



# UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES IZTACALA  
Sistema de Universidad Abierta y Educación a Distancia

Manuscrito Recepcional

Programa de Profundización en Psicología de la Salud.

Metaanálisis de la correlación entre Diabetes Mellitus tipo II  
y la Enfermedad de Alzheimer

Reporte de investigación teórica

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE:

LICENCIADA EN PSICOLOGÍA

P R E S E N T A:

María de los Ángeles Martínez González.

Director: Efraín Trejo Díaz. Licenciado

Vocal: Adriana Concepción Rojas Baltazar. Maestra



Los Reyes Iztacala Tlalnepantla, Estado de México, 10 de Junio del 2021.



Universidad Nacional  
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

**Biblioteca Central**



**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

**DERECHOS RESERVADOS ©**  
**PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

## Dedicatoria

Dedico este proyecto a mi familia y en especial a mi esposo que me ha apoyado mucho y a las personas que con su profesionalidad han contribuido a la realización de este proyecto.

## Agradecimientos

Dedico y agradezco este trabajo de conclusión del curso y los años en la universidad primero a Dios, segundo a mi familia.

## Índice

Resumen	6
Introducción	8
Planteamiento del problema	10
Objetivos de la investigación	15
Error! Bookmark not defined.Error! Bookmark not defined.Justificación de la Investigación	16
Marco Teórico	17
Hipótesis general	17
Hipótesis específica	17
Antecedentes históricos sobre el estudio de las demencias	18
<i>Algunos Tipos De Demencias</i>	24
El envejecimiento como proceso natural vs el envejecimiento en un proceso patológico	31
La diabetes y sus complicaciones	34
<i>Diabetes Mellitus</i>	35
La relación entre Diabetes Mellitus y Alzheimer	40
<i>Posibles mecanismos de asociación entre DM2 y EA</i>	44
<i>Resistencia a la insulina</i>	45
<i>Estrés oxidativo</i>	46
Conclusión	52
Referencias	53

## Índice de Gráficos

Gráfico 1 - Adultos con 60 años o más	22
Gráfico 2 - Deterioro Cognitivo causado o no por la Demencia, estudios de México	23
Gráfico 3 - Prevalencia de la Diabetes Mellitus en la población de México	37
Gráfico 4 - 60% de la población con Diabetes Mellitus son mayores que 60 años	37
Gráfico 5 Porcentaje de personas entre 20 y 79 años que padece de diabetes	40

## Índice de Tablas

Tabla 1 - Diferencias entre el envejecimiento normal y la enfermedad de Alzheimer

13



## Resumen

La enfermedad de Alzheimer (EA) es una demencia neurodegenerativa caracterizada histopatológicamente por el depósito de péptidos beta amiloides ( $A\beta$ ) en el cerebro, lo que provoca la muerte neuronal y la pérdida sináptica. Esta patología afecta a personas, sobre todo, de edad avanzada. La edad también funciona como factor de riesgo en la diabetes mellitus de tipo 2 (DM2), caracterizada por la resistencia periférica a la insulina resultante de un defecto en el receptor de esta hormona, que provoca hiperglucemia. Ambas enfermedades son crónicas y afectan comúnmente al mismo individuo, lo que lleva a la hipótesis de que existe una relación entre estas enfermedades. En los pacientes con DM2, la hiperglucemia crónica genera un aumento de las especies reactivas del oxígeno (ROS), lo que conduce a una disfunción endotelial con desregulación neurovascular y lesión vascular, esta última asociada a la neurodegeneración. El aumento de la concentración de ROS en la DM2 también está relacionado con la disfunción mitocondrial y la aceleración del depósito de  $A\beta$  en el cerebro.

**Palabras clave:** enfermedad de Alzheimer, diabetes mellitus tipo 2, demencia, hiperglucemia.

## Abstract

Alzheimer's disease (AD) is a neurodegenerative dementia histopathologically characterized by the deposition of amyloid beta peptides ( $A\beta$ ) in the brain, leading to neuronal death and synaptic loss. This pathology affects individuals, mostly in advanced age. Age also functions as a risk factor in Type 2 Diabetes Mellitus (DM2), characterized by peripheral insulin resistance resulting from a defect in the receptor for this hormone, causing hyperglycemia. Both diseases are chronic, often affecting the same individual, leading to the hypothesis that there is a relationship between them. In patients with DM2, chronic hyperglycemia generates an increase in reactive oxygen species (ROS), which leads to endothelial dysfunction with neurovascular dysregulation and vascular injury, the latter associated with neurodegeneration. The increase in ROS concentration in DM2 is also involved with mitochondrial dysfunction and accelerated  $A\beta$  deposition in the brain.

**Keywords: Alzheimer's disease, Diabetes Mellitus type 2, Dementia, Hyperglycemia.**

## Introducción

Actualmente la enfermedad de Alzheimer representa entre un 60 al 70% de todas las causas de demencia. Según la Organización Mundial de la Salud (OMS, 2016) la demencia es un síndrome, generalmente crónico o progresivo, caracterizado por el deterioro de la función cognitiva más allá de lo que podría considerarse una consecuencia del envejecimiento normal. Actualmente en el mundo 47,5 millones de personas padecen demencia y se estima que para el año 2050 dicha cifra se triplicará.

La vejez es una etapa de la vida, sin embargo, conlleva una carga social ya que se considera el fin del ciclo vital, lo que genera angustia frente a la proximidad de la muerte, esto ocasiona que algunas personas presenten una carencia de objetivos de vida y de propósitos a medio plazo, (Cárdenas, 2011).

“La vejez es un período de retos adaptativos dado el cambio gradual de las condiciones de salud física y mental, las dificultades para el desarrollo de las actividades de la vida diaria y las restricciones a la participación social.” Cárdenas (2011, p.2), señala que los signos aparentes de la vejez son una serie de déficits o pérdidas como las que se mencionan a continuación:

Pérdida de frescura, de músculos, de memoria, hasta el naufragio final. El sujeto de edad avanzada tendrá que enfrentarse a muchas conmociones relacionales y a sus consecuencias psicoafectivas. Deberá adaptarse e integrar las modificaciones que afectan a las bases fundamentales de su vida, alterando las esferas fisiológicas, sociales y mentales. El proceso de envejecimiento puede ser abordado de diversas formas: por el lado de las pérdidas, pero también por el lado de las ganancias, Cyrulink (2018, p.34).

Esta investigación pretende analizar por medio de un metaanálisis la relación entre la DMII y el AH, a través de una revisión teórica metodológica, buscando destacar evidencias acerca de esa relación. En la revisión teórica, ciertas investigaciones han señalado

que la diabetes aumenta la probabilidad de la presencia de un deterioro cognitivo leve y este deterioro puede llevarnos o preceder a la presencia de la enfermedad de Alzheimer, (Vela,2020). Asimismo, esto justifica el trabajo interdisciplinario como propuesta final para prevenir tanto la diabetes, cómo controlarla y evitar las complicaciones futuras, tales como:

- Cardiopatías.
- Daño renal.
- Accidente cerebrovascular.
- Daño ocular.
- Lesión en el sistema nervioso.

## Planteamiento del problema

Datos del Censo de Población y Vivienda 2020 (INEGI, 2021), apuntan el creciente número de personas mayores de 60 años en el país. Aún, en los países desarrollados y subdesarrollados, este crecimiento ha sido de forma muy progresiva, pero de la misma manera poco se puede saber de cómo se envejece y de qué forma, ya que el cuerpo y la mente del ser humano son complejos, con una serie de dimensiones la cognitiva, la biológica y la social.

Además, México pasa en los últimos años problemas de salud asociados a la alimentación y la nutrición. Por un lado, el país ocupa el primer lugar a nivel mundial en obesidad, por otro lado, la desnutrición continúa afectando a la población (Gutiérrez,2012). De ese modo los estilos de alimentación han aumentado la probabilidad de desarrollar la diabetes y la falta de control, información y prevención pueden provocar que complicaciones aparezcan y puedan resultar fatales. Así, para el propósito de esta investigación es necesario considerar que la diabetes tiene una relación directa con el desarrollo de enfermedades neurodegenerativas, y que, de ese modo, puede causar graves complicaciones y debilidades para la salud de la población no solo en México, como también a nivel mundial.

Para la Organización Mundial de la Salud (OMS,2020), resalta que el envejecimiento tiene varias vertientes a tomar en cuenta:

1. El envejecimiento es un proceso natural.
2. Ocurre en todos los seres vivos.
3. Comienza en el mismo nacimiento.
4. Se acentúa en los últimos años.
5. Existen limitaciones en la adaptabilidad.
6. Es un proceso no uniforme.

7. Es diferente según las especies.
8. Existen diferencias entre los seres humanos.
9. No todos los órganos del ser humano envejecen a la misma velocidad

Así, existe el envejecimiento normal, consecuencia de la evolución de la vida, y las enfermedades que pueden ocurrir causadas por la edad avanzada. Según el National Institute on Aging (NIH,2020), algunas personas mayores tienen una afección llamada deterioro cognitivo leve, lo que significa que tienen más problemas de memoria u otros problemas de pensamiento que otras personas de su edad. Las personas con deterioro cognitivo leve generalmente pueden cuidarse a sí mismas y realizar sus actividades normales. El deterioro cognitivo leve puede ser un indicio temprano de la enfermedad de Alzheimer, pero no todas las personas que lo tienen desarrollarán esta enfermedad.

Los signos de deterioro cognitivo leve incluyen (NIH,2020):

- Perder cosas a menudo
- Olvidar acudir a eventos o citas importantes
- Tener problemas para encontrar la redacción que tienen otras personas en mi vida

De esa manera es necesario diferenciar el envejecimiento normal y la Enfermedad de Alzheimer, abajo siguen algunas diferenciaciones, según el National Institute on Aging (NIH,2020) se establecen los elementos diferenciadores entre el envejecimiento normal y la enfermedad de Alzheimer.

Tabla 1

*Diferencias entre el envejecimiento normal y la enfermedad de Alzheimer*

Envejecimiento normal	Enfermedad de Alzheimer
Tomar una mala decisión de vez en cuando	Hacer juicios equivocados o tomar malas decisiones la mayor parte del tiempo
Olvidarse de hacer un pago mensual	Tener problemas para pagar las facturas mensuales
No recordar qué día es y acordarse más tarde	Perder la pista de la fecha o la época del año
A veces no saber qué palabra usar	Tener dificultad para mantener una conversación
Perder cosas de vez en cuando	Perder cosas a menudo y no poder encontrarlas

Nota. Diferencias entre el envejecimiento normal y la enfermedad de Alzheimer, National Institute on Aging, NIH,2020.

Hasta hace 20 años, se pensaba que la plasticidad del sistema nervioso se detenía a cierta edad, pero estudios recientes han demostrado que el cerebro modifica sus estructuras y funciones durante todo el ciclo vital, incluso la neurogénesis (nacimiento de nuevas neuronas) aparece en un cerebro anciano sobre todo en áreas del hipocampo el cual está involucrado en la memoria episódica o también denominado memoria autobiográfica, (Squire LR y Bayley PJ. 2007).

Gracias al progreso científico actual, la rigidez del cerebro como paradigma central se ha invertido, dada la existencia de un mecanismo plástico, donde la actividad a la que está sometido provoca cambios en neuroquímica y neuroanatomía cerebral, produciendo un fenómeno de conformación reorganización, donde se fortalecen nuevas conexiones sinápticas establecidas y aquellas que no se utilizan con frecuencia se debilitan. En la actualidad dichas estimulaciones parecen inducir el proceso de generación neuronal, (Tirro,2016).

La nueva percepción de la vejez como individual y social que conlleva una serie de aspectos positivos que reprime el mantenimiento de estereotipos negativos en esta etapa de

la vida y promueve el desarrollo de conocimientos especializados en el área, que es muy útil y previene el envejecimiento como sinónimo de enfermedad, (Tirro,2016).

Dentro de esta nueva perspectiva de las neurociencias, se consideraría que las neuronas y las células gliales se reproducen a lo largo de la vida de los organismos, a nivel del bulbo olfatorio y del hipocampo. Sin embargo, si se ignora la funcionalidad de estas nuevas neuronas, así como la regeneración a nivel de neocorteza no se acepta por completo.

El cerebro, debido a su capacidad plástica, está cambiando en respuesta a cambios en el entorno. Pueden variar las conexiones entre neuronas, modificar la red capilar que les proporciona oxígeno y nutrientes, y producir nuevas células sinápticas en determinadas zonas cerebrales, (Tirro,2016).

La vejez, incluye una serie de alteraciones, dado que es el periodo final de la vida o etapa, en la cual existen aspectos como la tanatofobia en la cual genera angustia y ansiedad ante la muerte (Fernández,2018). Por otro lado, debido al deterioro biológico en muchas ocasiones preceden a un aumento en la administración de ciertas sustancias lo que provoca una limitación en diversos ámbitos de la propia existencia.

El envejecimiento por lo tanto afecta de forma heterogénea a nivel celular a todos los seres vivos, las cuales, con el paso del tiempo, se ven sometidas a un deterioro morfofuncional que puede conducir las a la muerte, (Peinado et.al.,2014).

Se sabe que las claves que sostienen este proceso involutivo son tanto de carácter genético como ambiental (Rivera,2019). Según apunta una de las teorías más reconocidas sobre el envejecimiento los seres vivos han sido diseñados para reproducirse y posteriormente extinguirse, puesto que la evolución ha optado por favorecer la reproducción frente a la inmortalidad. De esta forma, una vez traspasado el umbral que deja atrás el período fértil de la vida, los seres vivos, y como tal el hombre, inicia un declive progresivo de todas sus funciones y capacidades con el consiguiente deterioro físico e intelectual, (Peinado et.al, 2014; Rivera,2019).

El cerebro, además es el principal consumidor de glucosa, se calcula que dos tercios de glucosa en el organismo es consumida por el cerebro (Peters, 2011), la insulina

actualmente lleva un importante papel en el funcionamiento cerebral, hemos de tener presente que la insulina que se produce en el páncreas atraviesa la barrera hematoencefálica. Al mismo tiempo, se ha demostrado ciertas funciones de la insulina en procesos cerebrales como el aprendizaje y memoria, entre ellos en el neurotransmisor de la acetilcolina responsable de procesos de plasticidad sináptica y aprendizaje y memoria, (Castillo-Quan,2015).

