

ACADEMIA JOURNALS



OPUS PRO SCIENTIA ET STUDIUM

# Humanidades, Ciencia, Tecnología e Innovación en Puebla

ISSN 2644-0903 online

Vol. 5. No. 1, 2023

[www.academiajournals.com](http://www.academiajournals.com)

TRABAJO DE INVESTIGACIÓN AUSPICIADO POR EL  
CONVENIO CONCYTEP-ACADEMIA JOURNALS



**Gobierno de Puebla**

*Hacer historia. Hacer futuro.*



Secretaría  
de Educación  
Gobierno de Puebla

**CONCYTEP**  
Consejo de Ciencia  
y Tecnología del Estado  
de Puebla

Danna Alicia Rojas Moreno

## Resistencia a la Insulina como Factor de Riesgo para Desarrollar Alzheimer

Universidad del Valle de Puebla

Director - Vocal : Lic. Montserrat Martínez Salazar

Presidente del Jurado: Mtra. María del Rocío Pérez Rodríguez

Secretario del Jurado: Lic. Arturo Aragón López



**Universidad del Valle de Puebla**

**Resistencia a la insulina como factor de riesgo para desarrollar Alzheimer**

**Tesis profesional**

**Presenta: Danna Alicia Rojas Moreno**

**Para obtener el título de:**

**Licenciado en Nutrición**

**Director de tesis y vocal : Lic. Montserrat Martínez Salazar**

**Presidente del jurado: Mtra. María del Rocío Pérez Rodríguez**

**Secretario del jurado: Lic. Arturo Aragón López**

**Coordinación de eficiencia terminal**

**Aprobada el día 05 de marzo de 2022**

# Resistencia a la insulina como factor de riesgo para desarrollar Alzheimer

Autora: Danna Alicia Rojas Moreno

## Resumen

**Planteamiento del problema:** Actualmente la resistencia a la insulina es uno de los indicadores más relevantes para el diagnóstico y desarrollo de desórdenes metabólicos, siendo una condición muy estudiada, a tal grado que se ha relacionado con condiciones neurodegenerativas como la enfermedad de Alzheimer, debido a la cascada de procesos fisiopatológicos que la resistencia a la insulina desata para el desarrollo de un deterioro cognitivo. **Objetivo:** Establecer la relación que hay entre la presencia de resistencia a la insulina y el desencadenamiento de la enfermedad de Alzheimer, así como analizar el número de casos que son positivos a esta relación, mediante una revisión sistemática de artículos ya publicados sobre el tema. **Metodología:** Se realizó una revisión sistemática, en donde se recabaron artículos que hayan realizado estudios sobre la relación entre la resistencia a la insulina o diabetes mellitus 2 y la enfermedad de Alzheimer, se trabajó con una muestra final de 8 artículos, en los cuales se analizaron los casos positivos a esta relación y el proceso fisiopatológico propuesto por cada estudio. **Resultados:** Dentro de este análisis, se logró detectar mediante pruebas bioquímicas y cognitivas, que la mayoría de los sujetos, de cada estudio, que ya presentaban resistencia a la insulina o diabetes mellitus 2, tenían un deterioro cognitivo, que en algunos ya era diagnóstico de enfermedad de Alzheimer. **Conclusión:** esta revisión sistemática llegó a la conclusión de que existe una marcada relación entre la resistencia a la insulina y la enfermedad de Alzheimer, debido a que la primera condición patológica genera anomalías en el tejido cerebral, implicadas en la fisiopatología de la enfermedad de Alzheimer, ya que, induce una apoptosis neuronal o falla en la conexión sináptica, lo que lleva a un proceso de neurodegeneración.

## Índice

<b>1.1 Formulación del problema</b> .....	8
<b>1.1.1 Pregunta de investigación</b> .....	10
<b>1.1.2 Hipótesis</b> .....	10
<b>1.1.3 Objetivos de investigación</b> .....	10
<b>1.2 Justificación</b> .....	10
<b>1.3 Delimitaciones</b> .....	12
<b>1.4 Limitaciones.</b> .....	13
<b>2.1 Antecedentes de estudio</b> .....	13
<b>2.2 Marco conceptual</b> .....	26
<b>2.2.1 Generalidades de la insulina</b> .....	26
<b>2.2.1.1 Insulina</b> .....	26
<b>2.2.1.2 Síntesis de la insulina</b> .....	27
<b>2.2.1.3 Secreción de la insulina</b> .....	28
<b>2.2.2 Insulina cerebral</b> .....	30
<b>2.2.2.2 Receptor de insulina a nivel cerebral.</b> .....	31
<b>2.2.3.3 Fisiología de la insulina a nivel cerebral</b> .....	32
<b>2.2.3 Resistencia a la insulina</b> .....	37
<b>2.2.3.1 Mecanismos moleculares de la resistencia a la insulina</b> .....	37
<b>2.2.3.2 Factores determinantes para desarrollar resistencia a la insulina</b> .....	38
<b>2.2.4 Enfermedad de Alzheimer</b> .....	39
<b>2.2.4.1 ¿Qué es la enfermedad de Alzheimer?</b> .....	39
<b>2.2.4.2 Prevalencia nacional e internacional de la enfermedad de Alzheimer</b> .....	41
<b>2.2.4.3 Fisiopatología del Alzheimer</b> .....	43
<b>2.2.5 Alzheimer y su relación con Diabetes Mellitus</b> .....	46

<b>2.2.6 Fisiología de la insulina dentro de la función cognitiva.....</b>	<b>48</b>
<b>2.2.6.1 Insulina y sinapsis.....</b>	<b>48</b>
<b>2.2.7 Resistencia a la insulina y su relación con la enfermedad de Alzheimer .....</b>	<b>48</b>
<b>2.2.7.1 Resistencia a la insulina como factor de riesgo para desarrollar neurodegeneración .....</b>	<b>48</b>
<b>2.2.7.2 Resistencia a la insulina y estrés oxidativo.....</b>	<b>49</b>
<b>2.2.7.3 Resistencia a la insulina y fosforilación de las proteínas Tau .....</b>	<b>49</b>
<b>2.2.7.4 Resistencia a la insulina y acumulación del péptido <math>\beta</math>-amiloide .....</b>	<b>50</b>
<b>3. Diseño metodológico .....</b>	<b>51</b>
<b>3.1 Tipo de investigación .....</b>	<b>51</b>
<b>3.1.1 Tipo de estudio.....</b>	<b>51</b>
<b>3.1.2 Enfoque y alcance.....</b>	<b>52</b>
<b>3.2 Población y muestra.....</b>	<b>54</b>
<b>3.2.1 Población.....</b>	<b>54</b>
<b>3.2.2 Método de muestreo .....</b>	<b>55</b>
<b>3.2.3 Obtención de la muestra .....</b>	<b>56</b>
<b>3.2.4 Criterios de selección .....</b>	<b>56</b>
<b>3.3 Diseño de instrumentos.....</b>	<b>58</b>
<b>3.3.1 Instrumentos de medición .....</b>	<b>58</b>
<b>3.4 Procedimientos .....</b>	<b>59</b>
<b>3.4.1 Identificación de las plataformas digitales de búsqueda .....</b>	<b>59</b>
<b>3.4.3 Identificación y eliminación de artículos duplicados .....</b>	<b>60</b>
<b>3.4.4 Eliminación de revisiones sistemáticas.....</b>	<b>60</b>
<b>3.4.5 Revisión de artículos filtrados según título y resumen .....</b>	<b>60</b>
<b>3.4.6 Selección de artículos según criterios de inclusión, exclusión y eliminación .....</b>	<b>61</b>

<b>3.4.7 Selección final de artículos a incluir formalmente</b> .....	62
<b>3.4.8 Lectura y análisis de artículos seleccionados</b> .....	62
<b>3.5 Análisis de resultados</b> .....	65
<b>3.5.1. Análisis descriptivo</b> .....	65
<b>3.5.2 Análisis inferencial</b> .....	65
<b>3.5.3 Presentación de resultados</b> .....	65
<b>3.5.3.1 Características de los artículos recolectados</b> .....	65
<b>3.5.3.2 Resultados generales de los artículos recabados</b> .....	70
<b>3.5.3.3 Fisiopatología propuesta por cada artículo</b> .....	73
<b>Conclusiones</b> .....	77
<b>Recomendaciones para futuros estudios</b> .....	78
<b>Anexos</b> .....	79
<b>Anexo A. Formato de selección potencial de artículos</b> .....	79
<b>Anexo B. Formato de organización de datos para artículos incluidos oficialmente</b> .....	80
<b>Anexo C. Cronograma de actividades</b> .....	81
<b>Referencias</b> .....	81

## **Índice de tablas**

Tabla 1. Efectos metabólicos de la insulina.....	27
Tabla 2. Principales isoformas de transporte de glucosa (GLUT) en el cerebro.....	32
Tabla 3. A $\beta$ y su implicación en procesos fisiopatológicos del deterioro cognitivo...	42
Tabla 4. Genes en común entre el Alzheimer y Diabetes Mellitus.....	44
Tabla 5. Procedimientos.....	60
Tabla 6. Título de artículos incluidos oficialmente en la investigación.....	64
Tabla 7. Datos de cada estudio recabado.....	65
Tabla 8. Resultados generales y casos positivos de cada estudio.....	68
Tabla 9. Proceso patológico propuesto por cada estudio.....	71

## **Índice de figuras**

Figura 1. Mecanismo fisiopatológico para el desarrollo de Resistencia a la Insulina.....	35
Figura 2. Factores de riesgo modificables y no modificables para desarrollar Alzheimer y su prevalencia dentro de la población con Enfermedad de Alzheimer.....	39
Figura 3. Diagrama de flujo de recolección de artículos.....	63



## **1.1 Formulación del problema**

La principal problemática a tratar es como la resistencia a la insulina puede influir en el desarrollo de Alzheimer. La insulina es una hormona sintetizada en las células beta de los islotes de Langerhans y secretada por el páncreas, su principal función es la regulación de glucosa en sangre y su transporte, por medio de transportador de glucosa 4 (GLUT 4), también participa en la regulación de procesos cardiovasculares y a nivel del sistema nervioso central. Cuando se presenta una alteración en la recepción de insulina por parte de las células de los tejidos, se presenta una resistencia a la insulina, condición, en la cual, los receptores de insulina disminuyen y se presentan defectos en la expresión y función de GLUT 4. (Gutiérrez, Roula & Olivares, 2017)

Hoy en día la resistencia a la insulina es uno de los indicadores más relevantes para la detección o desarrollo de desórdenes metabólicos, en pacientes comprometidos. Se ha convertido en un tema tan estudiado al tal grado que se han ido encontrando más enfermedades con la presencia de resistencia a la insulina, como es el caso de su relación con el desarrollo de condiciones neurodegenerativas. Una de las enfermedades más recientes, relacionada con la resistencia a la insulina es la Enfermedad de Alzheimer.

La enfermedad de Alzheimer es una condición neurodegenerativa que se caracteriza por un deterioro cognitivo y la pérdida de memoria permanente, esta condición neuropatológica afecta a personas de la tercera edad, es decir 65 años en adelante, cuando la causa de la enfermedad es por herencia familiar se puede presentar antes de los 65 años, es decir, a una edad temprana. Los factores de riesgo para desarrollar Alzheimer son factores no modificables: edad y alteraciones genéticas; y factores modificables, como hipertensión, sobrepeso, dislipidemias, tabaquismo y diabetes mellitus, condición que está en relación con la presencia de resistencia a la insulina.

El Alzheimer es la condición patológica de demencia con mayor causa de discapacidad en los adultos mayores de la población mundial, según las estadísticas epidemiológicas, de este trastorno, se estima que para 2040 el número de casos de demencia sea de 81,1 millones alrededor del mundo, hoy en día los estudios epidemiológicos sobre esta enfermedad indican que existen 24 millones de personas, en todo el mundo, con Alzheimer (Jun Li, Cesari, Fei Liu, Dong y Vellas, 2016).

