un daño en este y por lo consiguiente, una afección en el proceso de sinapsis, teniendo como resultado el desarrollo de enfermedades neurodegenerativas, como la EA.

Como lo mencionó Jurado et al. (2018), en su estudio Deterioro cognitivo en pacientes diabéticos de 55 a 65 años. Reporte final de estudio observacional transversal en la ciudad de Guayaquil.

> La DM está asociada con cambios en la cognición, a través de diferentes mecanismos. Según varios estudios longitudinales y transversales, existe evidencia de que la DM está asociada a un aumento en el riesgo de deterioro cognitivo, una acelerada disminución de la tasa cognitiva en adultos mayores y un riesgo aumentado de demencia vascular y de EA. Las etapas pre-diabéticas, como la resistencia a la insulina, se encuentran al igual que la DM, asociadas a un aumento en el riesgo de deterioro cognitivo con incremento, además, del riesgo de atrofia cerebral (p. 46).

Trabajo de investigación, en donde, también se concluye que la presencia de DM condiciona la aparición de la EA e incluso en una etapa pre diabética es posible observarse principios de deterior cognitivo leve.

Otro estudio relevante para la conclusión de esta línea de investigación fue el realizado por Gutiérrez et al. (2015), en población mexicana, en donde se afirma que "el polimorfismo del Alelo C de la enzima degradadora de insulina (IDE), está presente, en una proporción más alta, en la población mexicana que presenta Diabetes Mellitus 2, a diferencia de otras poblaciones, reportadas por diferentes autores" (p. 4), factor relevante, ya que, la presencia de polimorfismo del gen de IDE en población mexicana, actúa como un factor de riesgo para desarrollar la Enfermedad de Alzheimer.

Esta nueva línea de investigación da preámbulo a catalogar la EA como una complicación de la DM2 y no tratarlas de manera aislada o separadas, siendo necesario la implementación de un tratamiento multidisciplinario en donde el papel del profesional de nutrición, sea preventivo, abarcando desde la alimentación equilibrada en edades tempranas, prevención de DM2, tratamiento nutricional adecuado a pacientes con diabetes mellitus y tratamiento nutricional a pacientes con EA, brindándoles a los pacientes atención médica y nutricional de manera individualizada y correcta, evitando que la EA sume una discapacidad a los pacientes con DM.

Los estudios realizados acerca de esta relación, son casi nulos en México, teniendo en cuenta la alta prevalencia de DM2, es importante que se hagan más estudios en población mexicana que determinen las características de dicha población para el desarrollo de la Enfermedad de Alzheimer desde la Diabetes Mellitus 2 o RI.

Las líneas de investigación que aborden esta relación, podrían comenzar desde el estudio del estado cognitivo en personas con Diabetes Mellitus 2 en México e ir en escala, hasta llegar a un estudio más específico, sobre genes o proteínas con daños por RI, que se mencionan en la presente revisión sistemática y que están implicadas en la EA, para tener un panorama más amplio, con el objetivo que cada estudio tenga un antecedente del cual partir para llegar a desarrollar estudios como los realizados en otros países.

Referencias

Barsh, G., Bauer, D., Bloch, K., Burman, B., Chesnutt, M., Davoren, B., Else, T., Fode, M., Funk, J., Gelber, A., Hammer, G., Heung, M., Ix, J., Johnston, E., Khalili, M., Kishiyama, J., Kusumoto, F., Kwok, Y., Levine, S., Lomen, C., McCalmont, T., McPhee, S., Meier, M., Mills, J., Mitrovic, I., Moasser, M., Ohl, D., Perlman, R., Prendergast, T., Rosen, A., Sellmeyer, D., Shoback, D., Sonksen, J., Sonnenday, C., Stappenbeck, T., Taylor, R. y Wang, S. (2014). F*isiopatología de la enfermedad. Una introducción a la medicina clínica*.McGraw-Hill Education.

Blázquez, E., Velazquez, E., Hurtado V. y Ruíz, J. (2014). Insulin in the brain: it pathophysiological implications for states related with central insulin resistance , type 2 diabetes and Azheimer´s diease. *Frontiers in Endocrinology*, (5), 1-21doi: 10.3389 / fendo.2014.00161

Chin-Chou, H., Chia-Ming, C., Hsin-Bang, L., Liang-Yu, L., Chun-Chih, C., Chien-Yi, H. y Wang-Leong, C. (2014). Diabetes mellitus and the risk of alzheimer´s disease: a nationwide polulation-based study. *PLOS-ONE*, 9(1), 1-7. doi:10.1371/journal.pone.0087095

Fava, A., Colica, C., Plastino, M., Messina, D., Cristiano, D., Opipari, C., ... y Bosco, D. (2017). Cog-

nitive impairment is correlated with insulin resistance degree: the "PA-NICO-study." *Metabolic Brain Disease*. 32(3), 799–810. https://doi.org/10.1007/s11011-017-9977-4

Ferreira, L., Fernández, C., Vieira, M., y De Felice, F. (2018). Insulin resistance in Alzheimer's disease. *Frontiers in Neuroscience,* (12), 1-11. https://doi.org/10.3389/fnins.2018.00830