Otro punto fundamental, para este estudio, es estudiar la relación de la Diabetes tipo 2 (DM2) con la enfermedad del Alzheimer (EA).

Los pioneros en afirmar en sus estudios, que la DM2 puede aumentar el desarrollo de la EA, fueron los estudios de Rotterdam (Mejía-Arango y Zúñiga-Gil,2013). Estos autores han realizado varios estudios, los cuales evidencian que la EA es un factor clave en el desarrollo de lesiones isquémicas en estudios realizados post mortem y afirman que de esa forma puede llevar a un deterioro el cual nos centramos en el objeto de la investigación. En la disminución de la insulina y glucosa, se han visto estudios de Talbot et.al (2012) en áreas del hipocampo en pacientes que fallecieron de EA. Estas constituyen evidencias que apuntan a un acelerado declive cognitivo, que puede deberse al desarrollo de EA o derivado como factor causal a la EA.

Estos autores han realizado varios estudios, los cuales evidencian que la EA es un factor clave en el desarrollo de lesiones isquémicas en estudios realizados post mortem

## Objetivos de la investigación

### 4.1 Objetivo general

Realizar un metaanálisis de la correlación entre la Diabetes Mellitus Tipo II y la Enfermedad de Alzheimer.

### 4.2 Objetivos específicos

- Conocer un poco más sobre las demencias
- Describir los antecedentes históricos sobre el estudio de las demencias
- Diferenciar el envejecimiento como proceso natural y el envejecimiento en un proceso patológico
- Conocer un poco más sobre la diabetes y sus complicaciones
- Entender sobre la Diabetes Mellitus Tipo II
- Analizar la relación entre Diabetes y Alzheimer
- Analizar posibles mecanismos de asociación entre DM2 y EA

## Justificación de la Investigación

La relevancia de la identificación temprana aspectos de demencia en los pacientes con diabetes tipo 2, se relaciona a la posibilidad de disminuir los impactos neurológicos y cognitivos de este padecimiento, así como su contención, lo que potencialmente implicaría un beneficio de alto impacto en todas las esferas en que se desenvuelve el individuo a nivel integral, (Gutiérrez-Robledo, L.M. y Arrieta Cruz, I. 2015. Pág. 669). Existe evidencia que señala que la hiperinsulinemia es un factor de riesgo para desarrollar demencia; no obstante, el posible rol causal de la diabetes tipo 2 para el desarrollo de demencia, no se ha establecido con certeza, por lo que emerge la necesidad de llevar a cabo estudios de campo, a efecto de establecer posibles medidas preventivas o de retraso de la demencia, lo que se traducirá potencialmente en mejores condiciones de salud tanto física como mental.

## Marco Teórico

### Hipótesis general

La asociación entre la Diabetes Mellitus Tipo II y la Enfermedad de Alzheimer.

### *Hipótesis específica*

Cómo la Diabetes Mellitus Tipo II afecta el cuerpo humano, específicamente en las edades más avanzadas de la vida, los ancianos, y como ella puede ser un factor importante en el desenvolvimiento de la Enfermedad de Alzheimer.

## *Antecedentes históricos sobre el estudio de las demencias*

Los síndromes de demencia se pueden clasificar en dos categorías: degenerativos y no degenerativo. Las demencias no degenerativas son el resultado de enfermedades vasculares, procesos infecciosos, traumatismos, deficiencias nutricionales, tumores, entre otras patologías. Las demencias degenerativas tienen su origen predominantemente cortical, como la enfermedad de Alzheimer (EA); y subcortical, como la enfermedad de Huntington. Esta división entre demencia cortical y subcortical se basa en la ubicación de la lesión en la enfermedad, (Robledo et.al.,2017).

La demencia puede definirse como un síndrome clínico caracterizado por una variedad de síntomas y signos manifestados por dificultades en la memoria, trastornos en el lenguaje, cambios psicológicos y psiquiátricos, sobre todo conductuales, y deterioro en las actividades de la vida diaria (Romero-Cabrera Á, Fernández- Casteleiro E, López-Argüelles J, Suz-Piña J, Cordero-Jiménez J. 2012). El desarrollo de síntomas suele traer consigo importantes limitaciones para la vida diaria del paciente; Sin embargo, las dificultades cognitivas no son las únicas causas de sufrimiento de estos pacientes y sus cuidadores, (Robledo et.al.,2017).

Trastornos psicológicos, emocionales y del comportamiento los cuáles se observan concomitantemente, incluidos síntomas tales como estado de ánimo (síntomas depresivos, euforia, labilidad emocional), delirios, alucinaciones, apatía, irritabilidad, desinhibición, ansiedad, reacciones catastróficas, agresión verbal y física, comportamiento estereotipado, caminar sin cesar, insomnio, cambios en el apetito y comportamiento sexual. Los criterios de diagnóstico incluyen deterioro de la memoria y, al menos, otro trastorno cognitivo como: apraxia, agnosia y afasia, que interfieren directamente en la autonomía del individuo. El diagnóstico diferencial de la demencia requiere la verificación de deterioro cognitivo o declive en relación con la condición previa del individuo, (Robledo et.al.,2017).

El abordaje del paciente con demencia incluye una evaluación y seguimiento de habilidades cognitivas, además de la capacidad para desarrollar las actividades diarias, debido a los cambios en el comportamiento y la gravedad general de la condición. El

diagnóstico etiológico se basa en exámenes de laboratorio, neuroimagen, siendo importante tener la verificación del perfil neuropsicológico característico. Esos aspectos son importantes para el diagnóstico diferencial de las demencias, que forman parte de demencia con cuerpos de Lewy (DCL), Demencia frontotemporal (DFT), Demencia Enfermedad vascular (DV) y de Alzheimer (EA), (Robledo et.al.,2017).

El aumento de la esperanza de vida de la población mundial ha provocado una atención diferenciada a las causas y consecuencias de los deterioros cognitivos y procesos de demencia. En los últimos años, hemos observado el surgimiento de varios estudios, tanto básicos como clínicos, que tienen como objetivo evaluar y desarrollar técnicas de diagnóstico, tratamiento y prevención de demencias, (Cancino y Rehbein,2016).

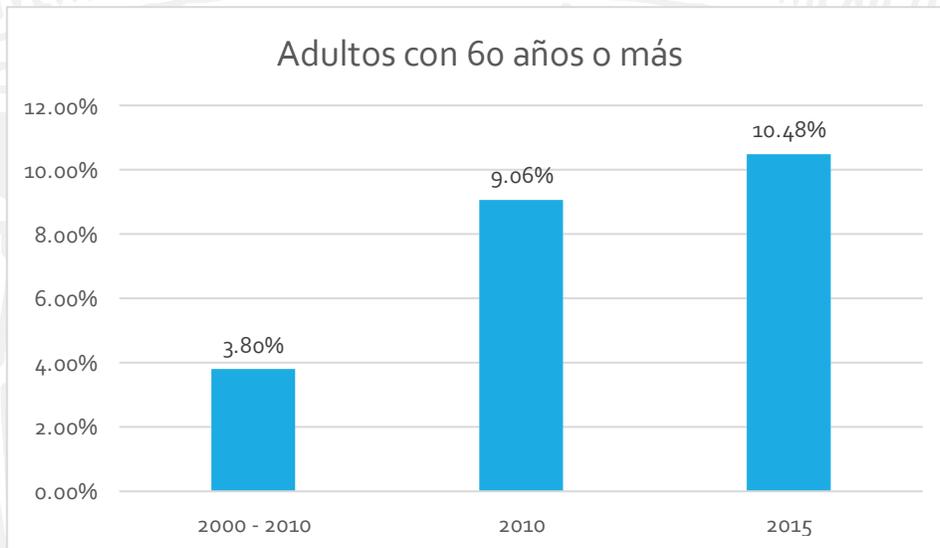
Entre las naciones desarrolladas, el envejecimiento de la población se ha producido lentamente, porque el crecimiento de la esperanza de vida se produjo en paralelo a las transformaciones políticas, tecnológicas y socioeconómicas. Por otro lado, encontramos que en algunos países en desarrollo el envejecimiento de la población se está produciendo a un ritmo acelerado; la proyección es que la población anciana será el doble dentro de 20 años, (Cancino y Rehbein,2016).

Junto con la transición demográfica, hay un cambio en el patrón de morbilidad y mortalidad, la transición epidemiológica, al aumento de la incidencia de enfermedades crónico-degenerativas. Entre estas enfermedades, el síndrome de demencia que afecta principalmente procesos cognitivos y conduce a la pérdida de capacidad funcional de los ancianos, lo que resulta comprometiendo la calidad de vida del paciente y su familia. En este contexto, la investigación epidemiológica tiene un papel que desempeña fundamentales, ya que permiten delimitar los estudios poblacionales, ayudando a la proporcionando datos para la planificación políticas de salud pública, (Rojas, et.al., 2017).

Según los datos publicados por el Instituto Nacional de Geografía y Estadística de México entre 2000 y 2010, la población anciana aumentó a una tasa anual del 3,8%. En 2010, el censo de población y vivienda mostró que había 10.055.379 adultos mayores de 60 años, que corresponde al 9,06% de la población; En la encuesta intercensal de 2015 se contabilizaron 119.530.753 habitantes, de los cuales 12.436.321 (10, 48%) tienen 60 años o

más. Actualmente, se estima que, en México, hay más adultos mayores de 60 que niños de 0 a 4 años, y se espera que esta proporción se duplique en 2029, (Inegi,2011).

Gráfico 1  
Adultos con 60 años o más



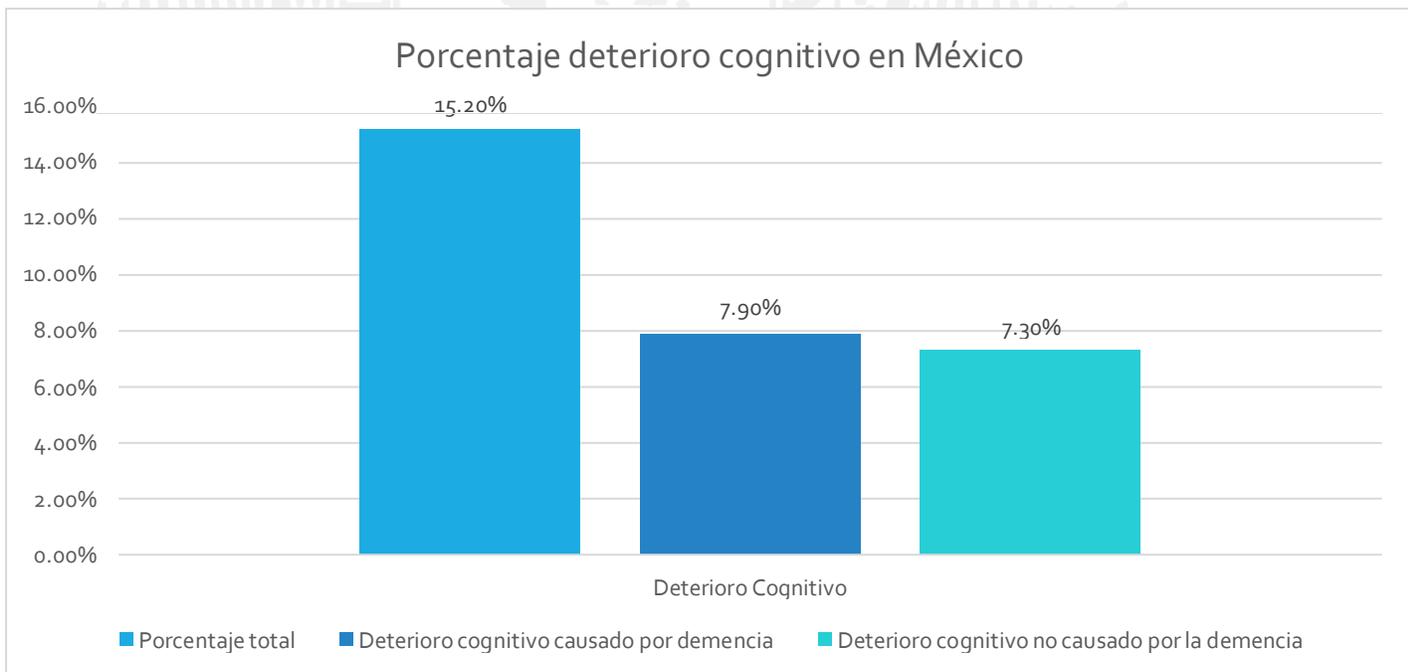
La evolución de la pirámide de edad es consecuencia, en parte, de la implementación de políticas públicas y de salud, las cuales por un lado tienen una disminución en la tasa global de natalidad y más han aumentado la esperanza de vida de los mexicanos. En este sentido, las tendencias actuales de la población hacia la longevidad podrían representar un desafío significativo, esta población tiene una mayor incidencia de enfermedades como la demencia, (Terum,2017; Prince,2015).

La demencia es un síndrome neurodegenerativo de diversas causas, afecta principalmente a adultos mayores de 60 años, que en las últimas décadas ha aumentado el

número de casos. Afecta gradualmente la memoria, el pensamiento y la capacidad para realizar las actividades de la vida diaria, (Terum,2017; Prince,2015).

Ya, sobre los estudios sobre la demencia en México, en la Encuesta Nacional de Salud y Nutrición (ENSANUT) 2012 se encontró prevalencia de 7.9% y del deterioro cognitivo no demencia de 7.3% (Gráfico 2). En esos casos la frecuencia es mayor en mujeres, sujetos de mayor edad, con menor escolaridad y en residentes del área rural. Muchas enfermedades crónicas aumentan su prevalencia con la edad, claro ejemplo son la diabetes mellitus y la hipertensión arterial sistémica, (Quintana,2018).

Gráfico 2  
*Deterioro Cognitivo causado o no por la Demencia, estudios de México*



Las demencias, a diferencia de otras enfermedades crónico-degenerativas, pueden tratarse desde las primeras etapas de la enfermedad. Las personas que tienen un cierto tipo

de demencia son más propensas a tener otra comorbilidad crónica y cuando esto ocurre, el costo de la salud aumenta hasta 300%. Existe evidencia de que la atención a un paciente con demencia es limitada. Sin embargo, se estima que el costo médico directo, más el costo social directo, más el costo de la atención informal alcanzó los \$818 mil millones en 2015, y el costo social se estima como alto, (García-Peña,2013; Prince,2015; Boller, 2017).