A lo largo de los años se han ido haciendo más investigaciones sobre posibles causas o factores de riesgo para que un adulto mayor desarrolle Alzheimer temprano o tardío, así como la relación con ciertas enfermedades crónico degenerativas o metabólicas, que anteriormente no se habían relacionado con el desarrollo de Alzheimer. La diabetes mellitus tipo 2 (DM2) y su relación con la Enfermedad de Alzheimer, son una de las causas más estudiadas hoy en día como factores de riesgo, estudios epidemiológicos han demostrado que la presencia de resistencia a la insulina se correlaciona con el desarrollo de Alzheimer (Jun Li, Cesari, Fei Liu, Dong y Vellas, 2016). La principal característica y la relación directa entre DM2 y Alzheimer es la alteración en la función de la insulina, más específicamente, la presencia de resistencia a esta hormona, la cual ya se está indicando como un factor desencadenante de mecanismos fisiopatológicos de la enfermedad de Alzheimer.

Anteriormente se creía que el papel de la insulina solo se limitaba a la regulación de glucosa periférica en el organismo, sin embargo, se encontraron receptores de insulina en varias regiones del encéfalo, lo que indicaba que también había señalización de insulina a nivel del sistema nervioso central. (Ferreira, Fernandes, Vieira y De Felice, 2018)

Uno de los papeles más relevantes, en torno al tema de la insulina a nivel cerebral, es la regulación de la plasticidad sináptica, específicamente en procesos de memoria, sin embargo, la resistencia a la insulina como parte de los procesos fisiopatológicos de la Enfermedad de Alzheimer, es mucho más complejo, en el cual, se ven comprometidas estructuras del sistema nervioso (hipotálamo, hipocampo, tálamo, cerebelo, cuerpo estriado, mesencéfalo y tronco encefálico), señalizaciones y regulaciones de cierto tipo de hormonas. (Ferreira, Fernandes, Vieira y De Felice, 2018). La enfermedad de Alzheimer, se caracteriza por procesos fisiopatológicos neurodegenerativos entre los cuales se encuentran: la pérdida neuronal y la formación de placas seniles constituidas por residuos extracelulares de beta amiloide en el cerebro (Delikkaya, Moriel, Tong, Gallucci y M. de la Monte, 2019). Una alteración en la regulación de la insulina a nivel cerebral puede desencadenar dichos procesos. Es por esto que se plantea la amplia posibilidad de resistencia a la insulina como un factor de riesgo para desarrollar Alzheimer.

La relación entre la resistencia a la insulina y la enfermedad de Alzheimer, es una problemática de salud de gran impacto, debido a la gran incidencia que tienen en la población.

Teniendo en cuenta que la resistencia a la insulina sea un factor desencadenante de Alzheimer, el pronóstico en incidencia de Alzheimer para las próximas generaciones será mayor al estimado hoy en día; teniendo gran impacto en la sustentabilidad del tratamiento, tanto de resistencia a la insulina y DM2, como de enfermedad de Alzheimer.

### **1.1.1 Pregunta de investigación**

¿Cuál es la relación entre la presencia de resistencia a la insulina y el desarrollo de Alzheimer?

### **1.1.2 Hipótesis**

La presencia de resistencia a la insulina puede desencadenar procesos fisiopatológicos para el desarrollo de un deterioro cognitivo, una mala señalización sináptica y la pérdida de memoria, causando Enfermedad de Alzheimer.

### **1.1.3 Objetivos de investigación**

Objetivo General:

- Establecer la relación que hay entre la presencia de resistencia a la insulina y el desencadenamiento de la enfermedad de Alzheimer, así como analizar el número de casos que son positivos a esta relación, mediante una revisión sistemática de artículos ya publicados sobre el tema.

Objetivos Específicos:

- Identificar bibliografía donde se plante una relación entre la resistencia a la insulina y el desarrollo de Alzheimer y analizar los factores fisiopatológicos que unen a estas dos enfermedades.
- Realizar una revisión sistemática en artículos ya publicados, en donde se compruebe la presencia de resistencia a la insulina en pacientes con Alzheimer.
- Analizar el número de casos, en los artículos a estudiar, que presentaron relación entre la presencia de resistencia a la insulina y la Enfermedad de Alzheimer.

## **1.2 Justificación**

La presente revisión sistemática, acerca de resistencia a la insulina como factor de riesgo para desarrollar Alzheimer, se realiza con el objetivo de encontrar una relación entre las dos

condiciones patológicas y como una mala recepción de insulina puede desencadenar procesos fisiopatológicos para que se desarrolle Alzheimer, durante la búsqueda de esta relación también se abordara la situación del número de casos, en los artículos revisados, que dieron positivo a la conexión entre la Resistencia a la Insulina y el desarrollo de Alzheimer.

Se sabe que la incidencia de las dos condiciones ya mencionadas es alta en comparación a otros desordenes orgánicos de su tipo, teniendo un gran impacto en los sectores de salud de los países con más casos de este tipo; se estima que el incremento de la población de adultos mayores es proporcional al incremento de prevalencia, que se tiene previsto, de la Enfermedad de Alzheimer. Hoy en día la prevalencia mundial de este trastorno cognitivo y de memoria es de 3.9% y se espera que en los próximos años esta prevalencia aumente hasta 6.9% de la población total, es decir, un total de 42,3 millones de personas para el 2020, condición que va a empeorar para el año 2040, en el cual, la prevalencia se va a incrementar el doble, llegando a 13.1% (81,1 millones de personas), de los cuales, dos terceras partes vivirán en países en desarrollo. (Aranda y Calabria, 2019)

Al hablar de un aumento en la prevalencia de Alzheimer a nivel mundial, también se está estimando que los costos de los cuidados, tanto médicos como personales, se eleven significativamente. En el año 2010, por parte de World Alzheimer Report, se predecía que el 89% de los costos totales de Alzheimer se producen en países desarrollados, el 10% en países en desarrollo y el 1% en países de bajos ingresos, por lo que, en el mismo año en el que se dio a conocer estos porcentajes, el gasto total y mundial en Alzheimer fue de 604 millones de dólares y en los países latinoamericanos el costo total, incluyendo costos directos y costos sociales, fue de 13, 917 dólares al año, por paciente (Aranda y Calabria, 2019). Teniendo en consideración estas cifras y la probabilidad de que cada año estén aumentando los gastos en el tratamiento de Alzheimer, es necesario profundizar más en las causas y consecuencias de esta condición patológica. Al encontrar una causa potencial, como lo es la resistencia a la insulina, la prevención contra el Alzheimer puede tener un mayor abordaje, se puede crear programas enfocados a prevenir Alzheimer enfocado a la presencia de resistencia a la insulina y de esta manera disminuir los costos que las instituciones de salud gastan cada año en cada paciente.

El Alzheimer es un problema de salud pública, que, no ha tenido el enfoque de atención necesario tanto para su tratamiento como para su posible prevención, considerando la manera en que las cifras de prevalencia de esta condición están aumentando, se le debe de prestar absoluta atención a los factores modificables, causantes de esta condición, implementando tratamientos o programas para guiar a poblaciones en riesgo de desarrollar Alzheimer. Esta revisión sistemática pretende abrir muchos campos de estudio para la prevención de este trastorno ya no solo a nivel medicinal, sino también a nivel nutricional, haciendo hincapié en que un buen estado nutricional también tiene mucha influencia en enfermedades neurodegenerativas y no solo en condiciones crónico degenerativas o cardiovasculares.

En esta investigación solo se revisarán estudios, para esclarecer aún más la relación que hay entorno a las dos condiciones que se vienen abordando desde un principio, sin embargo, la revisión será exhaustiva, esperando que sirva para futuras investigaciones para desarrollar métodos o incluso instrumentos que aborden una intervención y tratamiento nutricional en Alzheimer.

Hoy en día esta relación no es muy conocida ni planteada entre los profesionales del área de la Salud, debido a que las investigaciones en torno a este tema aun no son las suficientes para una difusión masiva, siendo un tema que se empezó a abordar a principios de este siglo. Las investigaciones más recientes han sido publicadas en inglés, es decir, hay muy escasa información en español sobre el tema, la realización de esta revisión sistemática también tiene como objetivo ser una de las primeras investigaciones en español y de esta forma poder ser aplicada para futuras publicaciones que ya propongan una solución a esta problemática de salud.

### **1.3 Delimitaciones**

La presente revisión sistemática, se pretende concluir en un año, debido a que no se pondrá en práctica ningún instrumento, programa o intervención nutricional, este no tendrá alguna población presente como objeto de estudio, la población a utilizar puede describirse como indirecta, ya que se revisaran estudios y artículos en donde se haya trabajado en una

población con Alzheimer. Como ya se mencionó, el tema a tratar será mediante una revisión sistemática, enfocándose en la búsqueda y análisis de estudios científicos que comprueben una relación directa entre la resistencia a la insulina y el Alzheimer, posteriormente se explicará la relación y los procesos para que la presencia de resistencia a la insulina puedan desencadenar la enfermedad de Alzheimer, este tema de tesis se llevará a cabo de esta manera debido a los costos elevados que implicaría hacer pruebas bioquímicas en una población con Alzheimer, otra de las razones por las que se tomó la decisión de que el tema se abordará como una revisión sistemática, es por la dificultad de tener una población representativa, así como, la dificultad para trabajar con el tipo de población necesaria para el estudio y los impedimentos que se presentarían al proporcionar un consentimiento para trabajar con adultos mayores con Alzheimer.

#### **1.4 Limitaciones.**

La poca difusión que, hasta el día de hoy tiene el tema, debido a que es una investigación de años recientes, puede ser una limitante de gran impacto para su realización, como ya se mencionaba anteriormente, aun es un tema poco conocido, hablado y abordado entre profesionales de la salud, lo cual puede provocar que el tema sea tachado como erróneo y no viable, sin embargo, a pesar de que es un tema de investigación reciente, ya existen artículos sobre estudios, meta-análisis y revisiones sistemáticas, de la relación entre la resistencia a la insulina y el desarrollo de Alzheimer, por lo tanto, es posible que se compruebe que es un tema con sustentabilidad científica.

#### **2.1 Antecedentes de estudio**

Desde el año 2000 hasta la fecha se han investigado más enfermedades asociadas con la presencia de resistencia a la insulina, condición que ha sido planteada como un riesgo para desarrollar desordenes metabólicos, sin embargo, con el desarrollo de más investigaciones y estudios, sobre la excreción, regulación y funcionamiento de la insulina, se observó que tiene relación con enfermedades de otra índole, como lo son las enfermedades neurodegenerativas. Una de las condiciones neurodegenerativas con las que se relaciona la resistencia a la

insulina, es el desarrollo de Enfermedad de Alzheimer. Para comprobar esta condición se realizaron estudios con personas y animales en donde se investiga la relación que hay entre estas dos condiciones, obteniendo resultados positivos ante la problemática planteada, un aspecto que también da preámbulo a plantear que existe una relación entre estas dos condiciones es el aumento de evidencia epidemiológica, la cual refleja una prevalencia notable de personas con diabetes mellitus y resistencia a la insulina, que posteriormente desarrollan Enfermedad de Alzheimer; siendo esta situación una prueba irrefutable, de que estas dos condiciones patológicas van enlazadas. A continuación, se mencionan algunos estudios ya realizados que abordan la problemática ya planteada.

En 2018, Jurado, M. y colaboradores realizaron un estudio observacional y transversal, en la ciudad de Guayaquil, sobre el deterioro cognitivo en pacientes diabéticos de 55 a 65 años de edad, en el cual, se estudiaron 309 individuos en los que incluyeron 142 personas con diabetes con un promedio de evolución de la enfermedad de 10 años y 167 personas no diabética, de ambos sexos. De todos los individuos que acudieron para participar en la investigación se excluyeron aquellos que no cumplieran con el rango de edad determinado, aquellos que ya tuvieran diagnóstico de alguna enfermedad neurodegenerativa o que tuvieran antecedentes de esta misma, individuos con algún tipo de enfermedad psiquiátrica, enfermedad cardiovascular o con traumatismo craneoencefálico severo, así como aquellos individuos que presentaran problemas visuales, ya que esto impediría la aplicación de cuestionarios o test; también en este estudio se tomó en cuenta la escolaridad de los participantes, excluyendo aquellos participantes que tuvieran un nivel escolar menor a sexto de primaria; el estudio se comenzó con 361 personas que cumplían con el rango de edad, sin embargo, se excluyó un total de 52 individuos que no cumplían con las demás especificaciones que el estudio requería en un individuo quedando 309 participantes.