García, B. (2018). *Las demencias: Enfermedad de Alzheimer* [Tesis de grado, Universidad de Cantabria]. Repositorio Institucional de la Universidad de Cantabria. https://repositorio.unican.es/xmlui/bitstream/handle/10902/14102/GarciaPerezBM.pdf?sequence=1&isAllowed=y

Gutiérrez, H., Díaz De León, González, E., Palacios Corona, R., Cedillo Rodríguez, J. A., Camacho Luis, A., Reyes Romero, M. A., … y Blandón, P. A. (2015). Callele of the rs2209972 single nucleotide polymorphism of the insulin degrading enzyme gene and Alzheimer's disease in type 2 diabetes, a case control study. Medicina Clínica, 144(4), 151–155. doi:10.1016/j.medcli.2013.09.035

Gutiérrez, C., Roura, A. y Olivares, J. (2017). Mecanismos moleculares de la resistencia a la insulina: Una actualización. *Gaceta Medica de México*, 28, 153-214. https://www.anmm.org.mx/GMM/2017/n2/GMM_153_2017_2_214-228.pdf

Hoscheidt, S. M., Starks, E. J., Oh, J. M., Zetterberg, H., Blennow, K., Krause, R. A., … Bendlin, B. B. (2016). Insulin Resistance is Associated with Increased Levels of Cerebrospinal Fluid Biomarkers of Alzheimer's Disease and Reduced Memory Function in At-Risk Healthy Middle-Aged Adults. *Journal of Alzheimer's Disease*, 52(4), 1373–1383. DOI: 10.3233/JAD-160110

Jagua, A., Marín, R., Granados, L. y Ávila, V. (2008). Insulina cerebral. *Colombia Medica,* 39 (1), 107-116. http://www.scielo.org.co/pdf/cm/v39n1/v39n1a14.pdf

Jiménez, B. (2016). *Diabetes y Alzheimer* [Trabajo de fin de grado, Universidad Complutense]. Repositorio instituciona de la Facultad de Farmacia Universidad Complutense. http://147.96.70.122/Web/TFG/TFG/Memoria/BEATRIZ%20ARDIZONE%20JIMENEZ.pdf

Jun, L., Cesari, M., Fei, L., Dong, B. y Vellas B. (2016). Effects of Diabetes Mellitus on Cognitive Decline in Patients with Alzheimer Disease: A Systematic Review. *Canadian Journal of Diabetes*. 41, 114-119. http://dx.doi.org/10.1016/j.jcjd.2016.07.003

Jurado, B., Santibáñez, R., Palacios, Mendoza, M., Moreno, Zambrano, D., Peña Herrera, C., Duarte, María, C., Gamboa, X., Cevallos, C., Regato, I., Palacio, A y Tamariz, L. (2018). Deterioro Cognitivo en pacientes diabéticos entre 55 a 65 años de edad. Reporte final de estudio observacional, transversal en la ciudad de Guayaquil. *Revista Ecuatoriana de Neurología*, 27(1), 41-50. http://scielo.senescyt.gob.ec/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S2631-25812018000100041&lng=es&tlng=es

Micheli, F. y Fernández, M. (2013). *Neurología,* 2°edición. Editorial Médica Panamericana.

Morán, C., Beare, R., Phan, T.G., Bruce, D.G., Callisaya, M.L. y Srikanth, V. (2015). Type 2 diabetes mellitus and biomarkers of neurodegeneration. *Neurología,* 85 (13), 1123-1130.

doi: 10.1212 / WNL.0000000000001982

Niures, M., Nitrini, R. (2015). Mechanisms linking brain insulin resistance to Alzheimer's disease. *Dement Neuropsycho*, 9 (2), 96-102. DOI: 10.1590/1980-57642015DN9200000

Pardeshi, R., Bolshette, N., Gadhave, K., Ahire, A., Ahmed, S., Cassano, T., Gupta, V. y Lahkar, M. (2017). Insulin signaling: An opportunistic target to minify risk of Alzheimer's disease...*Psychoneuroendocrinologú*,83,..159-171.http://dx.doi.org/doi:10.1016/j.psyneuen.2017.05.004

Sharifipour, E., Sharifimoghadam, S., Hassanzadeh, N., Ghasemian Mojarad, N., Ghoreishi, A., Hejazi, S. A. y Rohampour, K. (2019). Altered plasma visfatin levels and insulin resistance in patients with Alzheimer's disease. *Acta Neurológica Bélgica*, 120(4). DOI: 10.1007/s13760-019-01084-9

Thankappan, S., Sen, S., Subramanian, S., Sinha, P., Purushottam, M., y Bharath, S. (2018). Insulin resistance in patients with Alzheimer's dementia: A controlled study from India. *Asian Journal of Psychiatry*, 38, 33-34. https://doi.org/10.1016/j.ajp.2018.10.026

Urrútia, G. y Bonfill, X. (2010). Declaración PRISMA: una propuesta para mejorar la publicación de revisiones sistemáticas y metaanálisis. *Medicina Clínica*, 135 (11), 507-511. DOI: 10.1016/j.medcli.2010.01.015