En cuanto al género, algunos estudios encontraron una mayor prevalencia de demencia entre las mujeres. Sin embargo, cuando estos los investigadores analizaron estadísticamente esta diferencia, observaron que no hay predominio en el género femenino. Una posible explicación del hecho de que haya más mujeres afectados con la demencia de Alzheimer es la mayor esperanza de vida femenina, y no algún factor de riesgo específico relacionado al sexo, (Oliver,2018).

En cuanto a los aspectos genéticos, destacamos que los antecedentes familiares de demencia de la enfermedad de Alzheimer aumentan el riesgo de desarrollar el síndrome en aproximadamente cuatro veces. Los estudios han demostrado que el 75% de los casos de demencia de Alzheimer tienen antecedentes familiares positivos para el síndrome, (Oliver,2018).

Se han identificado cambios genéticos en casos en los que la demencia de Alzheimer es inherente a un patrón autosómico dominante (demencia familiar de Alzheimer o DAF). La alteración genética más común en DAF parece estar relacionada con el cromosoma 14, siendo, también se encuentra en los cromosomas 19 y 21, (Atalaia-Silva et. al, 2008).

Se ha demostrado que la presencia del alelo APOE  $\epsilon$ 4 aumenta el riesgo de un individuo desarrollar demencia de Alzheimer. En los humanos, el cerebro es uno de los lugares donde existe mayor expresión de APOE  $\epsilon$ 4 Apolipoproteína E, que juega un papel importante en el proceso de sinaptogénesis reactiva y en el proceso de plasticidad sináptica y mantenimiento de la integridad neuronal, así como actividad colinérgica, (Rius-Pérez,2018).

Tres alelos ( $\epsilon 2$ ,  $\epsilon 3$  y  $\epsilon 4$ ) de un solo gen se encuentra en el brazo largo del cromosoma 19. Esta heterogeneidad de alelos da lugar al polimorfismo de proteínas. El alelo más común es  $\epsilon 3$  y su frecuencia de distribución se convierte en alrededor del 60% de toda la población. Recientemente, una alta frecuencia de alelo  $\epsilon 4$  en grupos DAF y en casos esporádicos de demencia de Alzheimer. Estimados señalan que más de la mitad de los sujetos con demencia de Alzheimer tiene el alelo  $\epsilon 4$ , (Rius-Pérez,2018).

En individuos que portan un alelo  $\epsilon 4$  de APOE, el riesgo es de tres a cuatro veces mayor en comparación con el riesgo en la población general. En individuos que portan dos alelos  $\epsilon 4$  el riesgo puede ser hasta 14 veces mayor El aumento en el número de alelos  $\epsilon 4$  se correlaciona con el aumento de placas seniles y tejidos neurofibrilados. Sin embargo, la presencia de alelos  $\epsilon 4$  no es suficiente para la aparición de la Enfermedad de Alzheimer e interacción con otros factores, como la edad, la concentración de lípidos y efecto de la terapia de reemplazo hormonal: modificar el riesgo de desarrollar demencia, (Rius-Pérez,2018).

Asociado a aspectos genéticos, factores demográficos; También se han estudiado y señalado problemas ambientales y de comportamiento como riesgo para el desarrollo de demencia en ancianos, (Landrigan, Sonawane, Butler et al.,2005).

Factores como la edad, género masculino, hipertensión arterial sistémica, enfermedad coronaria, diabetes mellitus, aterosclerosis, antecedentes de infarto de miocardio, tabaquismo y alta concentración de lípidos en suero, por ejemplo, están asociados con el riesgo de demencia vascular. Las patologías vasculares también se han relacionado con el deterioro cognitivo y la demencia de Alzheimer, lo que sugiere que el diagnóstico y el tratamiento precoces de los trastornos los vasos pueden interferir con el desarrollo y avance de la demencia, (Rius-Pérez,2018).

## *Algunos Tipos De Demencias*

### Demencia con cuerpos de Lewy (DCL) (Garrod,2020)

Se asocia con la tercera causa más frecuente de demencia. Se caracteriza por condiciones en las que las fluctuaciones en los déficits cognitivos ocurren en cuestión de minutos o horas, alucinaciones visuales muy detalladas o claras, vividas y recurrentes; con síntomas Parkinsoniano leve, síntomas que no responden bien a la medicación, anti parkinsoniano, ya que los pacientes normalmente no experimentan temblores, pero presentan rigidez y alteración de la marcha.

Entre las manifestaciones antes mencionadas, al menos dos deben ocurrir para que haya diagnóstico probable de DCL. Sin embargo, en las primeras etapas existe una relativa preservación de la memoria que, con la progresión de la enfermedad, terminará comprometida, (Garrod,2020).

Los eventos patológicos que ocurren en este tipo de demencia son los corpúsculos Lewy, que es inclusiones intracitoplasmáticas eosinofílicas hialinas, que se encuentran en la corteza cerebro, en el tronco encefálico, espacios neocorticales. Pueden ocurrir otros eventos con condiciones patológicas relacionadas con la enfermedad de Alzheimer, como placas seniles y una menor extensión de ovillos neurofibrilares, (Garrod,2020).

La demencia con cuerpos de Lewy puede confundirse y / o asociarse con la enfermedad de Parkinson, lo que debe ser sumamente importante es la diferenciación en el diagnóstico del paciente, (Garrod,2020).

### Demencia frontotemporal (DFT) (Rodríguez-Leyva,2019)

Se caracteriza por un síndrome neuropsicológico marcado por disfunción de los lóbulos frontales y temporales, generalmente asociados con la atrofia de estas estructuras y con una preservación parcial de las regiones cerebrales posteriores.

La DFT tiene un inicio insidioso y es de naturaleza progresiva, con un ligero deterioro de la memoria episódica, pero con cambios importantes cambios de comportamiento, personalidad y lenguaje. Los cambios, los problemas de comportamiento pueden ser: aislamiento social, apatía, pérdida de la crítica, desinhibición, impulsividad, irritabilidad, inflexibilidad mental, signos de hiperoralidad, descuido de higiene corporal, síntomas depresivos, estereotipos motores, explotación incontrolada de objetos en el entorno, distracción, (Rodríguez-Leyva,2019).

El inicio de los síntomas ocurre antes de los 65 años, con presencia de parálisis bulbar, acinesia, debilidad muscular y fasciculaciones, que apoyan el diagnóstico diferencial de DFT, (Rodríguez-Leyva,2019).

Importante en DFT, enfermedad de Pick, degeneración de los lóbulos frontales, demencia asociada con la neurona motora (esclerosis lateral amiotrófica) y también demencia semántica. En estos tres primeros tipos, las funciones ejecutivas están comprometidas, con relativa preservación de la memoria. En el último caso, en el caso de la Demencia Semántica, hay una pérdida reconocimiento visual progresivo, olvidando el significado de las palabras, con anomia (incapacidad para recordar algunos nombres de objetos), deterioro en las pruebas de denominación, fluidez verbal y categorización semántica. Diagnósticos diferenciales de las formas de este tipo de demencia se basan en la historia clínica, el examen neurológico e identificación del perfil característico para la evaluación neuropsicológica, (Rodríguez-Leyva,2019).

¿Qué determina la diferenciación de la degeneración de los lóbulos frontales con la de la enfermedad? de Pick, es que esta es una forma de degeneración cerebral que involucra materia gris y blanco, con áreas de atrofia que ocurren predominantemente en los lóbulos frontal y temporal, tiene un curso variable, afecta principalmente a personas de 45 a 65 años, siendo por su diagnóstico necesario la aplicación de los siguientes criterios: demencia progresiva, predominio de características frontales como euforia, deterioro del comportamiento afectivo y social, apatía o inquietud, y también puede tener un precedente de compromiso de memoria. Los exámenes de neuroimagen estructural suelen revelar la

ubicación de la atrofia. frontotemporal, y participan ampliamente en el diagnóstico de este tipo de demencia, (Rodríguez-Leyva,2019).

### Demencia vascular (DV)

El término demencia vascular tiene una connotación amplia, refiriéndose a imágenes de demencia causada por enfermedades cerebrovasculares, que pueden aceptarse como factores desencadenantes del desarrollo de demencias. Están asociados con lesiones, trastornos tromboembólicos, estados lacunares en lesiones únicas de sitios cerebrales, demencia asociada con extensas lesiones de la sustancia blanca, angioplastia amiloide y demencia debido a accidentes cerebrovasculares hemorrágicos, (Aburto,2017).

La DV se puede clasificar como la segunda causa principal de demencia. Por lo general, la enfermedad tiene un inicio más agudo que la EA, con un curso deterioro escalonado, con periodos abruptos seguidos de periodos de estabilidad, es importante saber que los pacientes con esta demencia tienen lesiones de tipo subcortical, es decir, degenerativo, en el que los síntomas primarios son déficits en funciones ejecutivas o focales múltiples.

La presentación clínica de la DV depende de la causa y la ubicación del infarto cerebral y los factores de riesgo para ello son los mismos relacionados con la aterogénesis y enfermedades relacionadas con: edad, hipertensión, diabetes, tabaquismo, enfermedades cardiovasculares y cerebrales, dislipidemias, entre otras. Los infartos lacunares a menudo ocurren con disartria, disfagia y labilidad emocional, marcha de "petits pas" (marcha característica de esta demencia) y bradicinesia. Por otro lado, los pacientes con lesiones vasculares en la corteza del cerebro presentan afasia, apraxia y trastornos visoespaciales.

El diagnóstico de VD se basa en la historia clínica, la evaluación neuropsicológica y exámenes de neuroimagen. Es difícil diferenciar la DV de la enfermedad de Alzheimer. Los principales determinantes de esta diferencia entre AD y DV son que en este último debe haber una historia EVE previa, síntomas neurológicos focales (hemiparesia, ataxia, hemianopsia y / o alteraciones como afasia y heminegligencia). Durante el curso de la

enfermedad existe la preservación de la personalidad hasta las etapas avanzadas. Puede ocurrir una advertencia importante en la demencia mixta, que es una entidad nosológica caracterizada por la aparición simultánea de características y síntomas de enfermedad de Alzheimer y demencia vascular, (Aburto,2017).

### Enfermedad de Alzheimer (EA)

La enfermedad de Alzheimer es la causa más prevalente en el grupo de edad presenil y senil, y su incremento paulatino se observa con el envejecimiento de la población, (Gutiérrez-Robledo y Arrieta-Cruz,2015).

La EA está representada por respuestas cognitivas desadaptativas, debido a su extensa participación del cerebro. El comportamiento cognitivo es responsable de la pérdida de autonomía y capacidad de decisión, además del funcionamiento ocupacional y social de cada individuo. En cuanto al curso clínico, la EA tiene un inicio insidioso y deterioro progresivo. El deterioro de la memoria es el evento clínico de mayor magnitud inicialmente, (Gutiérrez-Robledo y Arrieta-Cruz,2015).

Se puede dividir en tres etapas: inicial, de dos a tres años, con síntomas vagos y difusos, en los que hay pérdida de la memoria episódica y gran dificultad para aprender nuevos eventos, evoluciona gradualmente, lo que lleva a pérdidas más graves en otras funciones cognitivas: como juicio, razonamiento, habilidades visuoespaciales, (Gutiérrez-Robledo y Arrieta-Cruz,2015).

En las etapas intermedias, de dos a diez años, habrá progresivamente una afasia fluida (alteración o pérdida de la capacidad de hablar o hablar) comprender el lenguaje hablado y / o escrito), agnosia (dificultad para nombrar objetos y cómo expresar ideas y palabras) y apraxia (incapacidad para realizar movimientos voluntarios coordinados, aunque se conservan las funciones musculares y sensoriales). Los síntomas extrapiramidales pueden ocurrir como: cambios de postura, aumento del tono muscular, marcha alterada y desequilibrio, (Gutiérrez-Robledo y Arrieta-Cruz,2015).

En las etapas terminales, de los ocho a los doce años, todas las funciones cerebrales están ampliamente afectado, con cambios marcados en el ciclo de sueño-vigilia, condiciones de comportamiento, irritabilidad, agresividad, síntomas psicóticos, incapacidad para caminar, hablar y realizar cuidados personales, es decir, con deterioro progresivo de memoria y el desempeño de las actividades de la vida diaria (AVD), lo que coloca a la EA entre las imágenes progresivas irreversibles. Pueden aparecer signos y síntomas neurológicos graves, como hemiparesia espástica, rigidez importante y deterioro del cuerpo que se sorprendentemente rápido, a pesar del apetito conservado, (Gutiérrez-Robledo y Arrieta-Cruz,2015).

Es importante enfatizar que el tiempo de progresión de la demencia varía según cada individuo, y a menudo puede que no llene los procesos temporales mencionados en las etapas iniciales, intermedia y terminal. (Araujo y Nicoli, 2010). Según la edad del paciente y los factores de riesgo, existen diferentes tipos de neurodegeneración que afecta a diferentes regiones del cerebro. Los principales cambios de las características cerebrales de la EA son: placas y ovillos seniles o neurofibrilar. Una característica de esta demencia es el deterioro de la memoria debido al agotamiento de acetilcolina en los núcleos basales de Meynert y atrofia del lóbulo temporal, principalmente en la formación del hipocampo, (Gutiérrez-Robledo y Arrieta-Cruz,2015).

### **El envejecimiento como proceso natural vs el envejecimiento en un proceso patológico**

El envejecimiento es el proceso de alcanzar la tercera edad independientemente de la edad cronológica. Senectud es un término que hace referencia al estado de vida característica de los últimos años de vida (Techera,2017), Desde un punto de vista clínico-práctico, te acostumbras a diferenciar el “envejecimiento normal”, debido al paso de los años, el “envejecimiento patológico” que atribuidos a causas originadas en enfermedades agudas y / o crónicas, factores y condiciones ambientales, hábitos tóxicos (tabaquismo, alcohol y

otras drogas), presencia de tumores, trauma físico, estrés diario y reacciones secundarias a las drogas. Tanto uno como el otro (independientemente de las causas predisponentes y condicionantes) hacen referencia a cambios físicos, bioquímicos, funcionales, procesos psicológicos y cognitivos que tienen lugar, con la menor rapidez, a partir de los 50 años, en todas las personas, (Techera,2017).