El estudio se dividió en tres fases o contactos la primera fue el registro de los participantes, la firma de su carta de consentimiento informado y la toma de sus datos biométricos, posteriormente la segunda fase consistió en la toma de análisis bioquímicos: hemograma completo, hemoglobina glucosilada, glucosa en ayunas, colesterol total, triglicéridos, niveles de sodio, potasio, calcio, también se tomaron niveles de urea, creatinina y una prueba tiroidea.

La última fase o contacto con los participantes, fue la aplicación de pruebas psicológicas: tareas de fluidez verbal, test de retención de dígitos, test de clave de números, prueba de velocidad de procesamiento, etc.

Los resultados obtenidos del estudio fueron significativos tomando como base la comparación del grupo que presentan diabetes y del grupo que no presenta diabetes. En el grupo con DM los resultados de los análisis bioquímicos salieron por encima de los resultados del grupo sin DM, haciendo énfasis en la glucemia, del grupo con DM se obtuvieron los siguientes datos: glicemia en ayunas promedio 175.68 mg/dl, hemoglobina glicosilada (HbA1C) promedio 8.83%; datos superiores a los del grupo sin DM: glicemia en ayunas promedio 94.67 mg/dl, hemoglobina glicosilada (HbA1C) promedio 5.61%; en cuanto a las pruebas psicológicas el grupo con DM, mostró en los resultados un desempeño inferior en aspectos cognitivos, procesamiento de información y de memoria. (Jurado, Santibáñez, Palacios, Moreno, Peñaherrera, Duarte, Gamboa, Cevallos, Regato, Palacios & Tamariz, 2018).

Otro estudio realizado en el año 2014 en Taiwán por Chin-Chou y colaboradores, sobre la relación de resistencia a la insulina y desarrollo de Alzheimer se recopilaron datos del programa del Seguro Nacional de Salud de Taiwán de 1,000,000 de habitantes que estaban registrados en la plataforma de este programa. Se seleccionaron a aquellos pacientes que hayan sido diagnosticados con Diabetes Mellitus a partir del año 1997, teniendo en cuenta las siguientes variables y factores de riesgo: edad, sexo, presencia de hipertensión, hiperlipidemia e historial previo de accidente cerebrovascular. Otro aspecto que se tomó en cuenta fue la medicación de los pacientes con DM, tomando en cuenta los siguientes medicamentos: metformina, sulfonilureas, tiazolidinedionas, bloqueadores de  $\alpha$ -glucosidas, secretor de insulina no sulfonilurea e insulina; estos medicamentos fueron identificados y clasificados por el Código Nacional de Taiwán de Medicamentos y el Código Anatómico Terapéutico Químico; para el diagnóstico de Alzheimer se utilizaron los siguientes aspectos: Historial clínico, examen físico, análisis de laboratorio y un mini test del estado mental (criterios internacionalmente aceptados por National Institute of Neurological and Communicative Disorders and Stroke-Alzheimer's Disease and Related Disorders Association).



En el estudio se tomaron en cuenta dos grupos, uno sin diagnóstico de DM, con 71,311 sujetos; y otro con diagnóstico reciente de DM, con 71,433 sujetos, teniendo como resultado un mayor porcentaje, de presencia de factores de riesgo en los sujetos con diabetes frente al grupo de sujetos que no presentaban diabetes. Para obtener los resultados esperados, se realizó un seguimiento de 11 años, en donde se pudo concluir que el uso de algunos agentes hipoglucemiantes, como lo son: la terapia de combinación con secretor de insulina no sulfonilurea y terapia combinada con insulina; aumentaron el riesgo de desarrollar Alzheimer en los sujetos del estudio, mientras que la monoterapia con sulfonilureas se asoció con un menor riesgo de desarrollar EA; en cuanto a la problemática principal, 346 de los pacientes diabéticos fueron diagnosticados con EA, y 266 sujetos no diabéticos (0.37%) fueron diagnosticados con EA. Concluyendo con que el riesgo de desarrollar Alzheimer aumentó significativamente en pacientes que tienen mayor tiempo con diagnóstico de Diabetes Mellitus. (Chin, Chia, Hsin, Liang, Chun, Chien, Chia, Po, Tzeng, Shing, Jaw & Wan, 2014)

Se han reportado más estudio hechos en donde se involucra una dieta alta en grasas como factor para el mal señalamiento de la insulina a nivel cerebral, se menciona a continuación la investigación realizada.

En el año 2015 Camins, A. y un grupo de investigadores de España, Ecuador, México y Estados Unidos, realizaron un estudio, con una duración de 6 meses, sobre la desregulación de la señalización de la insulina del hipocampo a consecuencia de una dieta alta en grasas y las deficiencias de homeostasis mitocondrial, factores que contribuye al desarrollo de Alzheimer; esta investigación se realizó con modelos de ratones C57 / B16 Wild-type (WT) y APP<sup>swe</sup> / PS1<sup>dE9</sup> (APP / PS1), nombre que se le da a los ratones con Enfermedad de Alzheimer familiar, este tipo de ratones tiene la característica de secretar cantidades elevadas de péptido a-beta amiloide humano. A este grupo de ratones se le alimento, durante 5 meses con una dieta alta en grasas, justo después del destete; esta dieta alta en grasa consistía en: 25% de grasa (45 kcal), principalmente de aceite coco hidrogenado, 21% de proteína (16 kcal) y 49% de carbohidratos (39 kcal), registrando su peso corporal semanalmente. Al grupo de ratones se les tomo niveles totales de colesterol y triglicéridos en sangre, así como, pruebas de intolerancia a la glucosa intraperitoneal y de intolerancia a la insulina en ayunas. Para la

medición de déficit de memoria, los modelos de ratones fueron sometidos a una prueba de reconocimiento de objetos nuevos, poniendo un objeto A y B, cada objeto fue desinfectado previo al acercamiento de cada ratón con el objetivo de evitar el reconocimiento por olfato.

Como consecuencia de todos estos parámetros implementados en los modelos de ratones, los modelos desarrollaron obesidad y síndrome metabólico, este último tuvo un gran impacto en la regulación de la insulina cerebral y la función mitocondrial, registrándose datos de hiperinsulinemia en ayunas. Se observaron cambios patológicos en la señalización de insulina proximal y distal en los cerebros de los roedores y también una expresión menor del metabolismo de fosforilación oxidativa, causando daños en la función mitocondrial, las cuales, tienen un papel importante en la formación y retención de la memoria, en ratones tratados con una dieta alta en grasas, lo cual se expresa en un desarrollo de Alzheimer a temprana edad. Sin embargo, no se encontró asociación entre el tratamiento con una dieta alta en grasas con el desarrollo o aparición de placas de péptidos a-beta amiloide. (Pedrov, Pedrós, Artiach, Sureda, Barroso, Pallás, Casadesús, Beas, Carro, Ferrer, Vazquez, Folch & Camins, 2015).

En el año 2017 en la ciudad de Baltimore, Thambisetty, M. y col., realizaron un estudio sobre la presencia de una desregulación en la glucosa cerebral en personas con Alzheimer; para esta investigación se trabajó con cohorte de autopsias para la medición de glucosa a nivel cerebral, los sujetos a participar en esta investigación fueron obtenidos del Estudio Longitudinal sobre el Envejecimiento. Este estudio fue de carácter retrospectivo, en el cual, se tomaron en cuenta participantes que tuvieran entre 60 y 80 años, y aquellos que hayan obtenido una puntuación de 0.5 en la prueba de concentración de memoria; todos los participantes fueron sometidos a pruebas biomédicas (medición de glucosa en plasma en ayunas), y exámenes o pruebas neuropsicológicas de la siguiente manera: cada 4 años a los participantes de 60 años, cada 2 años a los participantes mayores de 60 hasta los 79 años y a los participantes mayores de 80 años se les evaluó anualmente.

Durante la autopsia se encontró evidencia patológica de Alzheimer en la parte cerebral de los sujetos, caracterizada por presencia de placas neuríticas y ovillos neurofibrilares; posteriormente se tomaron muestra de concentración de glucosa en el cerebro, también se

cuantificaron metabolitos de aminoácidos glucolíticos en el tejido cerebral (serina, glicina y alanina) ya que son derivados biosintéticos de metabolitos intermediarios de la glucólisis; en las autopsias también se cuantificaron los niveles de proteínas transportadoras de glucosa en el tejido cerebral: GLUT 3 y GLUT 1 (principal transportador de glucosa en astrocitos y dentro de las células endoteliales vasculares de la barrera hematoencefálica), por último, se comparó los niveles de glucosa en sangre, que fueron tomados durante las visitas antes de la muerte de los sujetos y los niveles de glucosa del tejido cerebral post mortem.

Se observaron grandes relaciones en la alteración de la regulación de glucosa con la patología de la enfermedad de Alzheimer: los niveles altos de glucosa en ayunas se asociaron con un incremento en la concentración de glucosa del tejido cerebral, no hubo presencia de cambios significativos en la expresión de GLUT 1 en el tejido encefálico, sin embargo, se observaron niveles significativamente bajos de los transportadores de glucosa GLUT 3, en cuanto a los metabolitos de aminoácidos glucolíticos se observó una disminución en su actividad a nivel cerebral, por último, el conjunto de estas alteraciones se vio reflejada en un aumento de formación de placas neuríticas y ovillos neurofibrilares, condiciones asociadas a la fisiopatología de la Enfermedad de Alzheimer. (An, Varma, Varma, Casanova, Dammer, Pletnikova, Chia, Egan, Ferrucci, Troncoso, Levey, Lah, Seyfried, Legido, O'Brien & Thambisetty, 2017)

Un estudio realizado en el año 2015 por Moran, C., y col en la ciudad de Melbourne, habla sobre la influencia que tiene la Diabetes Mellitus tipo 2 sobre el desarrollo de Alzheimer, por sobreexpresión de beta- amiloide y o de TAU en el cerebro. Los datos utilizados para este estudio, fueron recuperados de la base de datos de la Iniciativa de Neuroimagen de la Enfermedad de Alzheimer (ADNI); de esta base se obtuvieron los datos de 800 personas, con un rango de edad de 55 a 90 años, este grupo fue dividido en subgrupos, los cuales están conformados de la siguiente manera: 400 personas con deterioro cognitivo leve (DCL), 200 sujetos con probable demencia temprana de Alzheimer y 200 en controles normales (NC). Las personas se diagnosticaron de acuerdo a criterios de National Institute of Neurologic and Communicative Disorders and Stroke / Alzheimer's Disease and Related Disorders Association y en la Clasificación Clínica de Demencia. Antes de iniciar el estudio, algunos participantes fueron retirados del estudio si presentaban un alto riesgo de enfermedad

cerebrovascular, ya que, esta condición también refleja un desarrollo de deterioro cognitivo, también fueron excluidos aquellos participantes que presentaban algún otro tipo de trastorno neurológico, como: depresión activa, antecedentes de enfermedad psiquiátrica, dependencia de alcohol o algún otro tipo de sustancias psicoactivas durante los dos últimos meses y aquellos sujetos que no pasaban los 6 años de estudios escolares.

Para realizar el estudio se tomaron en cuenta parámetros clínicos, bioquímicos y genéticos, como: historial médico, niveles de glucosa en sangre en ayunas, diagnóstico cognitivo basal, el genotipo *APO ε4* y el uso de medicamentos; estos parámetros fueron descargados de la base de datos de ADNI; el diagnóstico cognitivo basal fue tomado como referencia para agrupar a los participantes, para el diagnóstico de sujetos diabéticos se tomó como referencia la presencia de glucosa en ayunas  $\geq 7.0$  mmol / L ( de acuerdo con la Asociación Americana de Diabetes) y por último se consideró *APO ε4* positivos a aquellos sujetos que presentaran al menos un alelo *APO ε4*.

A los sujetos de estudio también se les tomó resonancia magnética y una submuestra de 102 personas se sometió a la toma de imágenes de amiloide cerebral y mediciones de proteína TAU; también se les aplicó una prueba de grosor cortical, volumen del hipocampo, volumen presente de sustancia blanca y la presencia de infartos, mediante resonancia magnética. Para el análisis de datos se aplicó pruebas de t de student y  $\chi^2$  para comparar las variables clínicas, bioquímicas y cognitivas entre los grupos con DM2 y sin DM2.

Como resultados se obtuvo que los sujetos con DM2 eran en su mayoría hombres, tenían un nivel mayor de glucosa en ayunas y un mayor índice de masa corporal en comparación con el grupo sin DM2. En la cuestión cognitiva los resultados del grupo con DM2, fueron los siguientes: 38 de 228 (17%) en controles normales, 59 de 397 (15%) con deterioro cognitivo leve y 27 de 191 (14%) con demencia AD. El grosor cortical también tuvo cambios entre los dos grupos, en el grupo con DM2 el grosor era significativamente menor comparado con el grosor obtenido de grupo control; la presencia de Diabetes mellitus tipo 2, también se asoció con un volumen menor del hipocampo, en especial en aquellas personas con deterioro cognitivo leve; en el grupo con DM2 también se percibió una mayor fosforilación de proteínas TAU en comparación con el grupo control, por lo tanto, se demostró que la fosforilación de

TAU, desarrollada en sujetos con DM2 puede desencadenar neurodegeneración. (Moran, Beare, Phan, Bruce, Callisaya & Srikanth, 2015)

Oddo, S. y colaboradores realizaron un estudio sobre la desregularización de la insulina central, resistencia periférica a la insulina, la sensibilidad de la insulina en el sistema nervioso central y la homeostasis energética en dos modelos de ratones; este estudio fue llevado a cabo en el año 2017, en Estados Unidos. Para esta investigación se trabajó con dos modelos de ratones: un grupo de ratones Tg2576, que surgieron del apareamiento de machos Tg2576 heterocigotos y con hembras C57Bl6 / SJL (F1) y ratones 3xTg-AD, para el grupo control se incluyeron ratones de tipo salvaje (WT) de la misma edad, por cuestiones de desarrollo y de problemas neuropatológicos que presentaban los ratones machos, solo se utilizaron ratones hembras 3xTg-AD para el desarrollo de esta investigación. A los modelos de animales se les tomo una prueba de tolerancia a la glucosa, los ratones ayunaron toda la noche (16 hrs), a la mañana siguiente se pesaron y posteriormente se cortaron todas las colas de los modelos animales para medir los niveles de glucosa en sangre en ayunas.

También se tomaron muestras de la corteza y del hipocampo cuando los modelos de animales tenían 5 meses de edad, las pruebas se centraron más en el hipocampo ya que la degradación de placas beta-amiloide no es evidente a los 5 meses de edad, sino hasta los 9 meses, sin embargo, los ratones muestran déficit de memoria y aprendizaje espacial dependientes del hipocampo a la edad de 5 meses

Los resultados de este estudio, demostraron que el inicio de resistencia periférica a la insulina va a depender de la edad que tenga los ratones; la prueba de tolerancia a la glucosa que se realizó cuando los ratones tenían entre 10 y 16 meses, sirvió para comprobar que en ambas edades los ratones ya mostraban problemas de memoria y de capacidad cognitiva a consecuencia de la resistencia periférica a la insulina, por otra parte, se observó que mientras más edad posean los ratones (16 meses) los niveles de glucosa van a tener una variación más significativa entre el grupo control y el grupo en estudio; los ratones 3xTg-AD tenían los niveles más elevados ( 5.578 mg / dL), mientras que los ratones WT (grupo control) se encontraban en niveles inferiores (3.38 mg / dL). Otro aspecto que se trató en los resultados del estudio fue el aumento de peso de los ratones 3xTg-AD, en comparación con los ratones

control, sugiriendo que el peso puede ser un factor de riesgo para desarrollar resistencia periférica a la insulina, se comprobó que los ratones 3xTg-AD, también desarrollan resistencia central a la insulina, debido a una desregulación. (Velazquez, Tran, Ishimwe, Denner, Dave, Oddo & Dineley, 2017)

En los últimos años también se han hecho estudios sobre las posibles alternativas de tratamiento para personas con Alzheimer, una de las posibilidades es el tratamiento con medicamentos para Diabetes Mellitus, lo que vincula aún más la presencia de resistencia a la insulina con el desarrollo de Alzheimer, un ejemplo es el siguiente estudio.

Nabil, A. y col., de la ciudad de Cairo, Egipto, realizaron un estudio, en el año 2018, sobre el papel de la simvastatina y la insulina en la protección de la memoria en un modelo de rata con diabetes mellitus y demencia. Para este estudio se utilizaron modelos de ratas hembras y adultas con un peso de 200 a 230 gramos, las ratas se dividieron en dos grupos, el grupo número 1 estaba conformado por 40 ratas control o normoglucémicas, el cual estaba dividido en subgrupos con 10 ratas cada uno: el primer subgrupo estaba conformado por ratas sin ningún padecimiento ni tratamiento, el segundo subgrupo estaba formado por ratas normales pero una dosis de 0.5 ml de citrato de sodio, en el tercer subgrupo se tomaron ratas tratadas con simvastatina a una dosis de 10 mg/ kg /día y otro grupo tratado con una dosis de 20 mg / kg / día. El grupo 2 estaba conformado por 60 ratas con Diabetes Mellitus, en este grupo la diabetes fue inducida mediante una inyección peritoneal de estreptozotocina (STZ), 48 horas después de la inyección de STZ, las ratas con un nivel de glucosa en sangre mayor a 250 mg / dl se consideraron diabéticas; este grupo también fue conformado por subgrupos de 10 ratas cada uno, dividido de la siguiente manera: un grupo diabético no tratado, ratas con DM tratadas con insulina mixtarina vía subcutánea, ratas con DM con administración de simvastatina, vía oral, a una dosis de 10 y 20 mg/ kg /día y modelos de ratas tratadas con insulina y simvastatina con una dosis igual al anterior grupo mencionado.

En este estudio se midieron los niveles séricos de glucosa, insulina y colesterol, así como los niveles de insulina en el hipocampo, la presencia de beta-amiloide y presencia de estrés oxidativo. Posteriormente para evaluar la memoria a largo plazo de los modelos animales, cada rata fue sometida a una prueba de comportamiento, llamada Morris Water Maze test, la

cual consistía en colocar a cada rata en una pequeña piscina se les 120 segundos para que cada una pudiera ubicar una plataforma que se encontraba en la piscina, cuando cada rata encontraba la plataforma, se les dejaba permanecer en ella durante 20 segundos; este procedimiento se repitió durante 4 días, en el día 5 se hizo el mismo procedimiento pero se retiró la plataforma de la piscina, por lo que solamente se les permitió a las ratas explorar toda la piscina durante 120 segundos. Como resultado de esta prueba se interpretó como un mayor nivel de retención de memoria, el tiempo que cada rata tardó en ubicar nuevamente la plataforma, posteriormente se sometió a las ratas a una prueba de laberinto de 3 brazos, esta prueba se utilizó para estimar la memoria a corto plazo de los modelos de animales.

Después de realizar las pruebas mencionadas anteriormente, los resultados del estudio reflejaron que las ratas con Diabetes poseen una memoria significativamente deteriorada, la cual se reflejó en un menor rendimiento en las pruebas de memoria a las que fueron sometidas las ratas. En cuanto a los medicamentos suministrados los resultados fueron los siguientes: el tratamiento con insulina sola o en combinación con simvastatina a una dosis de 10 a 20 mg / kg ayudo a la disminución de tiempo en el que los modelos animales tardaron en volver a encontrar la plataforma en la piscina, es decir, tuvo gran impacto en el mejoramiento de la memoria a corto plazo, sin embargo, el tratamiento con simvastatina sola no mostro mejora para los déficits de memoria a corto plazo que fueron inducidos en las ratas. (Fawzy, Wadie, Nabil & Ishak, 2018).

Otro estudio realizado sobre el papel de los antidiabéticos como posible tratamiento de la Enfermedad de Alzheimer, fue hecho en el año 2017, en Shanxi, China por Shi, L. y colaboradores; este estudio se basó en dos antidiabéticos el péptido 1 similar al glucagón incretinas (GLP-1) y el polipéptido insulínotropico dependiente de glucosa (GIP); para esta investigación se trabajó con ratas macho de 210 a 230 gr del Centro de animales de la Universidad de Medicina de Shanxi, a las ratas se les alimento e hidrato a libre demanda, el grupo de ratas se dividió según el medicamento o sustancia administrada en 4 grupos: el primero fue el grupo control a cada rata que conformaba este grupo se les inyectó líquido cefalorraquídeo artificial e inyección salina intraperitoneal (IP), al segundo grupo de ratas estaba tratado con GLP-1/ GIP y se les administro una inyección antagonista doble

intraperitoneal, al tercer grupo de ratas se le administro una inyección inducida por estreptozotocina (STZ) y una inyección salina intraperitoneal, por último el cuarto grupo estaba conformado por ratas tratadas con GLP-1/ GIP y se les administro una inyección inducida de STZ.

Posteriormente se registró el comportamiento de alternancia espontánea con una prueba de laberinto en Y, observando la capacidad de retención de memoria espacial de las ratas dentro del laberinto, para realizar esta prueba cada rata se colocó en el extremo de un brazo y se le permitió moverse a través de todo el laberinto durante 8 minutos, el laberinto se limpió con una solución de etanol, después de la entrada y salida de cada rata, con el objetivo de que las ratas no se guiaran por el olor de la rata que anteriormente había pasado por el laberinto. La retención de memoria espacial se identificó como las entradas sucesivas en los tres brazos en ocasiones consecutivas. Posteriormente las ratas fueron sometidas a otro tipo de prueba llamado Morris water maze test, esta prueba fue aplicada para evaluar el aprendizaje espacial y de memoria; este test consiste en colocar a cada rata en una pequeña piscina durante 120 segundos, con el objetivo de que cada rata logre localizar la plataforma transparente que se encuentra dentro de la piscina, este procedimiento se repitió durante 5 días y al día 6 la plataforma fue retirada de la piscina para posteriormente evaluar capacidad atlética, la velocidad de natación y la capacidad que tiene cada rata de llegar al punto donde antes se encontraba la plataforma.