La intensidad y el tiempo necesarios para desarrollar los procesos de envejecimiento varían de persona a persona, dependiendo de numerosos factores, que varían de un tipo a otro de la nutrición, la base genética del tejido, la personalidad individual, los objetivos existenciales, estilo de vida, ámbito geográfico, etc. En todas las etapas de la vida, el director de fuerza de herencia e influencias los moldeadores de los ambientes externo e interno interactúan en la determinación de competencia fisiológica y esperanza de vida total, (Techera,2017).

Se puede resumir como la edad de los perdidos. Si el envejecimiento es un proceso, la situación es una situación social. Todos los que han envejecido, a pesar de ellos diferencias individuales o grupales, existiendo todas con una propiedad comunidades que ofrecen la relevancia suficiente para constituirse como sector humano distinto de otras edades, (Techera,2017).

Cumplir 65 años es alcanzar una dimensión social que puede definirse, generalmente, por la jubilación. Actualmente, el umbral de tiempo se ha expandido mucho y serán 80 años cuando se ingrese la vejez. La salud mal acomodada, la sensación de cansancio vital, el apartamiento social progresista, la frontera entre ser viejo. Sin embargo, nunca ha habido tantas personas mayores con discapacidad como ahora. Éste es un lado negativo inevitable, las personas enfermas viven más tiempo y por mucho la necesidad de que esto siga existiendo será la discapacidad y la dependencia, (Techera,2017). A todos los cambios biológicos estructurales y funcionales que ocurren con el tiempo, desde la vida, desde el desarrollo embrionario hasta la senectud que llamamos envejecimiento. Es un proceso deletéreo, dinámico, complejo, irreversible, progresivo, intrínseca y universal que con el tiempo se da en todo ser vivo la consecuencia de ella interacción genética de este y su entorno, (Techera,2017).

Los cambios biológicos que se producen en el organismo tales como pérdida de función y reducción de la capacidad funcional máxima, tantos sujetos siguen su capacidad de reserva funcional (variable entre personas y también, entre los diferentes cuerpos de cada persona) pero todos ellos necesidades comunes. Los sistemas de reparación, durante el período de posmadura, en la furgoneta para poder eliminar por completo las lesiones de la acción del envejecimiento sobre las células, tejidos y órganos produciendo, como consecuencia, el deterioro progresivo de los mismos sistemas por acumulación de lesiones, (Techera,2017).

El envejecimiento fisiológico es aquel que cumple con una serie de parámetros aceptados en función de la edad de los individuos y, sobre todo, permiten una buena adaptación físico, psíquico y social como lo rodea. La fisiología se centra en la estructura y función de los sistemas biológicos del cuerpo. El envejecimiento es patológico cuando la incidencia de procesos es fundamentalmente enfermedad, cambiando los distintos parámetros y evitando la correspondiente adaptación, (Techera,2017).

### **La diabetes y sus complicaciones**

Si el envejecimiento de la población está presente en todo el mundo, difiere entre países y sus procesos de planificación y de cómo se preparan para enfrentar este cambio. El aumento de población en la edad avanzada está relacionado con altas tasas de enfermedades crónicas y degenerativas y discapacidad que afecta su calidad de vida, (Shamah-Levy et al., 2011). En México, la prevalencia de la diabetes es uno de los principales precursores en el padecimiento de enfermedades cardiovasculares y múltiples comorbilidades. La etiología de la intolerancia a la glucosa en AM es multifactorial e incluye absorción lenta de glucosa, gluconeogénesis alterada, degradación de la producción de insulina, reducción de la masa

corporal magra, degradación de la actividad física y diversos cambios digestivos, (Castro et. al, 2015)

La diabetes se asocia con una mayor mortalidad, una reducción de la funcionalidad y un mayor riesgo de institucionalización, además de complicar el autocuidado relacionado con ellos requisitos de salud, nutricionales, físicos, mentales y de polifarmacia, también asociados a la depresión que es muy común entre las personas más grandes y que podría conducir a un deterioro en ellos conducta de autocuidado, (Kirkman et al., 2012). Según Stanley (2014) la depresión es de los momentos más comunes con personas con diabetes y el más común entre los adultos mayores, en los que conlleva a la dependencia, la falta de comprensión, consumo abuso de alimentos y sustancias, (Castro et. al, 2015).

Entre los principales factores de riesgo que provocan la diabetes destacan el deterioro cognitivo y que son aproximadamente los momentos más probables de ocurrir en personas con diabetes y en comparación con las personas en los diabéticos de la misma edad, el deterioro funcional puede ser físicamente menos activo cuya etiología incluye la interacción entre condiciones médicas coexistentes, neuropatía periférica, problemas de visión, audición, marcha y equilibrio. Las caídas y fracturas representan otro factor de riesgo importante por el qué condiciones funcionales descritas anteriormente y desmineralización ósea mayor propicia riesgo de caídas y fracturas. Finalmente, la polifarmacia la cual representa un alto riesgo de efectos fármacos e interacciones farmacológicas, (Halter et al., 2014).

Las anomalías metabólicas de la diabetes también afectan negativamente a la masa muscular, la resistencia a la insulina en la diabetes tipo 2 podría resultar en la reducción de la síntesis de proteínas. sobre todo, el cuerpo. Aún más evidente en la AM no diagnosticada con diabetes descensos importantes en la masa magra apendicular, lo que sugiere que el efecto de la diabetes tipo 2 sobre la masa del músculo esquelético parece manifestarse en las primeras etapas de la enfermedad, (Park et al., 2016). Sin embargo, se debe reconocer el papel de la actividad física en la mejora del estado porque puede mejorar la sensibilidad a la insulina, ayuda a mantener el peso aumenta la masa corporal magra, favorece el éxito de la atención de la nutrición y si presentan el mejor apetito, agilidad y estabilidad, así como el mejor control de glucosa, (Castro et. al, 2015).

## Diabetes Mellitus

En México, de acuerdo con resultados publicados en la Encuesta Nacional de Salud y Nutrición de Medio Camino 2016 (ENSANUT MC 2016), la diabetes mellitus tiene prevalencia de 9.4% en la población mexicana (Véase Gráfico 3); más de 60% de los casos corresponde a personas mayores de 60 años. (Véase Gráfico 4) (Quintana,2018).

Gráfico 3  
Prevalencia de la Diabetes Mellitus en la población de México

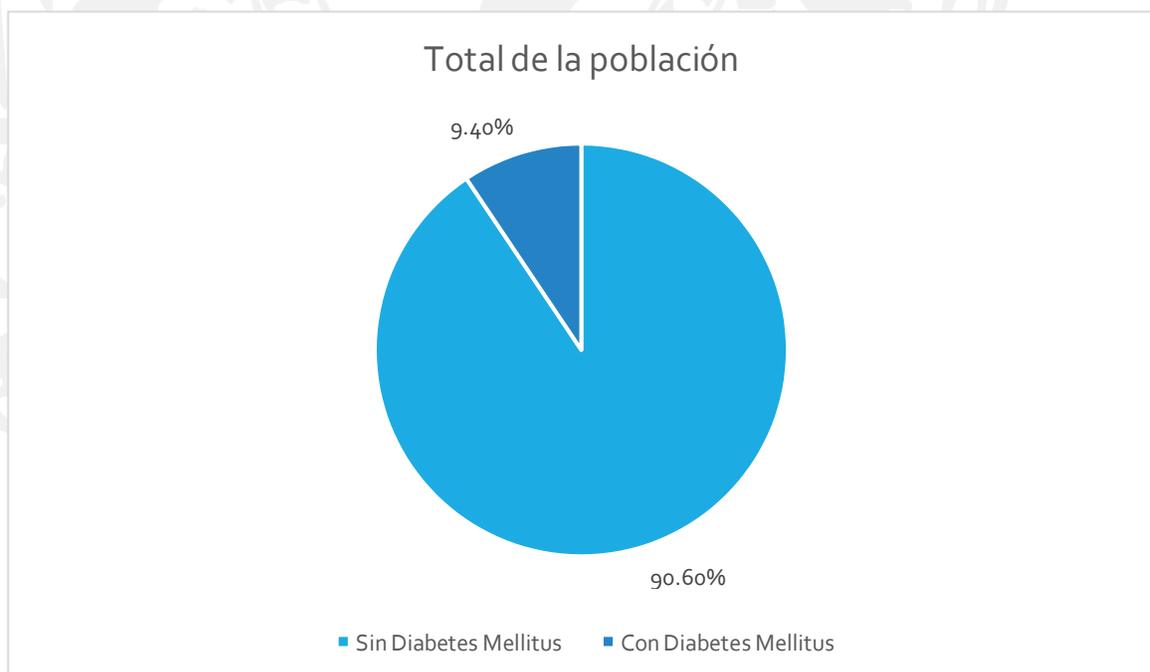
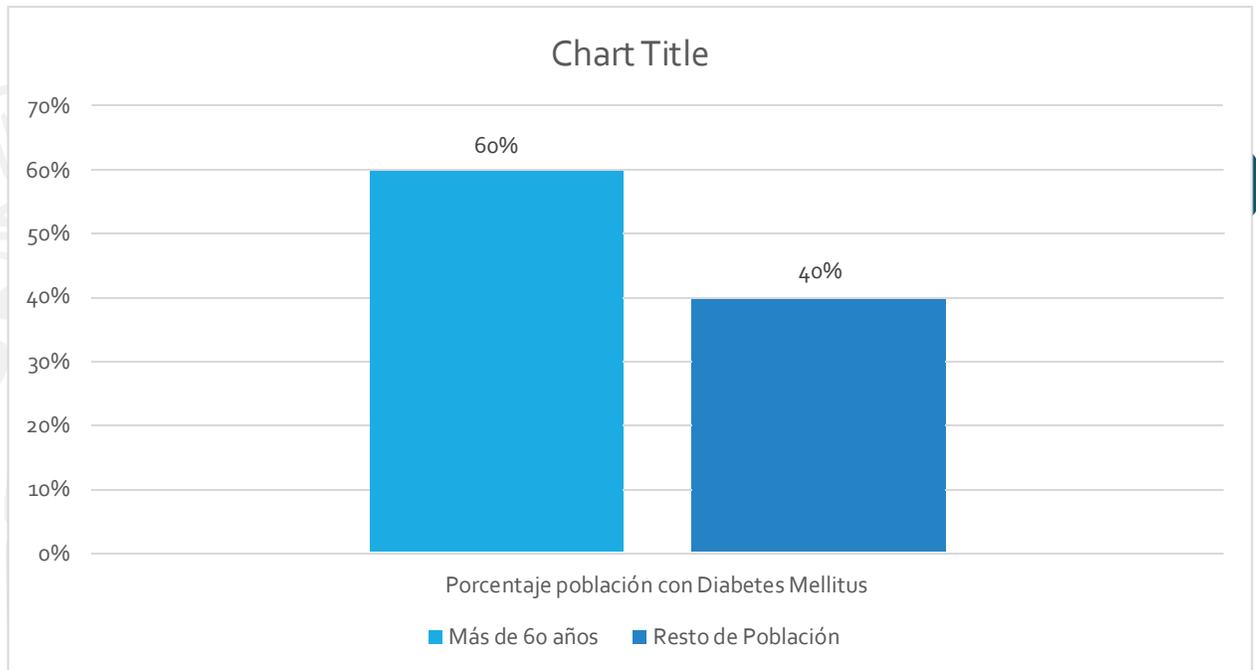


Gráfico 4

60% de la población con Diabetes Mellitus son mayores que 60 años



Progresivamente destruidas y se produce una deficiencia de insulina, como se pueden observar en los diferentes tipos de diabetes. Suele aparecer en los niños y en jóvenes adultos, (Jiménez,2016).

- Diabetes tipo 2 (DM2): el tipo de diabetes más común, que representa el 90% del total de casos de diabetes. Suele presentarse en la edad adulta. Esta enfermedad se debe a la combinación de resistencia periférica a la acción y disfunción de la insulina, células  $\beta$  del páncreas que las incapacita para compensar la resistencia de manera eficiente. La aparición de resistencia a la insulina, porque el páncreas produce hiperinsulinemia compensatoria a través de mecanismos como el aumento de la masa

celular (hiperplasia) y del tamaño (hipertrofia). Sin embargo, la masa de células  $\beta$  termina fallando y se produce una deficiencia en la diabetes mellitus (DM) es una enfermedad metabólica crónica que se produce cuando el páncreas no puede secretar suficiente insulina cuando el cuerpo no puede utilizar efectivamente la insulina que produce, (Cho et. al, 2015). La insulina es una hormona secretada por las células  $\beta$ , enfermedades pancreáticas ubicadas en las islas de Langerhans del endocrino páncreas, a cargo de estimular la captura de glucosa en sangre por tejidos periféricos. Por tanto, un déficit de acción de la insulina conduce a un aumento de los niveles de glucosa en sangre (hiperglucemia) que, progresivamente, puede dañar diferentes organismos y tejidos. (Jiménez,2016). Como consecuencia una serie de complicaciones entre ellas que se pueden destacar: problemas cardiovasculares, nefropatías, retinopatías, neuropatías y daño microvascular. Según la Asociación Americana de Diabetes (ADA), los diferentes tipos de DM se clasifican en 4 grupos:

- Diabetes tipo 1 (DM1): debido a un proceso autoinmune dirigido a las células  $\beta$  productoras de insulina en el páncreas. Como resultado, estas células son producción de insulina, que conduce a hiperglucemia y láseres manifestaciones clínicas de la DM2. (Bartolomé et.al. 2010). Sin embargo, aún no conocemos las causas que generan resistencia a la insulina, existen varios factores de riesgo como: obesidad y mala alimentación, inactividad física, edad avanzada, antecedentes familiares y origen étnico (Cho et. al, 2015).
- Diabetes gestacional (DMG): un tipo muy diferente de DMG cuando la diabetes es diagnosticada por primera vez durante el envío. Según el tercer trimestre de embarazo, puede tener lugar un aumento fisiológico de la resistencia a la insulina debido a las hormonas producidas por la placenta reducen la capacidad del cuerpo para responder a la acción insulina. Normalmente, esta resistencia se compensa produciendo un