El tratamiento con péptido 1 similar al glucagón incretinas (GLP-1) y el polipéptido insulínico dependiente de glucosa (GIP) administrado a los modelos de ratas inducidos por STZ, mostro una mejoría en la retención de memoria y en la capacidad de aprendizaje, mientras que el deterioro en la memoria se vio intensificado en los modelos de ratas que solo fueron administrados con inyecciones de STZ. En el test Morris water maze, el grupo de ratas tratadas con péptido 1 similar al glucagón incretinas (GLP-1) y el polipéptido insulínico dependiente de glucosa (GIP), mejoro su tiempo de latencia de escape y se disminuyó el tiempo de búsqueda de la plataforma en los días 4 y 5, mientras que en el grupo control (solo con inyección inducida por estreptozotocina) no mostro mejoría durante toda la prueba en el tiempo de latencia y de ubicación de la plataforma. Se demostró que el tratamiento por administración de GLP-1/ GIP revirtió la fosforilación de TAU en comparación con el grupo



control que no fue medicado con estos antidiabéticos. Por último, se mostró una mejora en la sensibilización de insulina a nivel de cerebral con la administración de GLP-1/ GIP, demostrando que la reactivación de las vías de señalización de insulina puede ser un mecanismo clave que prevenir la progresión de la Enfermedad de Alzheimer. (Shi, Zhang, Li & Hölscher, 2017)

El estudio más reciente en torno a la resistencia a la insulina y el desarrollo de Alzheimer, es el realizado por De la Monte, S., y colaboradores en el año 2019: “Altered expression of insulin-degrading enzyme and regulator of calcineurin in the rat intracerebral streptozotocin model and human apolipoprotein E-ε4-associated Alzheimer’s disease”. Para realizar este estudio se utilizaron dos tipos de poblaciones; se tomó un grupo de ratas, tanto hembras como machos, de 8 semanas de edad, a este grupo de modelos animales se les administro una dosis de 0,9 mg / kg de estreptozotocina (STZ), inyección que causara el desarrollo de diabetes en los modelos animales, posteriormente los modelos de ratas fueron sacrificados para obtener tejido cerebral. También se trabajó con sujetos postmortem, de los cuales se extrajo tejido del lóbulo frontal, se obtuvieron 72 muestras de tejido cerebral de hombres y mujeres; el grupo de modelos humanos se agrupo según la etapa de Enfermedad de Alzheimer en la que se encontraban: envejecimiento normal, Alzheimer moderado y Alzheimer severo o avanzado. En las muestras de tejido cerebral humano fueron identificados genes ApoE. Se extrajeron muestras de ADN de tejido fresco de lóbulo temporal con el objetivo de detectar en el tejido cerebral dos moléculas implicadas en la regulación de insulina: la enzima degradadora de insulina (IDE) y el regulador de calcineurina 1 (RCAN1), posteriormente se midió inmunorreactividad a nivel cerebral ante IDE y RCAN.

Como resultados, se obtuvo que la inducción de diabetes en los modelos de ratas y la presencia de Alzheimer en los sujetos, que fueron tomados para esta investigación, afectaba la síntesis de la enzima degradadora de insulina y del regulador de calcineurina, moléculas implicadas en la regulación de la insulina; también se demostró que la disminución de la expresión de estas dos moléculas relacionadas con la insulina da como resultado un aumento de la resistencia a la insulina agravando la presencia de Alzheimer. (Delikkaya, Moriel, Tong, Gallucci & de la Monte, 2019)

La mayoría de los estudios realizados sobre la problemática a tratar, se llevaron a cabo en colaboración con autores extranjeros y con poblaciones extranjeras, sin embargo, hay en existencia un estudio realizado en el país sobre la resistencia a la insulina y su relación con la Enfermedad de Alzheimer, tal estudio se explica a continuación.

El presente estudio fue realizado en México, en el año 2015 por Gutiérrez, H., y colaboradores, el objetivo de este estudio es determinar la relación entre el alelo C de la enzima degradadora de insulina y la presencia de Alzheimer en pacientes con Diabetes Mellitus 2; se llevó a cabo un estudio de casos y controles, en donde, se reunieron a 100 participantes diabéticos de 65 años o más de edad, de una clínica geriátrica perteneciente a un hospital del noreste de México; los participantes geriátricos fueron emparejados según su edad y género. Fueron excluidos aquellos participantes que presentarían una escala 19 en depresión geriátrica, hipotiroidismo o hipertiroidismo no controlado, estado de confusión agudo, enfermedad hepática, anemia y aquellos que tuvieran antecedentes de infarto o tumor, también fueron excluidos los sujetos que tuvieran administración de antiepilépticos y antipsicóticos.

A los sujetos que formaron parte del estudio se les aplicó un mini examen del estado mental (MMSE), la puntuación obtenida por cada participante en este test fue la premisa para dividir al grupo total en dos grupos: un grupo control, conformado por los sujetos que obtuvieron una puntuación normal (MMSE 25) y otro grupo con deterioro cognitivo, conformado por sujetos que obtuvieron una puntuación MMSE <25 y diagnosticados de acuerdo a los criterios de DSM IV. Las variables tomadas en cuenta para la investigación fueron: edad, sexo, años de escolaridad, antecedentes de tabaquismo, antecedentes familiares de demencia, antecedentes de hipertensión, años con diagnóstico de diabetes mellitus, glucosa capilar, colesterol total, HDL, LDL, niveles de triglicéridos y puntuación MMSE; para la obtención de los aspectos bioquímicos se tomaron muestras de sangre a todos los participantes, la primera gota de sangre se usó para determinar la glucemia en ayunas; la sangre obtenida de los sujetos también fue utilizada para obtener el genotipado. Al final del estudio, tres sujetos, del grupo control fueron excluidos debido a una mala toma de sanguínea para el genotipado.

Las variables que se tomaron en cuenta para el estudio (edad, género, años de educación, tabaquismo, duración de DM, hipertensión arterial e historia familiar de demencia) fueron homogéneas en su distribución ( $p > 0.05$ ), los parámetros bioquímicos (colesterol, triglicéridos y glucemia en ayunas) resultaron similares ( $p > 0.05$ ), sin embargo, la evaluación cognitiva y funcional sí tuvo variaciones respecto al grupo de estudio y el grupo control ( $p < 0.001$ ). La prueba de genes que se realizó tuvo como resultado que solo se encontró una muestra de APOE4 en el grupo de control y ninguna en el grupo de casos, la prevalencia del alelo C de IDE fue del 98% en el grupo de casos.

El estudio mostró que la población mexicana con DM2 tiende más que otras poblaciones, a presentar alteraciones en el alelo C (responsable de la expresión de la enzima degradadora de insulina), también se observó que IDE es responsable, hasta en un 80%, de la degradación de beta-amiloide, proceso que desencadena la patología de Alzheimer; por otra parte, se observó que los niveles de insulina son 2.8 veces mayor en pacientes IDE negativos. (Gutiérrez, Díaz De León, Palacios, Cedillo, Camacho, Reyes, Medina & Blandón, 2013)

## **2.2 Marco conceptual**

### **2.2.1 Generalidades de la insulina**

#### **2.2.1.1 Insulina**

La insulina es una hormona formada por 51 aminoácidos, presenta dos cadenas peptídicas: la A, formada por 21 aa y la B formada por 30 aa. Estas dos cadenas peptídicas están unidas por un enlace disulfuro. Tiene una vida media de 3 – 5 minutos después de su liberación, se degrada por efecto de la enzima insulinaasa principalmente en el hígado y en menor porcentaje en los riñones y en músculo; en adultos sanos se secretan de 40 a 50 U/ día. Su concentración plasmática aumenta después de 8 o 10 minutos de la ingesta de alimentos y alcanza su pico

máximo en sangre periférica después de 30 a 45 minutos. (Flores, Cabeza de Flores & Calarco, 2005)

La función principal de la insulina es el transporte de glucosa hacia todos los tejidos del organismo, así como la captación inmediata, el almacenamiento y el aprovechamiento de la glucosa por todos los tejidos del organismo, especialmente en el músculo, tejido adiposo e hígado, órgano en donde la insulina facilita el depósito inmediato de glucógeno a partir de la glucosa obtenida de la ingesta de alimentos, es decir, evita el descenso de la glucemia. La insulina también presenta efectos relevantes en el metabolismo de las proteínas, los cuales son: 1) estimula el transporte de aminoácidos al interior de las células, 2) aumenta la traducción de ARN, 3) Acelera la transcripción de ciertas secuencias genéticas de ADN de los núcleos celulares, causando la formación de una mayor cantidad de ARN, lo que va a aumentar la síntesis de proteínas, 4) inhibe el catabolismo de las proteínas y 5) dentro del hígado la insulina reduce el ritmo de la gluconeogénesis. (Guyton & Hall, 2006)

#### **2.2.1.2 Síntesis de la insulina**

La síntesis de esta hormona tiene lugar en el páncreas, glándula con acción exocrina y endocrina. El páncreas endocrino está compuesto por nidos de células, llamados islotes de Langerhans, los cuales a su vez están compuestos por dos tipos de células, las cuales se mencionan a continuación: 1) células beta, que representan el 90% de la estructura de los islotes de Langerhans, estas células son las encargadas de la síntesis y secreción de insulina 2) las células alfa, las cuales están encargadas de la secreción de glucagón. (Guilhaume, Perlemuter, Le Bert & Berthe, 1979)

La insulina proviene de dos hormonas precursoras: la preproinsulina, la cual se sintetiza en los ribosomas para posteriormente entrar al retículo endoplásmico de las células B, aquí las enzimas microsómicas actúan sobre ella para formar la proinsulina (segunda hormona precursora de la insulina), este precursor está formado por dos cadenas A y B unidas por un péptido C, cuando la proinsulina es trasladada al aparato de Golgi se introduce en vesículas secretoras, donde la proinsulina es dividida en dos, teniendo como productos finales la insulina y un fragmento de péptido C, posteriormente es liberada al torrente sanguíneo. (Barsh, Bauer, Bloch, Burman, Chesnutt, Davoren, Else, Fode, Funk, Gelber, Hammer, Heung, Ix, Johnston, Khalili, Kishiyama, Kusumoto, Kwok, Levine, Lomen, McCalmont,

McPhee, Meier, Mills, Mitrovic, Moasser, Ohl, Perlman, Prendergast, Rosen, Sellmeyer, Shoback, Sonksen, Sonnenday, Stappenbeck, Taylor, Wang, 2014)

### **2.2.1.3 Secreción de la insulina**

La secreción de la insulina está controlada por el incremento de la glucemia, la glucosa actúa como estimulante primario para la liberación de esta hormona; la entrada de la glucosa a las células beta, para la liberación de insulina, es mediada por uno o más transportadores de glucosa, llamados GLUTS, posteriormente la enzima glucocinasa va a ser la encargada de activar el primer paso del metabolismo de la glucosa: fosforilación de glucosa para formar glucosa 6-fosfato, la cual sufre una oxidación, ocasionando la producción de ATP, esta producción de ATP es captada por los receptores de los canales de  $K^+$  dependientes de ATP (KATP) en la membrana de las células beta, esto ocasiona un cierre total de este canal, originando una despolarización de la célula permitiendo la entrada de  $Ca^{2+}$ , como consecuencia de la entrada de  $Ca^{2+}$  a la célula, se desencadena exocitosis de gránulos que contienen insulina. (Barsh y col. 2014)

Existen otros factores que también estimulan la liberación de insulina en el organismo, como los aminoácidos ingeridos en los alimentos ya que aumentan el estímulo secretor de insulina de la glucosa. Esta estimulación por parte de los aminoácidos favorece el transporte de los aminoácidos a las células de los tejidos, así como, la síntesis de proteínas al interior de la célula. Las hormonas presentes en el tracto gastrointestinal también tienen un papel importante en la secreción de insulina, como lo son: la gastrina, la secretina, leucocinina y el péptido inhibitor gástrico, estas actúan de forma similar a los aminoácidos incrementando la sensibilidad a la respuesta insulínica a un aumento de la glucemia aumentando el ritmo de secreción de insulina a la par de una elevación de la glucosa en el torrente sanguíneo. (Guyton & Hall, 2006)

En los últimos años se ha observado que la secreción de la insulina tiene una importante señalización a nivel cerebral, esta situación se explica más adelante.