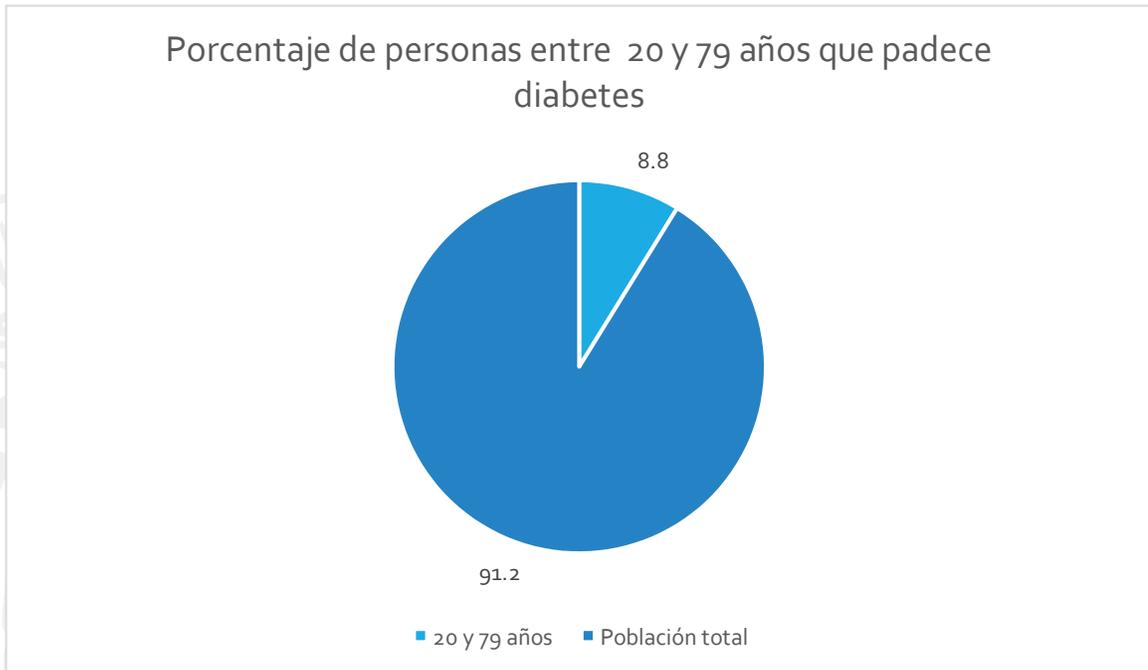
(Hernández,2010). En el caso de la DMG suele desaparecer tras el parto, incluso las mujeres que lo han sufrido pueden tener un mayor riesgo de desarrollar DM2 más acorde con su estilo de vida. Además, los bebés que nacen de las madres con DMG tenían un mayor riesgo de desarrollar obesidad y DM2 en la etapa de la adultez temprana, (Jiménez,2016)

- Otros tipos de diabetes: este grupo incluye: defectos genéticos en el funcionamiento de las mismas células  $\beta$  (diabetes MODY), defectos genéticos en la acción de la insulina, enfermedad páncreas exocrino, endocrinopatías, diabetes inducida por fármacos o productos químicos, infecciones, formas no comunes de diabetes inmunomediada y otros síndromes genéticos que pueden asociar con la diabetes, (Jiménez,2016)

La incidencia de diabetes, especialmente DM2, está aumentando a altas velocidades alarmante, en gran medida debido a los rápidos cambios sociales y culturales que se están produciendo: envejecimiento de la población, sedentarismo, aumento del consumo de azúcar y reducir la ingesta de frutas y verduras (De Felice, 2014). Se estima que 415 millones de personas de entre 20 y 79 años padece diabetes, lo que representa el 8,8% de la población (Gráfico 5) (Jiménez,2016).

Gráfico 5

Porcentaje de personas entre 20 y 79 años que padece de diabetes



Aproximadamente el 75% vive en países de ingresos bajos a medianos. Si estas tendencias continúan, en 2040, 642 millones de personas, uno de cada diez adultos, tiene diabetes, según la Organización Mundial de la Salud (OMS), la diabetes es la tercera causa de mortalidad prematura en el mundo. A pesar de que la conciencia de esta realidad es cada vez mayor, muchas personas con DM2 permanecen sin diagnosticar porque durante las primeras etapas de la misma las personas enfermas con síntomas y mocos a veces no se relacionan con la diabetes (Bartolomé et.al. 2010).

### La relación entre Diabetes Mellitus y Alzheimer

El número de individuos con algún tipo de demencia en el mundo tiende a aumentar con el envejecimiento de la población. Se estima que, en 2015, había 47,5 millones de personas en el mundo con algún tipo de demencia y las proyecciones indican que este número aumentará a 75,6 millones en 2030 este documento se basó la mayor parte en (Santos et.al, 2017).

La EA se caracteriza por la pérdida neuronal en las regiones hipocampales y parahipocampales (incluida la corteza entorrinal y perirrinal), principalmente responsable para procesar la memoria episódica, y en regiones de la corteza cerebral, responsable de diferentes funciones cognitivas (lenguaje, praxis, entre otros), y la acumulación de placas seniles compuestas por péptidos  $\beta$ -amiloide ( $A\beta$ ) en el entorno extracelular y ovillos neurofibrilares (ENF), que son característicamente intracelulares, (Santos et.al, 2017)

El principal modelo fisiopatológico de la EA se describe mediante la hipótesis de la cascada amiloide, en la que la proteína precursora amiloide (APP) es escindida secuencialmente por las enzimas  $\beta$  y  $\gamma$ -secretasas. Dicho procesamiento amiloidogénico genera el péptido  $A\beta$ , de tamaño variable entre 39-42 aminoácidos, que se deposita en el parénquima cerebral, originando placas seniles. La isoforma  $A\beta_{40}$  es más abundante y se elimina más fácilmente; el  $A\beta_{42}$ , producido en menor cantidad, es más propenso a la agregación. La deposición de  $A\beta$  compromete las funciones sinápticas, induce la muerte neuronal y afecta principalmente a las neuronas colinérgicas. En condiciones normales, el  $A\beta$  es degradado por la enzima que degrada la insulina (EDI), neprilisina, por procesos de entrada y salida, posteriormente fagocitado por microglía. (Santos et.al, 2017)

Se requiere una aplicación para el desarrollo y la reparación de lesiones neuronales y también pueden ser escindidas por  $\alpha$ -secretasa, en procesamiento no amiloidogénico, generando el fragmento soluble APP- $\alpha$ , que tiene funciones neurotróficas y neuroprotectoras. (Santos et.al, 2017).

Se considera que, asociado al depósito de amiloide, también existe la formación de ovillos neurofibrilares (ENF) compuestos por la proteína tau anormalmente hiperfosforilada Tau (Bloom GS. 2014 ), es una proteína asociada con los microtúbulos, ubicada predominantemente en los axones de las neuronas y tiene la función de estabilizar los microtúbulos durante la polimerización de la tubulina 16. Cuando está hiperfosforilado, la proteína Tau (Bloom GS, 2014) se vuelve propensa a la agregación en fibrillas insolubles y ENF, comprometiendo la función neuronal al bloquear las señales eléctricas (Santos et.al, 2017)

Además, hay desestabilización y ruptura del citoesqueleto neuronal. Aun así, la proteína Tau puede liberarse en el espacio extracelular, desencadenando el proceso en otras

células neuronales. Otro mecanismo probable es la disfunción mitocondrial. En el envejecimiento, las funciones mitocondriales disminuyen hasta alcanzar un umbral funcional, lo que contribuye al desarrollo de la EA en forma tardía. La placa A $\beta$  contribuye negativamente a el funcionamiento y la estructura de las mitocondrias y la disfunción mitocondrial en sí promueve la amiloidosis o deterioro de la cadena respiratoria mitocondrial provoca estrés oxidativo, acumulación de especies reactivas de oxígeno (ROS), elevando los niveles de óxido ácido nítrico y disminución de la producción de ATP (Santos et.al, 2017).

El péptido A $\beta$  interactúa con las proteínas mitocondriales, reduciendo la fosforilación oxidativa, aumentando la vulnerabilidad a otros componentes tóxicos, induciendo Mutaciones del ADN y alteración de la homeostasis del calcio, que culmina en apoptosis y alteración de la dinámica mitocondrial. Todavía no podemos dejar de citar en la fisiopatología de la EA la relación ya conocida entre el deterioro de tau y proteína amiloide, ya que el péptido A $\beta$  modula las fosfatasas y quinasas involucradas en la hiperfosforilación de Tau (Santos et.al, 2017).

La neuroinflamación es otro componente relevante en la fisiopatología de la EA. A $\beta$  es un potente activador de microglía y exposición prolongada a él y los mediadores inflamatorios pueden ser responsables por el deterioro funcional persistente de microglía observada en placas seniles. Además, el proceso neuroinflamatorio crónico establecido compromete las funciones mitocondriales y acentúa el proceso de neurodegeneración. También se observa cierta alteración vascular en la EA, caracterizada por hipoperfusión, que conduce a hipoxia y consecuente disfunción metabólica. La deposición de A $\beta$  en la túnica media y adventicia de las arterias causa microhemorragias y hemorragias lobares, además de déficit cognitivo (Santos et.al, 2017)

A su vez, en 2015, fueron 415 millones casos de diabetes en el mundo y la estimación es que este número llegará a 642 millones en los próximos 20 años, la diabetes mellitus tipo 2 (DM2) es la forma más común de diabetes y su fisiopatología se basa en la resistencia periférica a la insulina endógena asociada con un defecto en la secreción por agotamiento celular beta. (Santos et.al, 2017)

La resistencia periférica a la insulina endógena es caracterizada por una actividad reducida de la insulina captación de glucosa por las células diana debido a la menor actividad

de los receptores de insulina, lo que lleva a ineficacia en la translocación de la proteína portadora específica a glucosa (transportador de glucosa - GLUT). Como consecuencia, hay una reducción en la respuesta de los tejidos periféricos, compensación por el aumento gluconeogénesis y cetogénesis y mayor incidencia de problemas metabólicos y cardiovasculares. (Santos et.al, 2017)

Las principales complicaciones involucran la formación de productos finales de glicación avanzada por productos finales - AGE con liberación de citocinas y factores de crecimiento proinflamatorios; generación de ROS en células endoteliales; actividad procoagulante en células endoteliales; proliferación celular síntesis del músculo liso vascular y de la matriz extracelular; y lesión vascular (Santos et.al, 2017).

Los factores de riesgo asociados con la diabetes se han relacionado, en varios estudios observacionales, con el desarrollo de la demencia, como estudio FINGER (Estudio finlandés de intervención geriátrica para prevenir el deterioro cognitivo y la discapacidad). Este es un doble ciego, aleatorizado y estudio controlado, de 2 años de duración, que evaluó 1260 individuos de 60 a 77 años, en un abordaje multifactorial (dieta, ejercicio, entrenamiento cognitivo y monitorización del riesgo vascular), que tuvo como objetivo conocer los factores de riesgo asociados con el estilo de vida que podría predisponer al deterioro cognitivo en los ancianos de la población en general, (Santos et.al, 2017).

A diferencia de otros estudios de población que se centran en la conversión para la demencia, el estudio FINGER utilizó principalmente pruebas neuropsicológicas sensibles para evaluar cambios en el rendimiento cognitivo de los pacientes, además de pruebas bioquímicas que muestran los factores de riesgo cardiovascular (colesterol total, HDL-C, LDL-C y glucosa), que en conjunto demostraron los patrones de población cambian con el tiempo, (Santos et.al, 2017).

Los resultados sugieren que los programas de prevención de las enfermedades cardiovasculares han provocado una disminución significativa de algunos factores de riesgo y que la intervención multifactorial podría mejorar o mantener el funcionamiento cognitivo en personas mayores de riesgo en la población general, (Santos et.al, 2017).

Desde principios de la década de 2000, ha habido una tendencia mundial a considerar que el aumento del riesgo la demencia, especialmente la EA esporádica, está relacionada con el deterioro cardiovascular, la diabetes mellitus es uno de los principales factores de riesgo, llegando a una línea de proposición en la que la EA se consideraría tipo diabetes mellitus 3, por su similitud en relación a anomalías histopatológico, molecular y bioquímico 30. Sin embargo, se necesitan más estudios para dilucidar los mecanismos de este tipo de relación. Es interesante informar que en algunos trabajos hay una referencia al término DM3, relacionada con una forma de diabetes presente en el EA, que involucra selectivamente al cerebro y tiene características moleculares y bioquímicas que se superponen tanto a DM1 como a DM2 por privación de insulina en el cerebro, (Santos et.al, 2017).

### **La relación entre Diabetes Mellitus y Alzheimer**

El número de individuos con algún tipo de demencia en el mundo tiende a aumentar con el envejecimiento de la población. Se estima que, en 2015, había 47,5 millones de personas en el mundo con algún tipo de demencia y las proyecciones indican que este número aumentará a 75,6 millones en 2030 (Santos et.al, 2017).

La Diabetes Mellitus tipo 2 ha estado asociada en procesos que están ligados además a una enfermedad cerebro vascular, la cual puede llevarnos a un aumento del riesgo no solamente provocado por DM sino por complicaciones vasculares que pueden afectar al SNC (Vagelatos NT, Eslick GD, 2013, citado por Rosa María Salinas-Contreras, Marcia Hiriart-Urdanivia, Isaac Acosta-Castillo, Ana Luisa Sosa-Ortiz 2013).

La EA se caracteriza por la pérdida neuronal en las regiones hipocampales y parahipocampales (incluida la corteza entorrinal y perirrinal), principalmente responsable para procesar la memoria episódica, y en regiones de la corteza cerebral, responsable de diferentes funciones cognitivo (lenguaje, praxis, entre otros), vencer acumulación de placas

seniles compuestas por péptidos  $\beta$ -amiloide ( $A\beta$ ) en el entorno extracelular y ovillos neurofibrilares (ENF), que son característicamente intracelulares. La mayor parte de estudio se ha basado en este autor (Santos et.al, 2017)

El principal modelo fisiopatológico de la EA se describe mediante la hipótesis de la cascada amiloide, en la que la proteína precursora amiloide (APP) es escindido secuencialmente por las enzimas  $\beta$  y  $\gamma$ -secretasas. Dicho procesamiento amiloidogénico genera el péptido  $A\beta$ , de tamaño variable entre 39-42 aminoácidos, que se deposita en el parénquima cerebral, originando placas seniles. La isoforma  $A\beta_{40}$  es más abundante y se elimina más fácilmente; el  $A\beta_{42}$ , producido en menor cantidad, es más propenso a la agregación. La deposición de  $A\beta$  compromete las funciones sinápticas, induce la muerte neuronal y afecta principalmente a las neuronas colinérgicas. En condiciones normales,  $A\beta$  es degradado por la enzima que degrada la insulina (EDI), neprilisina, por procesos de entrada y salida, posteriormente fagocitado por microglía

Se requiere una aplicación para el desarrollo y la reparación lesiones neuronales y también pueden ser escindidas por  $\alpha$ -secretasa, en procesamiento no amiloidogénico, generando el fragmento soluble APP- $\alpha$ , que tiene funciones neurotróficas y neuroprotectoras.

Se considera que, asociado al depósito de amiloide, también existe la formación de ovillos neurofibrilares (ENF) compuestos por la proteína tau anormalmente hiperfosforilada Tau (Bloom GS. 2014). Es una proteína asociada con los microtúbulos, ubicada predominantemente en los axones de las neuronas y tiene la función de estabilizar los microtúbulos durante la polimerización de la tubulina. Cuando está hiperfosforilado, la proteína Tau (Bloom GS, 2014) se vuelve propensa a la agregación en fibrillas insolubles y ENF, comprometiendo la función neuronal al bloquear las señales eléctricas

Además, hay desestabilización y ruptura del citoesqueleto neuronal. Aun así, la proteína Tau puede liberarse en el espacio extracelular, desencadenando el proceso en otras células neuronales. Otro mecanismo probable es la disfunción mitocondrial. En el envejecimiento, las funciones mitocondriales disminuyen hasta alcanzar un umbral funcional, lo que contribuye al desarrollo de la EA en forma tardía. La placa  $A\beta$  contribuye negativamente a el funcionamiento y la estructura de las mitocondrias y la disfunción

mitocondrial en sí promueve la amiloidosis o deterioro de la cadena respiratoria mitocondrial provoca estrés oxidativo, acumulación de especies reactivas de oxígeno (ROS), elevando los niveles de óxido ácido nítrico y disminución de la producción de ATP

El péptido A $\beta$  interactúa con las proteínas mitocondriales, reduciendo la fosforilación oxidativa, aumentando la vulnerabilidad a otros componentes tóxicos, induciendo Mutaciones del ADN y alteración de la homeostasis del calcio, que culmina en apoptosis y alteración de la dinámica mitocondrial. Todavía no podemos dejar de citar en la fisiopatología de la EA la relación ya conocida entre el deterioro de tau y proteína amiloide, ya que el péptido A $\beta$  modula las fosfatasas y quinasas involucradas en la hiperfosforilación de Tau

La neuroinflamación es otro componente relevante en la fisiopatología de la EA. A $\beta$  es un potente activador de microglía y exposición prolongada a él y los mediadores inflamatorios pueden ser responsables por el deterioro funcional persistente de microglía observada en placas seniles. Además, el proceso neuroinflamatorio crónico establecido compromete las funciones mitocondriales y acentúa el proceso de neurodegeneración. También se observa cierta alteración vascular en la EA, caracterizada por hipoperfusión, que conduce a hipoxia y consecuente disfunción metabólica. La deposición de A $\beta$  en la túnica media y adventicia de las arterias causa microhemorragias y hemorragias lobares, además de déficit cognitivo

A su vez, en 2015, fueron 415 millones de casos de diabetes en el mundo y la estimación es que este número llegará a 642 millones en los próximos 20 años. La diabetes mellitus tipo 2 (DM2) es la forma más común de diabetes y su fisiopatología se basa en la resistencia periférica a la insulina endógena asociada con un defecto en la secreción por agotamiento celular beta

La resistencia periférica a la insulina endógena es caracterizada por una actividad reducida de la insulina captación de glucosa por las células diana debido a la menor actividad de los receptores de insulina, lo que lleva a ineficacia en la translocación de la proteína portadora específica a glucosa (transportador de glucosa - GLUT). Como consecuencia, hay una reducción en la respuesta de los tejidos periféricos, compensación por el aumento

gluconeogénesis y cetogénesis y mayor incidencia de problemas metabólicos y cardiovasculares

Las principales complicaciones involucran la formación de productos finales de glicación avanzada por productos finales - AGE con liberación de citocinas y factores de crecimiento proinflamatorios; generación de ROS en células endoteliales; actividad procoagulante en células endoteliales; proliferación celular síntesis del músculo liso vascular y de la matriz extracelular; y lesión vascular.

Los factores de riesgo asociados con la diabetes se han relacionado también, en varios estudios observacionales, con el desarrollo de la demencia, como estudio FINGER (Estudio finlandés de intervención geriátrica para prevenir el deterioro cognitivo y la discapacidad). Este es un doble ciego, aleatorizado y estudio controlado, de 2 años de duración, que evaluó 1260 individuos de 60 a 77 años, en un abordaje multifactorial (dieta, ejercicio, entrenamiento cognitivo y monitorización del riesgo vascular), que tuvo como objetivo conocer los factores de riesgo asociados con el estilo de vida que podría predisponer al deterioro cognitivo en los ancianos de la población en general

A diferencia de otros estudios de población que se centran en la conversión para la demencia, el estudio FINGER utilizó principalmente pruebas neuropsicológicas sensibles para evaluar cambios en el rendimiento cognitivo de los pacientes, además de pruebas bioquímicas que muestran los factores de riesgo cardiovascular (colesterol total, HDL-C, LDL-C y glucosa), que en conjunto demostraron los patrones de población cambian con el tiempo

Los resultados sugieren que los programas de prevención de las enfermedades cardiovasculares han provocado una disminución significativa de algunos factores de riesgo y que la intervención multifactorial podría mejorar o mantener el funcionamiento cognitivo en personas mayores de riesgo en la población general

Desde principios de la década de 2000, ha habido una tendencia mundial a considerar que el aumento del riesgo la demencia, especialmente la EA esporádica, está relacionada con el deterioro cardiovascular, la diabetes mellitus es uno de los principales factores de riesgo,

llegando a una línea de proposición en la que la EA se consideraría tipo diabetes mellitus 3, por su similitud en relación con anomalías histopatológico, molecular y bioquímico 30. Sin embargo, se necesitan más estudios para dilucidar los mecanismos de este tipo de relación. Es interesante informar que en algunos trabajos hay una referencia al término DM3, relacionada con una forma de diabetes presente en el EA, que involucra selectivamente al cerebro y tiene características moleculares y bioquímicas que se superponen tanto a DM1 como a DM2 por privación de insulina en el cerebro

En otros estudios recientes se han encontrado evidencias que sustentan que el riesgo que tienen los pacientes diabéticos se mantiene incluso cuando un control de la influencia de la HTA, por consiguiente, el mismo riesgo que tienen estos pacientes se puede deber a un mecanismo diferente al relacionado con el daño vascular provocado por la diabetes (Starr VL, Convit A. 2007 citado por Rosa María Salinas-Contreras, Marcia Hiriart-Urdanivia, Isaac Acosta-Castillo, Ana Luisa Sosa-Ortiz ,2013).

## ***Posibles mecanismos de asociación entre DM2 y EA (Santos et.al, 2017)***

### **Lesión vascular**

La generación de ROS promovida por la hiperglucemia. El depósito crónico y de A $\beta$  causa disfunción endotelial con lesión vascular y desregulación neurovascular, con liberación de factores proinflamatorios. La disfunción endotelial en el cerebro genera lesiones vasculares, que son posibles complicaciones de la DM2 y se asocian a hipoperfusión, hipoxia, microinfartos y neurodegeneración. La presencia de infarto cerebral, aunque sea pequeño, aumenta el riesgo de demencia hasta 20 veces en personas con lesiones características de la EA. La mayor parte de estudio se ha basado en este autor (Santos et.al, 2017)

Así, el tratamiento de los factores de riesgo vascular y la promoción de una alimentación saludable y la actividad física podría reducir potencialmente la incidencia de demencia. Sin embargo, las críticas que se podrían hacer estos estudios serían que los estudios que demostraron que el manejo de los factores de riesgo cardiovascular reduce la incidencia de demencia no distinguió la etiología de demencia, por lo que el impacto de estas medidas es posiblemente mayor en la reducción de la demencia vascular que la demencia asociada con la EA

### ***Resistencia a la insulina***

Fisiológicamente, las neuronas no pueden sintetizar o almacenar glucosa y dependen de su transporte a través de la barrera hematoencefálica, siendo este proceso mediado por transportadores tipo GLUT

En el sistema nervioso central (SNC), la insulina y el factor los factores de crecimiento similares a la insulina 1 (IGF-1) y 2 (IGF2) desempeñan un papel fundamental en la regulación y el mantenimiento de la función cognitiva, y sus receptores se expresan en

neuronas y células gliales. Altos niveles de estas hormonas se encuentran típicamente en enfermedades neurodegenerativas, como en la EA, posiblemente debido a un mecanismo compensador de resistencia <sup>30</sup>. Además, la inhibición del receptor de insulina neuronal provoca graves anomalías en el metabolismo oxidativo, acompañadas de trastornos del comportamiento. La glucógeno sintasa quinasa 3 (GSK3) es una enzima que regula el metabolismo de la glucosa activando / inactivando el enzima glucógeno sintasa

La isoforma GSK3 $\beta$ , altamente expresada en el SNC, está regulado principalmente por la acción de la insulina, que los inactivos. En situaciones de resistencia a la insulina, GSK3 se activa, favoreciendo la fosforilación de la proteína tau y escisión amiloidogénica de APP<sup>11,37-39</sup>. Resistencia o la deficiencia de insulina pueden conducir a una mayor producción de A $\beta$  e inducir daño mitocondrial debido al estrés oxidativo

En el cerebro, la insulina es responsable de promover el aprendizaje y la memoria. El aumento agudo de la insulina periférica da como resultado directamente el aumento de la insulina en el SNC, pero en la hiperinsulinemia crónica, hay una regulación negativa de los receptores de insulina, lo que su uso del cerebro. EDI tiene un papel importante en la degradación del exceso del péptido A $\beta$  y en la EA es hipofuncional, contribuyendo a la elevación de los niveles de este péptido. Los pacientes con EA y DM2 están predispuestos genéticamente a la disminución de EDI y, a menudo, también tienen hiperinsulinemia crónica causada por resistencia a la insulina. Por lo tanto, la competencia entre A $\beta$  e insulina por la enzima EDI culminaría en una disminución de la degradación y la consiguiente acumulación de A $\beta$ , que conduce a la neurodegeneración

## *Estrés oxidativo*

El estrés oxidativo se puede definir como un estado de desequilibrio entre la producción de ROS y la capacidad antioxidante endógena. La mayor generación de ROS en DM2 puede dañar la ruta de señalización de la insulina y su internalización. Además, los AGE estimulan la producción de ROS y factores proinflamatorios, involucrado con la disfunción mitocondrial y la aceleración de deposición de A $\beta$  en el cerebro. Hay AGE presentes en placas seniles incluso en las primeras etapas de DA y posiblemente participar en la progresión de EA

La alta demanda metabólica del SNC se produce debido a la alta diferenciación de neuronas. Como la mayoría de la energía neuronal es generada por el metabolismo oxidativo, estas dependen de la función de las mitocondrias, siendo extremadamente sensible a los cambios en la estructura mitocondrial. La disfunción mitocondrial está presente como factor correlacionadas entre la EA y la DM2, ya que las mitocondrias son una de las principales fuentes de ROS y, en consecuencia, altamente susceptibles al daño oxidativo.

Además, el péptido A $\beta$  atraviesa la membrana celular. a través de la formación de poros. En la célula, se une a un transportador específico para llegar a las mitocondrias. A A $\beta$  puede actuar directamente sobre las mitocondrias al unirse alcohol deshidrogenasa dentro de este orgánulo, lo que promueve la falla mitocondrial al aumentar la permeabilidad de membrana de las mitocondrias y la reducción de las actividades de enzimas implicadas en la respiración celular. La modificación de las propiedades de la membrana neuronal puede afectar a las mitocondrias, que tienden a aumentar su tasa de apoptosis, contribuyendo a la muerte celular. Todos los mecanismos responsables del estrés oxidativo participando en fisioterapia

La patología de la EA puede conducir a una deficiencia de GLUT-1 y GLUT-3, que podría ocasionar pérdidas en la captura de glucosa cerebral y contribuyen a la neurodegeneración

## Metabolismo de Lípidos, DM y EA

En el desarrollo de EA esporádica, la frecuencia diferencial de los alelos que constituyen el gen que codifica la apolipoproteína E (ApoE), que es una glicoproteína polimórfica con 317 aminoácidos, siendo una de las principales proteínas del plasma humano y el principal constituyente de las lipoproteínas de alto nivel densidad (HDL), siendo el hígado responsable de la producción de aproximadamente el 75% de la ApoE plasmática

El cerebro es el segundo sitio de mayor producción de esta glicoproteína, siendo sintetizada por astrocitos, microglía y oligodendrocitos. Es la principal apolipoproteína presente en el cerebro y juega un papel importante en el transporte colesterol y fosfolípidos de estos compartimentos gliales para sitios de regeneración y remielinización de la membrana neuronal, así como en la regulación inmune y en la modulación del crecimiento y diferenciación célula

En humanos, se observan polimorfismos en el gen. de ApoE, que puede originar isoformas que se distinguen por un solo aminoácido de tres alelos:  $\epsilon 2$ ,  $\epsilon 3$  y  $\epsilon 4$ , que puede generar seis genotipos diferentes:  $\epsilon 2 / \epsilon 2$ ,  $\epsilon 2 / \epsilon 3$ ,  $\epsilon 2 / \epsilon 4$ ,  $\epsilon 3 / \epsilon 3$ ,  $\epsilon 3 / \epsilon 4$  y  $\epsilon 4 / \epsilon 4$ . La frecuencia del alelo  $\epsilon 4$  ocurre en alrededor del 12 al 15% de la población general y, en pacientes con EA, en aproximadamente el 45%