### **2.2.1.4 Fisiología de insulina en el organismo**

La insulina participa en la homeostasis energética del organismo, teniendo efectos relevantes sobre el metabolismo de hidratos de carbono, lípidos y proteínas, favoreciendo su utilización,

síntesis, almacenamiento o inhibiendo su degradación. Actuando en tres tejidos diana: hígado, músculo y tejido adiposo. (Barsh y col. 2014)

#### **2.2.1.4.1 Mecanismos de acción y efectos celulares resultantes de la insulina**

El mecanismo de acción para que la insulina inicie sus efectos en el organismo, es la unión de la insulina a una proteína receptora presente en la membrana de las células blanco. Esta proteína receptora o receptor de insulina está conformado por cuatro subunidades; dos subunidades alfa (situadas fuera de la membrana celular) y dos subunidades beta (que atraviesan la membrana y están en contacto con el citoplasma), enlazadas por puentes disulfuro. La insulina se une a las subunidades alfa, pasan por las subunidades beta y se introducen en la célula lo que provoca una autofosforilación de las subunidades beta; proceso que activa una tirosina cinasa, lo cual va a desencadenar una cadena de fosforilación celular, la cual va a aumentar o reducir la actividad de diversas enzimas, entre ellos un grupo llamado sustratos del receptor de insulina (IRS), existen varios tipos de estos dependiendo del tejido donde se expresen, este proceso desencadena los efectos de la insulina en el organismo: (Guyton & Hall, 2006)

- Inmediatamente después de la unión de la insulina a sus receptores, se produce un incremento en la captación, de hasta un 80%, en las células principalmente en tejido muscular y tejido adiposo, lo que tiene como consecuencia un transporte apropiado de glucosa a las células, donde se fosforila y sirve de sustrato para las rutas metabólicas de los hidratos de carbono.
- Se incrementa, al interior de la célula el transporte de aminoácidos, iones potasio y fosfato, gracias a que la membrana celular se hace más permeable a estas.
- Se presentan cambios en la velocidad de traducción de los ARN mensajeros dentro de los ribosomas para dar lugar a nuevas proteínas e incluso a variaciones de las velocidades de transcripción del ADN del núcleo celular. (Guyton & Hall, 2006)

La tabla 1 muestra de forma resumida los procesos fisiológicos de los diferentes macronutrientes (hidratos de carbono, proteínas y lípidos) en el organismo y metabolismo.

#### **Tabla 1. Efectos metabólicos de la insulina**

<b>Efecto de la insulina sobre el metabolismo de los hidratos de carbono</b>
Favorece la captación y el metabolismo muscular de la glucosa
Promueve la entrada, almacenamiento y utilización de la glucosa por el hígado
Participa en la conversión de exceso de glucosa en ácidos grasos
Inhibe la gluconeogénesis hepática
<b>Efecto de la insulina sobre el metabolismo de las lípidos</b>
Favorece la síntesis y el almacenamiento de lípidos
Deficiencia de insulina aumenta el uso de lípidos como sustrato energético
Una deficiencia de insulina también promueve al aumento de concentración de colesterol y fosfolípidos en el torrente sanguíneo.
<b>Efecto de la insulina sobre el metabolismo de las proteínas.</b>
Estimula el transporte de aminoácidos al interior de las células
Aumenta la traducción de ARN mensajero, la insulina activará el trabajo hecho por los ribosomas, donde se lleva a cabo la traducción y unión de los aminoácidos para dar lugar a la síntesis de nuevas proteínas
Acelera la transcripción de ciertas secuencias genéticas de ADN de los núcleos celulares, causando la formación de una mayor cantidad de ARN, lo que va a aumentar la síntesis de proteínas
Inhibe el catabolismo de las proteínas
Dentro del hígado la insulina reduce el ritmo de la gluconeogénesis.

Fuente (Guyton & Hall, 2006)

### **2.2.2 Insulina cerebral**

Hasta hace unos años se creía que la insulina tenía una señalización nula a nivel cerebral, incluso se afirmaba que las células encefálicas eran permeables a la glucosa, utilizándola sin el transporte de la insulina desde el páncreas hasta el tejido encefálico. (Guyton & Hall, 2006). Sin embargo, con la ayuda de nuevas investigaciones y estudios se ha podido observar una regulación de la glucosa en el sistema nervioso central y periférico que está dada por la insulina. La insulina a nivel cerebral modula la plasticidad sináptica, la cognición, promueve el crecimiento y la supervivencia neuronal, y últimamente se ha demostrado que también está

involucrada con el mecanismo patológico de la neurodegeneración. (Pardeshi, Bolshette, Gadhave, Ahire, Ahmed, Cassano, Gupta & Lahkar, 2017)

La señalización de la insulina a nivel cerebral se da gracias a la presencia de receptores de insulina en el tejido cerebral y periférico, estos receptores se expresan abundantemente en las neuronas teniendo una expresión mínima en las células gliales. (Pardeshi y col., 2017) La insulina que se expresa en el tejido cerebral es proveniente de la síntesis de esta hormona que se lleva a cabo en las células beta del páncreas atravesando la Barrera hematoencefálica (BHE) por medio de mecanismos mediados por los receptores de insulina que se expresan a nivel cerebral y de los cuales se hablará más adelante, estos receptores transportan a la insulina a través de la BHE por medio de transcitosis, otro factor relevante para la señalización de insulina en el sistema nervioso es la presencia del factor de crecimiento similar a la insulina (IGF), el cual también tiene un papel importante en la función cognitiva. Niures y Nitrini señalan que: “El transporte de insulina periférica a través del BHE y las consecuencias de la hiperinsulinemia periférica o hipoinsulinemia son significativamente importantes para la señalización de insulina cerebral” (2014).

#### **2.2.2.2 Receptor de insulina a nivel cerebral.**

La señalización de insulina en el tejido encefálico es posible gracias a la expresión del Receptor de Insulina (IR) en el sistema nervioso, al igual que el receptor de insulina que se encuentra en células de otros tejidos el IR que se encuentra en el sistema nervioso está formado por dos subunidades alfa extracelulares y dos subunidades beta que conecta hacia el citoplasma de la célula, las cuales poseen actividad tirosina quinasa intrínseca. (Jagua, Marín, Granados & Avila, 2008)

Se ha observado su expresión a nivel de bulbo olfatorio, hipotálamo, hipocampo, cerebelo, tejidos en donde la presencia de IR es más significativa, sin embargo, también puede llegar a expresarse en regiones como: glándula pituitaria plexo coroideo, núcleos talámicos, núcleos amigdalinos y corteza prefrontal. (Blázquez, Velázquez, Hurtado & Ruiz, 2014)

Se demostró que en las células cerebrales actúa una isoforma de receptor de insulina distinta a la isoforma que actúa en células del tejido adiposo, muscular y las del hígado. Según Blázquez et al. (2014)



El gen único del IR humano, ubicado en el cromosoma 19p13.2–19p13.3, tiene 22 exones (11 cada uno para codificar las subunidades  $\alpha$  y  $\beta$ ). Se generan dos isoformas de la proteína precursora mediante el empalme alternativo del +/- exón 11 (IR-B / IR-A, respectivamente) de una manera específica de tejido. Este exón codifica una pequeña secuencia de aminoácidos que se encuentra en el terminal C de la subunidad  $\alpha$  extracelular. En los seres humanos, IR-B (la isoforma más larga) es la isoforma más prominente en los tejidos clásicos sensibles a la insulina, músculo esquelético, tejido adiposo, y el hígado, en comparación con IR-A en el cerebro. (p.3)

Cuando la insulina se une a las subunidades alfa de los IR se activa la acción de la tirosina quinasa de la subunidad beta, mediante la estimulación de su propio receptor en la células neuronales y gliales. Posteriormente se da una fosforilación de la tirosina de sustratos celulares lo que da preámbulo a la activación del mecanismo de la traducción de la señal de la insulina y a varios sustratos del receptor de insulina (IRS). Después de la unión de la insulina a los IR, estos se interiorizan en la célula mediante un proceso de formación de vesículas, esta parte del proceso es un aspecto esencial para la señalización de la insulina a nivel cerebral. Existen dos tipos de sustratos de receptor de insulina IRS- 1 e IRS-2, estos van a mediar acciones de la insulina a nivel periférico y en el sistema nervioso, el IRS-2 es el sustrato que más se expresa a nivel cerebral actuando en el proceso de regulación del crecimiento cerebral y en la regulación de la glucosa. (Blázquez, Velázquez, Hurtado & Ruiz, 2014)

### **2.2.3.3 Fisiología de la insulina a nivel cerebral**

La insulina en el cerebro tiene un papel relevante en la supervivencia neuronal, la plasticidad sináptica, actúa también en algunos procesos del hipotálamo como el comportamiento de la alimentación, al igual que en el resto de los órganos y también regula el gasto energético y los niveles de glucosa en el cerebro, gracias a los transportadores de glucosa (GLUT). (Niures & Nitri, 2014)

Una vez que la insulina logra atravesar la BHE el mecanismo de acción de la insulina en el cerebro es parecido al que tiene en las demás células del organismo; la insulina se unirá y activará la subunidad beta de su receptor, después de que esta subunidad es activada se va a

autofosforilar, lo que la hace capaz de fosforilar a otras proteínas; lo que hará posible el transporte de glucosa al tejido encefálico

. En el cerebro existen dos tipos de neuronas sensibles o receptoras de glucosa llamadas: Excitadas por glucosa (GE) e Inhibidas por glucosa (GI), las cuales están involucradas en procesos de control de apetito, gasto energético y homeostasis de la glucosa, procesos que son secundarios a la captación de glucosa, los cuales se controlan a través de transportadores de glucosa (GLUT). (Blázquez, Velázquez, Hurtado & Ruiz, 2014)

El transportador que se encuentra en más abundancia en el tejido cerebral es el GLUT 1, teniendo una distribución generalizada en el cerebro este transportador se va a expresar en dos isoformas: 1) 45kD, expresada en astrocitos y la cual será resistente a los estados de hipoglucemia y también a los de hiperglucemia, y 2) 55kD, la cual está ubicada en las células endoteliales capilares, esta isoforma va a presentar una elevación ante la presencia de una hipoglucemia, sin embargo, se va a mantener sin cambios durante una hiperglucemia; las isoformas de GLUT 1 podrían ser sensibles a la regulación aguda de la insulina. El transportador de glucosa 3 (GLUT 3) también tiene una gran señalización en el tejido encefálico, siendo el principal transportador de glucosa en las neuronas del cerebelo, cuerpo estriado, la corteza y el hipocampo, sin embargo también se ha comprobado su presencia en células gliales y endoteliales del cerebro. Otro transportador de glucosa que también tiene señalización a nivel cerebral, pero en menor concentración que los anteriores ya mencionados es GLUT 2, este transportador se expresa en varios conjuntos neuronales, algunas neuronas del hipotálamo, como el núcleo paraventricular, el núcleo arqueado y la región lateral. Se creía que el GLUT 4 presentaba poca expresión en el sistema nervioso, sin embargo, se ha observado su presencia, al igual que GLUT 1 y 3, en la membrana plasmática y en el citoplasma de las células cerebrales, también se observó que su expresión en el cerebro se daba gracias a la presencia de insulina, la movilización de GLUT 4 a las membranas plasmáticas dio como resultado un aumento en la expresión de insulina en plasma. El transportador de glucosa 4 también demostró tener relación con neuronas hipotalámicas, en especial GE y GI, ya que su expresión también está presente en este tipo de neuronas; este comportamiento fisiológico que demostró GLUT 4 da a entender que esta región cerebral puede llegar a presentar una acción captadora de glucosa mediada por insulina. Sin embargo,

la expresión de GLUT 4 regulada por insulina, como se da en otros tejidos del organismo, aun es en su totalidad certera. (Blázquez, Velázquez, Hurtado & Ruiz, 2014)

El transportador de glucosa 8 (GLUT 8) también presenta señalización a nivel cerebral, en menor cantidad que GLUT 1 y GLUT 3, pero con un papel muy importante, ya que es el principal transportador de glucosa neuronal, tiene mayor expresión en la neuronas excitadoras e inhibidoras en el hipocampo, una de sus función específica o principal aún no está clara sin embargo al ser una isoforma sensible a la insulina, puede participar en el aumento de abastecimiento de insulina en condiciones de mayor demanda. (Blázquez, Velázquez, Hurtado & Ruiz, 2014). Se ha observado una posible función específica de GLUT 8 en el Sistema Nervioso, ya que, según Blázquez et al. (2014)

GLUT-8 está presente en el retículo endoplásmico rugoso y el citosol, se ha propuesto un nuevo papel para este transporte de glucosa. Por lo tanto, dado que los oligosacáridos liberan glucosa durante los eventos de glucosilación de proteínas que ocurren en el retículo endoplásmico rugoso, GLUT-8 puede transportar glucosa fuera del retículo endoplásmico rugoso hacia el citosol y, por lo tanto, contribuir al homeostasis de glucosa en las neuronas del hipocampo, que se ve afectada bajo condiciones hiperglucémicas / insulinopenicas. (p.6)

Los transportadores de glucosa también se encuentran a nivel del Sistema Nervios Central; la siguiente tabla representa los tipos de GLUTS presentes en el SNC, su ubicación su nivel de expresión y las situaciones que controlan.