El alelo ApoE- $\epsilon 3$  promueve una mayor protección contra la apoptosis que ApoE- $\epsilon 4$ , ya que se une a la proteína Tau, reduciendo su tasa de fosforilación inicial y el consiguiente desarrollo de filamentos. Además, el ApoE- $\epsilon 4$  aumenta considerablemente la producción de A $\beta$  en comparación con el alelo ApoE- $\epsilon 3$ . La síntesis de ApoE por neuronas humanas en cantidades significativas parece actuar de forma compensatoria para reducir la neurodegeneración del sistema nervioso

Además del gen ApoE, nuevos genes de riesgo para AD fueron identificados, algunos de los cuales están íntimamente asociados con el metabolismo de los lípidos. Estos genes incluyen el integrador de puente 1 (BIN1), clusterina (CLU, también llamada apolipoproteína J), portador de casetes A7 de unión a AT7 (ABCA7), receptor gatillo expresado en mieloide 2 (TREM2) y proteína ensamblaje de clatrina fijadora de

fosfatidilinositol (PICALM). BIN1 está involucrado en endocitosis y tráfico de membrana a través del fosfatidilinositol, además de modular el tráfico de APP en neuronas, también se expresa OK en microglia, lo que sugiere un papel en la fagocitosis de A $\beta$ . CLU es una lipoproteína de transporte primaria colesterol cerebral y puede ser similar a ApoE

ABCA7, por otro lado, está involucrado en la homeostasis de lípidos y su agotamiento promueve la acumulación de A $\beta$ . La proteína TREM2 regula la respuesta microglial a través de lípidos alrededor de placas seniles. Y finalmente, PICALM juega un papel importante en la endocitosis mediada por clatrina a través de unión a fosfatidilinositol, lo que sugiere la participación en tráfico de APP<sup>49,50,51</sup>. Por lo tanto, el metabolismo de los lípidos es implicado en la modulación de los niveles de A $\beta$

Además de los factores genéticos descritos, se sabe que altos niveles de HDL-C se asociaron con un menor riesgo de EA, mientras que los niveles bajos de HDL-C acompañan a la hiperinsulinemia, que es un factor de riesgo para EA, que puede afectar el aclaramiento de amiloide en el cerebro <sup>52</sup>. Además, las concentraciones más altas de LDL-C se asociaron con un mayor riesgo de EA<sup>50</sup>, con dislipidemia fuertemente asociada con DM2

El aumento del estrés oxidativo, que se produce en DM2, puede extenderse al SNC especialmente a través de peroxidación lipídica, ya que el cerebro es muy sensible al estrés oxidativo, ya que consume aproximadamente 20 a 30% de oxígeno inspirado y contiene niveles altos de ácidos grasos poliinsaturados. Por tanto, se convierte en un objetivo ataques de radicales libres, como los que propagan el proceso en su conjunto, que afecta a la bicapa de fosfolípidos células, incluidas las neuronas, y promover la pérdida de asimetría lipídica y apoptosis

### **Ausencia de Relación entre DM2 y EA**

Existen controversias en la literatura sobre la existencia de una relación entre la DM2 y la EA, que apuntan a la necesidad de un mejor esclarecimiento de los mecanismos de causa y está hecho. La mayor complicación sería el hecho de que los pacientes con cambios

cognitivos tienden a tener más dificultad adherirse a las medidas necesarias para un buen control glucémico, con mayor posibilidad de complicaciones crónicas de la DM2, siendo una gran limitación en los estudios transversal

Existe evidencia de que la ralentización psicomotora puede considerarse un predictor de DM2, pero el aprendizaje, la memoria y la resolución de problemas no se ven afectados por el DM2. Los resultados del estudio de Cosway et al. (2011) con 38 individuos entre 40 y 75 años, sugieren que el tiempo de diagnóstico más largo para DM2 está relacionado con un peor rendimiento cognitivo en el grupo de paciente diabético. Sin embargo, otros factores relacionados con la DM2, como la enfermedad macrovascular, la hipertensión, la presión y la depresión pueden contribuir más a la pérdida de la cognición observada. También hay evidencia de asociación entre DM2 y algunos tipos de demencia, especialmente demencia vascular (DV); Cabe señalar que, en el mismo estudio prospectivo, no fue posible verificar una relación causal entre DM2 y DA (Santos et.al, 2017)

En un estudio de cohorte publicado en 2006, se concluyó que la DM2 no era un factor de riesgo tratamiento independiente para la EA, pero era un factor de riesgo entre personas con un riesgo inicial relativamente bajo del desarrollo de EA, asociado a otros factores ambientales o biológicos. Además, otro estudio demostró que no existen cambios cognitivos en pacientes ancianos diabéticos y con intolerancia a la glucosa en comparación con los controles del mismo grupo de edad. Individuos con deterioro cognitivo no difirió de los controles en respecto a la presencia de resistencia a la insulina. En otro estudio, publicado en 2013, se encontró que los individuos con EA tienen más probabilidades de tener antecedentes de la diabetes como comorbilidad en comparación con los controles, aunque esta asociación es débil.

Para probar si la modulación del metabolismo neuronal de la glucosa podría tener un beneficio clínico en pacientes con EA, el uso del fármaco hipoglucemiante rosiglitazona, que pertenece a la clase de tiazolidinedionas, sin embargo, los resultados no fueron satisfactorios. Los ensayos clínicos sugieren que en este principio la sustancia activa no debe usarse para el tratamiento de la EA, ya que no hay evidencia clínica de tales 60-61, ni un perfil de seguridad adecuado, y todos los registros de este medicamento en Brasil han sido

cancelados desde 2010. Por lo tanto, los datos de este ensayo clínico no corroboran la asociación fisiopatológica entre EA y DM.

### **Consideraciones finales.**

Hemos de considerar que los pacientes con DM2 suelen presentar varios tipos de alteraciones cognitivas, desde las funciones ejecutivas hasta procesos de memoria, ello comparado con sujetos sin diabetes. En una investigación realizada por Andrea Ciudin (2016).

Propuso una escala de alteración cognitiva asociada a la DM2 que antecede a la demencia, citada a la autora serían los siguientes:

- Disfunción cognitiva asociada a la diabetes, las quejas de los pacientes son de carácter subjetivo a procesos de memoria.
- Deterioro cognitivo leve, este tipo de deterioro sucede en un 1-1.5% de los casos en sujetos normales en comparación con los que comienzan a padecer demencia que oscila entre el 10 y 30%.

G.J. Biessels, S. Staekenborg, E. Brunner, C. Brayne, P. Scheltens (2006) propusieron un denominado score de riesgo de progresión de la demencia de aproximadamente 10 años entre pacientes con DM2, en las cuáles tomaron en cuenta la edad, la presencia de la DM, la depresión y el nivel de educación. Es destacable que esta relación entre la DM2 y EA ha sido muy remarcada en los procesos metabólicos mencionados como la resistencia a la insulina y la hiperglucemia. De hecho, se está valorando la administración de insulina intranasal.

Es por ello, que la DM2 y la EA son 2 enfermedades que están relacionadas una por el proceso de la enfermedad desde la aparición que puede oscilar entre 30 a 40 en DM2 y la EA relacionada con la edad 60 años como factor de riesgo. Es muy importante abordar el tema con un nuevo abordaje y reconocer que pacientes con DM2 tienen más probabilidad de padecer EA.

## Conclusión

Estudios epidemiológicos más sólidos apuntan para la hipótesis de que la EA y la DM2 están relacionadas, una ya que se basan en la evaluación de un mayor número de participantes con diseños prospectivos más largos, lo que favorece el seguimiento de Enfermedades crónicas.

La evidencia actualmente disponible apunta a la necesidad de futuros estudios que aborden los mecanismos comunes entre la DM2 y la EA y aclaren el tipo de relación entre estas enfermedades. Las investigaciones in vitro e in vivo son importantes para dilucidar los mecanismos y conocimiento de posibles dianas terapéuticas.

Los estudios observacionales, especialmente los prospectivos, son fundamentales para la consolidación de la hipótesis de DM2 y EA. Dado que DM2 es tratable y con grandes posibilidades de prevención, quizás representa un punto clave para la intervención y prevención de la EA, generando varios beneficios, especialmente en un contexto de envejecimiento de la población. Cabe señalar que la mejora de las medidas del manejo de la DM2 y la EA traerá beneficios epidemiológicos, sociales y económicos.

En nuestro contexto actual en México, no se han publicado unas estimaciones precisas pero el aumento de la esperanza de vida y la prevalencia de DM se considera que se han de tomar las medidas pertinentes para su predicción y tratamiento, en un artículo publicado en el Boletín UNAM- DGCS-304 (2019). En México la diabetes ya está considerada como una “pandemia”, ya que ocupamos el 9º lugar en el mundo y se estima que para el 2025 ascenderemos al lugar 7. Según la citada fuente, la OMS calcula que 8.7 millones de mexicanos padecen diabetes, que podría aumentar a 12 millones los no diagnosticados.

Esta relación del aumento de la esperanza de vida juntamente con la prevalencia en nuestro país de obesidad y diabetes, nos indica un factor preocupante que se han de tomar en cuenta. Como se ha descrito en un subanálisis el cual demostró en 1194 adultos mayores

de 60 años en México que la DM está asociado a una progresión de demencia ( Mejía-Arango S, Zúñiga-Gil C. 2011).

Actualmente la DM y la EA no es curable, pero se pueden tomar medidas de prevención en nuestro país hay que tener en cuenta los factores de riesgo, indicadores de incidencia y seguimiento, por lo que es esencial la detección temprana, la prevención de carácter primario y secundario, si cabe para retrasar o paliar el progreso degenerativo de la enfermedad. No podemos, por lo tanto, aplicar los estudios a nivel global a nuestro contexto mexicano. Pero si es posible, realizar una serie de recomendaciones los cuales nos pueden ayudar a poder tener recursos y medios con el propósito de su prevención tales serían:

1. Necesidad de recursos económicos para la investigación clínica.
2. Establecer una estrategia en el sector de salud que permita concienciar a los pacientes con DM de los posibles riesgos para su control metabólico.
3. Centros de investigación precoz de la demencia tipo Alzheimer.
4. Capacitación formal al personal sanitario y pacientes interesados.
5. Es importante la interacción entre todos los agentes sociales tales como el gobierno, autoridades, personal de salud, pacientes y familiares.

Con esta investigación se ha tratado de aportar el cuidado que sobre nuestra salud y nuestros hábitos de vida hemos de tener, la Diabetes Mellitus no solamente es un mal del paciente sino a todos los niveles social, familiar, personal e institucional, la Diabetes Mellitus no conlleva únicamente un deterioro cardiovascular o renal, sino a nivel del SNC el cual se reconoce actualmente como un desencadenante en la EA, consideremos que aunque no aparece como tal actualmente la literatura científica la Diabetes Mellitus tipo 3 que es la que está asociada a la EA, se destaca la relación en la cual debemos destacar la prevención, cuidado y seguimiento de nuestros adultos mayores, ya que el envejecimiento poblacional, el aumento de la esperanza de vida, los malos

hábitos alimenticios que provocan un aumento en la probabilidad de aparición de diabetes conlleva a un aumento en la probabilidad de generar enfermedades neurodegenerativas, en las que se ha hecho especial hincapié en la EA, actualmente no existe una cura efectiva pero si medidas de control y no debemos perder la esperanza de que pueda aparecer tratamientos que ayuden a controlar ambas enfermedades crónicas DM y EA, al igual que en el S.XVIII la viruela era una enfermedad incurable podemos tener la esperanza y con el avance de la ciencia que ambas enfermedades sean controlables, tratables y por consiguiente mejora en las condiciones de vida de nuestros adultos mayores.

## Referencias

Aburto, V. H. B. (2017). *Guía de Práctica Clínica Diagnóstico y tratamiento de la demencia vascular en el adulto en los tres niveles de atención*. Ciudad de México, México: Instituto Mexicano del Seguro Social.

Andrade Cetto, A. (2019). México ocupa el lugar 9 en Diabetes. *Boletín UNAM DGCS*, 305, 2.

Arjona-Villicaña, R. D. (2014). *Asociación de diabetes mellitus con deterioro cognitivo en adultos mayores. Estudio basado en población. Revista Médica del Instituto Mexicano del Seguro Social*. 52(4),416-421. ISSN: 0443-5117.  
<https://www.redalyc.org/articulo.oa?id=457745483014>

Bartolomé A et.al. (2010). *Role of the TSC1-TSC2 Complex in the Integration of Insulin and Glucose Signaling Involved in Pancreatic Beta-Cell Proliferation. Endocrinology*.151(7): p. 3084–3094.  
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20427478/>

Boller F, et.al (2017). *They have shaped Alzheimer disease: the protagonists, well known and les well known. Cortex; a journal devoted to the study of the nervous system and behavior*. 43(4):565-9.

Bloom GS. (2014). *Amyloid-beta and tau: the trigger and bullet in Alzheimer disease pathogenesis*. JAMA Neurol.71(4):505-8.

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24493463/>

Cancino, M. Rehbein, L. (2016). *Factores de riesgo y precursores del Deterioro Cognitivo Leve (DCL): Una mirada sinóptica*. Terapia psicológica. Vol. 34, N° 3, 183-189. <https://scielo.conicyt.cl/pdf/terpsicol/v34n3/art02.pdf>

Cárdenas-Jiménez, A. López-Díaz, A. L. (2011). *Resiliencia en la vejez*. Revista de Salud Pública, 3-14. <http://www.scielo.org.co/pdf/rsap/v13n3/v13n3a14.pdf>

Carolino, I. D. R. et.al. (2008). Rev Latino-am Enfermagem. março-abril; 16(2). [https://www.scielo.br/pdf/rlae/v16n2/es\\_11.pdf](https://www.scielo.br/pdf/rlae/v16n2/es_11.pdf)

Castro. N. A. B. et.al. (2015). *Envejecimiento patológico como condicionante de la dependencia funcional en adultos mayores*. Revista de Ciencias del Ejercicio FOD, 10 (10). pp. 36-64. ISSN 2007-8463. <http://eprints.uanl.mx/8900/>

Castillo-Quan, J. I. (2015). *El Cerebro del paciente con Diabetes*. <https://www.neuromexico.org/> Recuperado el 11 de mayo de 2021, <https://www.neuromexico.org/2015/03/16/el-cerebro-del-paciente-con-diabetes/>

Ciudin, A.. (2015). Diabetes mellitus tipo 2 y enfermedad de Alzheimer: una relación para no olvidar. Revista Endocrinología y Nutrición, 63, 191-193.