Tabla 2. Principales isoformas de transporte de glucosa (GLUT) en el cerebro

<b>Principales isoformas de transporte de glucosa (GLUT) en el cerebro</b>				
<b>Isoformas de transporte de glucosa</b>	<b>Ubicación</b>	<b>Tipos de células</b>	<b>Abundancia</b>	<b>Controlan</b>
GLUT 1	Ubicuo	Glía y endotelio	Muy abundante	Hipoglucemia, insulina
GLUT 2	Hipotálamo	Neuronas, glía y tanicitos.	Poco abundante	Hipoglucemia.
GLUT 3	Cerebelo, cuerpo estriado, corteza e hipocampo	Neuronas, glía y endotelio	Muy abundante	Glucosa
GLUT 4	Bulbo olfatorio, hipocampo e hipotálamo	Neurona y glía	Áreas selectivas	Glucosa, insulina.
GLUT 8	Hipotálamo, cerebelo, giro dentado, tronco encefálico, amígdala y corteza olfatoria primaria	Neurona (cuerpos y dendritas apicales proximales)	Limitado	Glucosa

Fuente (Blázquez, Velázquez, Hurtado & Ruiz, 2014)

#### **2.2.3.3.1 Insulina y supervivencia de las células nerviosas**

Se ha comprobado, en cultivos cerebrales, que la insulina es capaz de aumentar la producción de  $\alpha$  y  $\beta$  tubulina, proteína que participa en la formación del citoesqueleto de las células y en

el proceso de mitosis dando origen al huso mitótico, es decir, la insulina podría desempeñar un papel importante en el desarrollo del Sistema Nervioso Central. También se ha observado que la insulina es parte del desarrollo axonal en el cerebro de fetos de ratas. Además de intervenir en el desarrollo del SNC, la insulina también interviene en la regulación de la muerte y supervivencia de las neuronas, ya que, actúa como factor neurotrófico. (Escrivá, 2010). La insulina dentro de las neuronas, será capaz de evitar la formación de cascadas de rutas proapoptóticas en estas células, mediante la activación de Proteína Kinasa B (PKB), la cual va a inhibir la ruta de las caspasas (proteínas apoptóticas) (Jagua, Marín, Granados & Avila, 2008); por lo tanto, aquellas neuronas que no poseen un receptor de insulina son más factibles a sufrir apoptosis a comparación de las neuronas que si poseen un receptor de insulina. La señalización de la insulina dentro del tejido neuronal también participara en la expresión de la vía Akt, la cual va a desencadenar diversos factores importantes para la supervivencia de las neuronas. El papel que tiene la insulina en la regulación de muerte y supervivencia neuronal aun no es muy claro, ya que, también se ha detectado que la insulina podría activar la vía MAP kinasas, favoreciendo la muerte neuronal. (Escrivá, 2010)

#### **2.2.3.3.2 Insulina y su acción en el hipotálamo**

La insulina en el hipotálamo tiene un papel importante en la regulación de la saciedad y el hambre, es decir en procesos de hipofagia e hiperfagia, actuando conjuntamente con la leptina.

El lugar donde se dará el control del hambre y la saciedad ser en el núcleo arcuato del hipotálamo, en esta región existen dos tipos de células neuronales:

- 1) Neuronas que estimulan efectos de tipo anabólico: este tipo de neuronas se van a encargar de la producción de sustancias de acción orexigénica, tales como el neuropéptido (NPY) y el péptido relacionado con Agouti (AgRP).
- 2) Neuronas que se van a encargar de estimular procesos catabólicos, ya que, se sintetizan péptidos anorexigénicos, como: la hormona estimulante de los melanocitos ( $\alpha$ -MSH) procedente de la pro-opiomelanocortina (POMC) y el transcrito relacionado con cocaína y anfetamina (CART); se les denomina neuronas POMC/CART. (Escrivá, 2010)

Las acciones de estos dos subgrupos de neuronas se ven afectados por la presencia de insulina o leptina, ya que, los niveles de expresión de ARNm mensajero de NPY, se van a modular en relación a la señal de insulina mediante un aumento de liberación de neurotransmisores inhibitorios (sistema dependiente de GABA) o una disminución de neurotransmisores excitatorios. (Jagua, Marín, Granados & Avila, 2008). Es decir, la señalización de insulina las neuronas del núcleo arcuado, tendrá como consecuencia el control de los dos procesos dados por los metabolitos de los dos subgrupos de neuronas, ya que, cuando los niveles de insulina disminuyan, se incrementará la producción de péptidos orexigénicos, inhibiendo la producción de sustancias anorexigénicas, el resultado de este proceso es la presencia de sensación de hambre; cuando los niveles de insulina aumenten el proceso será lo contrario y esto traerá como consecuencia la sensación de saciedad. A comparación del comportamiento anabólico de la insulina en los tejidos periféricos, esta hormona actuará de forma catabólica en los tejidos del SNC. (Escrivá, 2010)

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

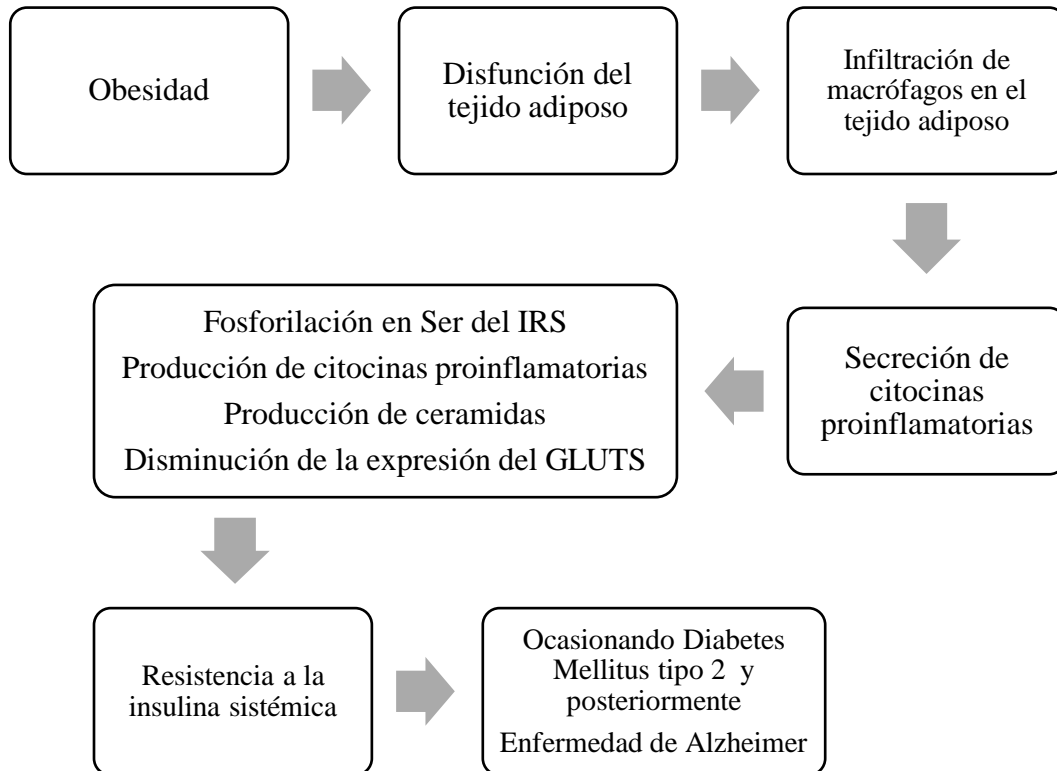
La resistencia a la insulina es una condición patológica presente en individuos con Diabetes Mellitus 2, esta condición patológica es caracterizada por la incapacidad de las células del organismo para reconocer a la insulina, debido a mutaciones o daños en los receptores de insulina, también se puede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

#### **2.2.3.1 Mecanismos moleculares de la resistencia a la insulina**

La deficiente señalización de la insulina en las células del organismo será consecuencia de distintas alteraciones, mutaciones o modificaciones postraduccionales del receptor de insulina; una de las principales modificaciones es la disminución del número de receptores de insulina y de su actividad catalítica, defectos en la expresión y función de GLUTS, así como, el aumento del estado de fosforilación en residuos de Ser/Thr el receptor de insulina; procesos que van a alterar la captación de glucosa por parte de las células del organismo, especialmente las células del tejido muscular y adiposo promoviendo daños en los procesos metabólicos. La hiperfosforilación de residuos de Ser/thr, será uno de los principales mecanismos por los cuales se desarrolle resistencia a la insulina, acelerando su degradación.

(Gutiérrez, Roura & Olivares, 2017). El mecanismo por el cual se desarrolla resistencia a la insulina y lo que esta condición puede desencadenar como Diabetes o alguna enfermedad neurodegenerativa como Alzheimer, se explica en la figura 1.

Figura 1. Mecanismo fisiopatológico para el desarrollo de Resistencia a la Insulina



Adaptada de (Gutiérrez, Roura & Olivares, 2017)

### 2.2.3.2 Factores determinantes para desarrollar resistencia a la insulina

El principal factor determinante para la presencia de resistencia a la insulina en el organismo es la obesidad, como es explico en la ilustración anterior esta va a desencadenar alteraciones en el tejido adiposo que provocaran procesos patológicos capaces de inducir una resistencia a la insulina, sin embargo, no es la única condición patológica que puede inducir un desarrollo de RI.

- Los procesos inflamatorios también tendrán un papel negativo ante la señalización de la insulina, este proceso se originará gracias a la presencia de un estado de obesidad, el cual generará alteraciones en el tejido adiposo, hepático y muscular, provocando una respuesta inflamatoria crónica de bajo grado.

- Las alteraciones en la mitocondria también son un factor desencadenante de la resistencia a la insulina, en donde se dará una disminución en la oxidación de sustratos, incluyendo lípidos e hidratos de carbono, como consecuencia de una alteración general de la fosforilación oxidativa, lo que provocará una disminución en el número de mitocondrias generando una menor oxidación de ácidos grasos e hidrato de carbono, esto contribuirá a el almacenamiento excesivo de ácidos grasos libres, lo que va a favorecer el desarrollo de resistencia a la insulina.
- El síndrome metabólico es la condición patológica, después de DM2, donde se desarrollará con más facilidad una resistencia a la insulina, siendo esta la condición determinante para el diagnóstico de síndrome metabólico. (Gutiérrez, Roura & Olivares, 2017)

Los efectos ante una resistencia a la insulina en el cerebro son diversos, la mala señalización de la insulina en el tejido cerebral traerá como consecuencia una deficiencia en la captación de glucosa por las células cerebrales, lo que provoca una alteración en los procesos realizados por las mitocondrias de las células neuronales, teniendo como efecto negativo una deficiente producción de energía para el trabajo celular

## **2.2.4 Enfermedad de Alzheimer**

### **2.2.4.1 ¿Qué es la enfermedad de Alzheimer?**

La enfermedad de Alzheimer es la demencia con más prevalencia mundial en adultos mayores de 65 años de edad o más, presentando del 60 al 80% de los casos de demencia. Es un trastorno neurodegenerativo y progresivo, el cual se caracteriza por una disminución gradual de las habilidades cognitivas y pérdida gradual de memoria. (García, 2018). Su fisiopatología se caracteriza por varios factores: pérdida neuronal, formación de placas neuríticas y amiloideas, así como, presencia de degeneración neurofibrilar. (Micheli & Fernández, 2013). Sin embargo, los dos procesos patológicos que más se proponen son la agregación de placas de beta amiloide y presencia proteínas tau. (García, 2018)

Las manifestaciones clínicas del Alzheimer abarcan un deterioro en 6 aspectos: memoria, síndrome disejecutivo, lenguaje, visuoespacialidad, praxias y gnosias.