Cosway R et al. (2011). *Cognitive function and information processing in Type 2 diabetes*. Diabet Med.18:803-10.

<https://www.andrews.edu/~rbailey/Chapter%20Ten/5311002.pdf>

Cho N.H. et al. (2015). *IDF Diabetes Atlas*. 7th ed. Brussels: International Diabetes Federation.

Cyrułnik, Boris (2018). *Resiliencia y adaptación: La familia y la escuela como tutores de resiliencia*. Gedisa. Barcelona. ISBN: 9788416572731

Daza, K. D. R. (2012). *Vejez y Envejecimiento*. Escuela de Medicina y Ciencias de la Salud. Universidad del Rosario. Escuela de Medicina y Ciencias de la Salud. Doc. Inv. Esc. Med. Cs. Salud.

De Felice F.G, Ferreira S.T. (2014) *Inflammation, Defective Insulin Signaling and Mitochondrial Dysfunction as Common Molecular Denominators*. *Diabetes*.; 63: p. 2262–2272. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24931033/>

Delgado, et.al. (2019). *Salud y cultura alimentaria en México*. Recuperado en 24 de abril de 2021, en: [http://www.revista.unam.mx/wp-content/uploads/v20\\_n1\\_a6\\_Salud-y-cultura-alimentaria-en-Mexico.pdf](http://www.revista.unam.mx/wp-content/uploads/v20_n1_a6_Salud-y-cultura-alimentaria-en-Mexico.pdf)

Estadística INdGy. *Principales resultados del Censo de Población y Vivienda 2010*. México: INEGI; 2011.

Fernández, L. S. (2018). *Afrontamiento del miedo a la muerte*. [Tesis Doctoral].  
Universidad Complutense de Madrid. Facultad de Educación. Departamento  
de Psicología Evolutiva y de la Educación.

García, J. C. C. (2010). *Aspectos generales del envejecimiento normal y patológico: fisiología y fisiopatología*. Departamento de Ciencias Médicas de la  
Universidad de Oviedo, Bilbao. <https://15f8034cdff6595cbfa1-1dd67c28d3aade9d3442ee99310d18bd.ssl.cf3.rackcdn.com/8858b1de688c412047067d05fbfcba70/EnvejecimientoFisiologicoyPatologico.pdf>

García-Peña M.C. González-González, C. (2013). *La enfermedad crónica y los costos de la salud al envejecer*. Geriatría.

Garrod, Manuel. (2020). *Demencia con cuerpos de Lewy: padecimiento de difícil diagnóstico*. <https://codigof.mx/> Recuperado el 11 de mayo de 2021,  
<https://codigof.mx/demencia-con-cuerpos-de-lewy-padecimiento-de-dificil-diagnostico/>

G.J. Biessels, S. Staekenborg, E. Brunner, C. Brayne, P. Scheltens. (2006). Risk of dementia in diabetes mellitus: A systematic review. *Lancet Neurol*, 5. pp. 64-74

Gutiérrez, J. P. et.al (2012). *Encuesta Nacional de Salud y Nutrición 2012. Resultados Nacionales*. Cuernavaca, México: Instituto Nacional de Salud Pública.  
<https://www.redalyc.org/pdf/106/10628331033.pdf>

Gutiérrez Robledo, L.M. García Peña MC. Roa Rojas PA. Martínez Ruiz.

A. (2017). La Enfermedad de Alzheimer y otras demencias. Intersistemas.

[https://www.anmm.org.mx/publicaciones/ultimas\\_publicaciones/ANM-ALZHEIMER.pdf](https://www.anmm.org.mx/publicaciones/ultimas_publicaciones/ANM-ALZHEIMER.pdf)

Gutiérrez-Robledo, L. M. Arrieta-Cruz, I. (2015). *Demencias en México: la necesidad de un Plan de Acción*. Gac Med Mex.;151:667-73.

<https://www.medigraphic.com/pdfs/gaceta/gm-2015/gm155p.pdf>

Halter, J. et.al. (2014). *Diabetes and cardiovascular disease in older adults: current status and future directions*. Diabetes, 63(8), 2578-2589.

Hernández G. (2010). *Principios de bioquímica clínica y patología molecular*. 1ª ed. Barcelona: Elsevier. ISBN: 9788491133896

Hómez, Belinda. (2016). *Posibles relaciones entre enfermedad de Alzheimer, insulinoresistencia y diabetes mellitus tipo 2*. Rev Venez Endocrinol Metab 2017;15(1): 11-19. <http://ve.scielo.org/pdf/rvdem/v15n1/art03.pdf>

Huerta, K. C. (2013). *Funcionamiento cognoscitivo en la diabetes tipo 2: una revisión*. Salud Ment vol.36 no.2 México mar./abr. ISSN 0185-3325.

<http://www.scielo.org.mx/pdf/sm/v36n2/v36n2a10.pdf>

INEGI. (2021). *Datos del Censo de Población y Vivienda 2020*. Recuperado en 24 de abril de 2021, en:

<https://www.inegi.org.mx/app/biblioteca/ficha.html?upc=702825197629>

Jiménez, B. A. (2016). *Diabetes y Alzheimer*. [Trabajo Fin de Grado].

[https://eprints.ucm.es/id/eprint/49007/1/BEATRIZ%20ARDIZONE%20JIMENEZ%20\(1\).pdf](https://eprints.ucm.es/id/eprint/49007/1/BEATRIZ%20ARDIZONE%20JIMENEZ%20(1).pdf)

Kirkman, M et.al. (2012). *Diabetes in older adults*. *Diabetes Care*, 35(12), 2650-2664. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3507610/>

Lagos, B.L. (2020). *Generalidades sobre Envejecimiento, Vejez y Personas Mayores*. Facultad de Ciencias de la Salud: Escuela de Terapia Ocupacional. Centro de Investigación en Educación Superior CIES-USS.

Mejía-Arango S, Zúñiga-Gil C. (2011). Diabetes mellitus como factor de riesgo de demencia en la población adulta mayor mexicana. *Rev. Neurol.*

Mejía-Arango, S. et.al. (2013). *Deterioro cognoscitivo y factores asociados en adultos mayores en México*. *Salud pública Méx.* vol.49 supl.4 Cuernavaca ene. ISSN 0036-3634. <http://www.scielo.org.mx/pdf/spm/v49s4/v49s4a06.pdf>

Mejía-Arango, S. Zúñiga-Gil, C. (2013). *Diabetes mellitus como factor de riesgo de demencia en la población adulta mayor mexicana*. *Rev. Neurol.* Oct 1; 53(7): 397–405. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3557520/>

Mestizo-Gutiérrez et al. (2014). *La Enfermedad de Alzheimer y la Diabetes Mellitus*.

*Revista e Neurobiología* 5(10):070914.

[https://www.uv.mx/eneurobiologia/vols/2014/10/Mestizo/Mestizo5\(10\)070914.pdf](https://www.uv.mx/eneurobiologia/vols/2014/10/Mestizo/Mestizo5(10)070914.pdf)

National Institute on Aging (NIH). (2020). *Memoria, olvido y envejecimiento: ¿Qué es normal y qué no? Recuperado en 24 de abril de 2021, en*

<https://www.nia.nih.gov/espanol/memoria-perdida>.

Oliver, L. (2018). *¿Por qué el alzhéimer afecta más a las mujeres que a los hombres?*

<https://www.bbc.com/> Recuperado el 11 de mayo de 2021,

<https://www.bbc.com/mundo/vert-fut-45337992>

Organización Mundial de la Salud (OMS). (2020). *Demencia*. Recuperado en 21 de abril de 2021, de: [www.who.int/mediacentre/factsheets/fs362/es](http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs362/es).

Organización Mundial de la Salud (OMS). (2020). *Envejecimiento*. Recuperado en 21 de abril de 2021, de <https://www.who.int/topics/ageing/es/>

Organización Mundial de la Salud (OMS). (2016). *Informe mundial sobre la diabetes*.

ISBN 978 92 4 356525.

<https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/254649/9789243565255-spa.pdf;jsessionid=C858E99391308D9305A6E10A2917D3DF?sequence=1>

Park, S et.al. (2016). *Excessive loss of skeletal muscle mass in older adults with type 2 diabetes*. *Diabetes Care*, 32(11).

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19549734/>

Peinado, M.A et.al (2014). *Envejecimiento y neurodegeneración: bases moleculares y celulares*. Recuperado en 24 de abril de 2021 em,

<https://www.neurologia.com/articulo/2000382>.

Prince, M.J. et al. (2015). *The burden of disease in older people and implications for health policy and practice*. *Lancet*. 385(9967):549-62.

Quintana, A. V. et.al. (2018). *Comorbilidad en pacientes mayores de 65 años con demencia*. *Med Int Méx*. noviembre-diciembre;34(6):848-854.

<http://www.scielo.org.mx/pdf/mim/v34n6/0186-4866-mim-34-06-848.pdf>

Rivera, J. M. A. (2019). *Envejecimiento y neurodegeneración*.

<https://elfarodeceuta.es/>. Recuperado el 11 de mayo de 2021, en

<https://elfarodeceuta.es/envejecimiento-neurodegeneracion/>

Rius- Péreza, S. et.al. (2018). *Patología vascular: ¿causa o efecto en la enfermedad de Alzheimer?* *Neurología (English Edition)*, Volume 33. Issue 2. Pages 112-120.

Rodríguez-Leyva, I. et.al. (2019). *Demencia frontotemporal: revisión y nuestro punto de vista*. *Revista Mexicana de Neurociencia*.

Rojas, P. A. R. et.al. (2017). *La demencia como un problema de salud biopsicosocial*.  
Academia Nacional de Medicina de México.

Romero-Cabrera Á, Fernández-Casteleiro E, López-Argüelles J, Suz-Piña J,  
Cordero-Jiménez J. (2012). Actualización en diagnóstico y manejo de las  
demencias. Aportes prácticos en nuestro contexto. *Revista Finlay*, 2, 1-13.

Rosas-Carrasco, O. Guerra-Silla, M.G. (2011). *Sobrecarga del cuidador de enfermos  
con demencia*. México DF: INGer.

Santos, A. L. M. (2017). *Enfermedad de Alzheimer y Diabetes Mellitus Tipo 2: ¿Cuál  
Es La Relación?* *Rev Bras Neurol.* 53(4):17-26.  
[https://docs.bvsalud.org/biblioref/2017/12/876889/rbn-534-3-doenca-de-  
alzheimer-e-diabetes.pdf](https://docs.bvsalud.org/biblioref/2017/12/876889/rbn-534-3-doenca-de-alzheimer-e-diabetes.pdf)

Salinas-Contreras, R. M. (2013). *Diabetes mellitus y su asociación con demencia y  
deterioro cognitivo leve en adultos mayores mexicanos de población urbana  
y rural.* *Arch Neurocién (Mex)* Vol. 18, Supl-I: 1-7.  
<https://www.medigraphic.com/pdfs/arcneu/ane-2013/anes131a.pdf>

Salinas, C.A.A. Hiriart- Urdanivia, M. Acosta-Castillo, I. Sosa Ortiz A.L. (2015).  
Acciones para enfrentar a la diabetes. Consejo Nacional de Ciencia y  
Tecnología. Academia Nacional de Medicina/ México.  
[https://www.anmm.org.mx/publicaciones/CAnivANM150/L15-Acciones-  
para-enfrentar-a-la-diabetes.pdf](https://www.anmm.org.mx/publicaciones/CAnivANM150/L15-Acciones-para-enfrentar-a-la-diabetes.pdf)

Shamah-Levy, T et.al. (2011). *Estado de salud y nutrición de los adultos mayores en México: resultados de una encuesta probabilística nacional*. Salud Pública de México, 50(5), 383-389.

<https://www.medigraphic.com/pdfs/salpubmex/sal-2008/sal085f.pdf>

Squire LR and Bayley PJ (2007) The neuroscience of remote memory. *Curr.Opin.Neurobiol.* 17 (2):185-196.

Stanley, K. (2014). *Nutrition Considerations for the Growing Population of Older Adults With Diabetes*. *Diabetes Spectrum.* 27(1), 29-36.

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4522893/>

Silvia M. A. (2013). *Diabetes mellitus como factor de riesgo de demencia en la población adulta mayor mexicana*. *Rev Neurol.* Oct 1; 53(7): 397–405

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3557520/>

Techera, M. P. (2017). Significados que le atribuyen al envejecimiento activo y saludable un grupo de personas mayores que viven en comunidad. *Enferm.*

vol.26 no.3 Florianópolis. Epub Aug 21, <https://doi.org/10.1590/0104-07072017001750016>

Terum, T.M. et.al. (2017). *The relationship of specific items on the Neuropsychiatric Inventory to caregiver burden in dementia: a systematic review*. *Int J Geriatr Psychiatry.* Jul;32(7):703-17.

Tirro, V. (2016). *La vejez y el cerebro*. *Revista Nuevo Humanismo*, 4(1).

<https://doi.org/10.15359/rnh.4-1.4>

Vela, Yéssika Weyman. (2020). *Asociación Entre Diabetes Tipo 2 Y Deterioro*

*Cognitivo En Adultos Mayores*. [Tesis de grado]:

<http://repositorio.ujed.mx/jspui/bitstream/123456789/84/1/TESIS%20Asoci>

[aci%C3%B3n%20entre%20diabetes%20tipo%20y%20deterioro%20c](http://repositorio.ujed.mx/jspui/bitstream/123456789/84/1/TESIS%20Asoci)

[ognitivo.pdf](http://repositorio.ujed.mx/jspui/bitstream/123456789/84/1/TESIS%20Asoci).