- Las manifestaciones de la memoria pueden presentarse cuando el paciente comienza a olvidar cosas de forma repentina, extravía objetos en su propio hogar, olvida fechas importantes y en situaciones más graves comienza a olvidar a sus familiares. Es importante que las manifestaciones clínicas de la memoria estén acompañadas de otro tipo de manifestaciones para poder hacer un diagnóstico correcto.
- El síndrome disejecutivo es el conjunto de dificultades en la planificación, secuenciación, ausencia de flexibilidad cognitiva y la coordinación necesaria para poder dividir la atención entre operaciones mentales simultáneas. En este síndrome se ve afectado el sistema ejecutivo central, involucrando factores como la resolución de problemas.
- Las manifestaciones clínicas del lenguaje se caracterizan por una reducción de fluencia verbal, deterioro en el almacenamiento de palabras y dificultades en hallar la palabra adecuada.
- En cuanto a la visuoespacialidad, se trata de la presencia de deterioro en las formas del procesamiento visuoespacial, es decir, episodios de desorientación en lugares donde el paciente ya había estado.
- El deterioro cognitivo de praxias es denominado apraxia y este se manifiesta con dificultades para realizar gestos simbólicos, dificultad para manipular objetos de uso cotidiano; el paciente pierde el conocimiento mecánico y del uso de algún objeto. Este aspecto también se puede manifestar con la dificultad de acatar alguna orden o tarea asignada.
- Cuando hay un deterioro en las gnosias, se denomina agnosias y se caracteriza por la dificultad de reconocer objetos o rostros, hasta llegar al desconocimiento de su propia imagen; este tipo de manifestación ya es más característica de la enfermedad de Alzheimer. (Micheli & Fernández, 2013)

Existen varios factores de riesgo para el desarrollo de Alzheimer, algunos más estudiados que otros, de los cuales pueden ser no modificables, como: antecedentes hereditarios de Alzheimer, mutaciones en los cromosomas 1, 14, 19 y 21, presencia de ApoE4, envejecimiento y traumatismo craneal; o modificables como: tabaquismo, alcoholismo, sobrepeso, poca estimulación mental y social, hipertensión arterial, enfermedad cardiovascular, depresión, ansiedad e incluso diabetes mellitus lo que implica una presencia

de resistencia a la insulina. (Gutiérrez, Roura & Olivares, 2017). Los pacientes que son detectados con Alzheimer tienen un curso evolutivo de la enfermedad de 6 a 12 años y es más agresiva en su forma clínica presentil. (Micheli & Fernández, 2013)

#### **2.2.4.2 Prevalencia nacional e internacional de la enfermedad de Alzheimer**

Como ya se mencionó anteriormente, la enfermedad de Alzheimer es el tipo de demencia con más prevalencia a nivel mundial, representando del 60 al 80% de los casos de demencia, enfermedad que se presenta mayor mente en adultos mayores de 65 años o más, sin embargo, ha empezado a aumentar el porcentaje de casos de Alzheimer en personas menores de 65 años siendo entre un 2% y 10% del total de la población con Alzheimer, estas cifras son preocupantes, ya que, es la etapa en donde la enfermedad se presenta de forma más agresiva.

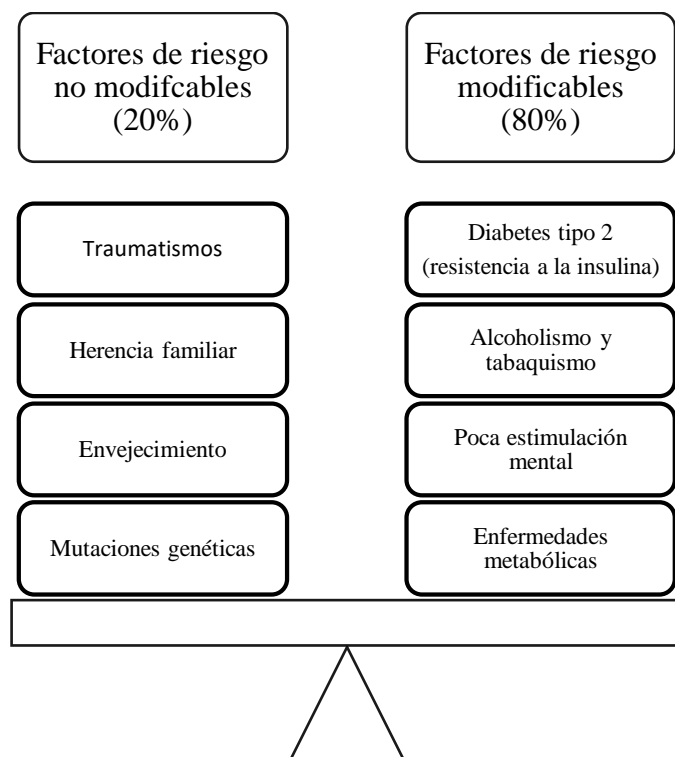
En el año 2018 se estimó que la incidencia anual de casos incrementa conforme aumenta la esperanza de vida incrementándose de 53 casos nuevos por cada 1000 personas entre 65 a 74 años de edad a 231 nuevos casos por 1000 personas en la misma población. Un aspecto social importante que incrementara el número de casos de Alzheimer, es el aumento potencial de la población de adultos mayores, se estima que entre el año 2015 y 2050 la población de 60 años pasara de 900 millones a 2000 millones, lo que implica un crecimiento del 12 al 22% de la población de adultos mayores; razón por la cual el pronóstico de casos de Alzheimer se duplicará para el año 2050. (García, 2018)

En el año 2016 se hizo una revisión sistemática por Jun Li y colaboradores en donde se esclarece que el número de personas con Alzheimer se duplicara cada 20 años, teniendo como referencia los siguientes datos: en el año 2010 el número de casos de personas con Alzheimer era aproximadamente de 35.6 millones de personas, teniendo en cuenta que esta cifra se duplicara cada 20 años se estima que para el año 2040 el número de personas con Alzheimer sea de 81.1 millones de personas en todo el mundo (Jun Li, Cesari, Fei Liu, Dong y Vellas, 2016). Afortunadamente las estadísticas de casos de Alzheimer no han aumentado del año 2016 al 2019, donde la estimación de número de casos para el año 2020 es de 43.2 millones de personas con Alzheimer y el pronóstico para el año 2040 se sigue manteniendo igual, sin embargo, la condición social del aumento de personas mayores es preocupante en relación

con el posible futuro de la prevalencia de esta condición neurodegenerativa. (Aranda & Calabria, 2019)

En cuanto a la etiología de la enfermedad de Alzheimer, se ha demostrado que la prevalencia más alta en factores de riesgo se debe a los factores modificables o ambientales los cuales representan un 80% del total de los casos de Alzheimer; mientras que los factores no modificables o genéticos solo representan un 20% del total de los casos. La diabetes mellitus y las enfermedades cardiovasculares representan un 2% al 20% de los riesgos ambientales, por lo que se puede pronosticar que la Diabetes tipo 2 y sobre todo la resistencia a la insulina son factores relevantes para el desarrollo de Alzheimer. (García, 2018). Tal como lo muestra la figura 2, en la cual se comparan los factores modificables con los no modificables, así como su prevalencia.

Figura 2. Factores de riesgo modificables y no modificables para desarrollar Alzheimer y su prevalencia dentro de la población con Enfermedad de Alzheimer.



Fuente (Micheli & Fernández, 2013)

Al igual que a nivel mundial en México la población geriátrica va en aumento, en 2017 se sabía que la población de 60 años o más era de 12.9 millones de personas, es decir el 10.8% del total de la población en México. Para el 2050 el Consejo Nacional de Población (CONAPO) estima que la población de adultos mayores en México alcanzará a aumentar a un 22% del total de la población, además también se estima que la esperanza de vida, para ese mismo año, aumentará a 81. 29 años, este factor social, como se explicó anteriormente, refleja una mayor tasa de riesgo de que exista un aumento en la prevalencia de individuos con la Enfermedad de Alzheimer. (Secretaria de Salud, 2017)

En 2015 el World Alzheimer Report estimó que habría 800 000 personas con la Enfermedad de Alzheimer de las cuales el 64% serían mujeres, sin embargo, para el año 2030 se espera que en México haya 1.5 millones de personas con esta condición neurodegenerativa, es decir, en tan solo 15 años el número de población aumentara casi el doble. (Secretaria de Salud, 2017)

#### **2.2.4.3 Fisiopatología del Alzheimer**

La patología de la Enfermedad de Alzheimer (EA) se caracteriza por cambios estructurales en el tejido encefálico incluyendo la presencia de placas neuríticas extracelulares presentes en la corteza cerebral y en las paredes de vasos sanguíneos meníngeos y cerebrales, formación de marañas neurofibrilares intraneuronales, pérdida de masa neuronal y pérdida de función sináptica, y proliferación de la microglía. Los procesos patológicos son más notorios en ciertas partes como el hipocampo, corteza de asociación y la parte basal del prosencéfalo; los cambios patológicos que se presentan en estas partes del sistema nervioso explican los síntomas tempranos y tardíos de la enfermedad como son: pérdida temprana de memoria y las alteraciones de las funciones corticales superiores como la función sensorial y motora primaria. (Barsh y col., 2014)

Los mecanismos fisiopatológicos desencadenantes de la EA son los siguientes:

- 1) **Péptido  $\beta$  amiloide ( $A\beta$ ).** Es la principal proteína que conforma a las placas neuríticas, la cual proviene de una proteólisis de la proteína precursora de amiloide  $\beta$  (APP); Esta proteína precursora será la encargada del crecimiento de neuritas en cultivos neuronales. El 5% de la población total con Alzheimer presentan mutaciones relevantes de APP lo que desencadena la formación de Péptido  $\beta$  amiloide,

anormalidades conductuales y formación de placas neuríticas; estas mutaciones presentes en APP también darán lugar a la señalización de todas las formas de A $\beta$ , en especial a la forma de 42 aminoácidos (estructura más grande de A $\beta$ ) la cual promoverá de manera más rápida la formación de la placa neurítica. La producción en exceso de A $\beta$  desencadenará procesos tóxicos que dañaran a las neuronas, este proceso fisiopatológico también estimulara la producción de citosinas a partir de células de la microglía. Otro proceso toxico que desencadenará la producción de A $\beta$  será la producción de glutamato a partir de las células gliales, dañando a las neuronas por medio de excitotoxicidad; los procesos mencionados anteriormente dan como resultado el desarrollo de neurodegeneración. (Barsh y col., 2014)

- 2) **Presenilinas:** Son una serie de proteínas transmembrana; estas estructuras se forman a partir de la acción que tiene la enzima desdobladora de proteína precursora de amiloide  $\beta$  (BACE), también conocida como beta-secretasa, sobre la proteína precursora de amiloide  $\beta$  (APP), la beta-secretasa va a dividir a APP en el amino terminal de la secuencia de A $\beta$ , generando un fragmento carboxilo terminal de 99 aminoácidos, este fragmento a su vez va a ser dividido por otra segunda actividad enzimática de gamma-secretasa para dar como resultado A $\beta$ , dando como resultado un serie de presenilinas en el tejido cerebral. La formación de estas presenilinas se puede dar por dos tipos de genes, el gen PS-1/S182 que codifica para una proteína con siete dominios transmembrana (presenilina 1) y por mutaciones en el gen STM2 (presenilina 2); según Barsh y col. “las presenilinas son subunidades de la gamma-secretasa, por lo tanto la deficiencia de gamma-secretasa y presenilinas por la formación de A $\beta$ , dan como resultado una disminución en los niveles de proteínas Notch y otros sustratos importantes para la función neuronal, así como deterioros en la función sináptica, contribuyendo a la neurodegeneración. Este mecanismo fisiopatológico es el encargado del desarrollo de la Enfermedad de Alzheimer precoz y esta dad por genética familiar. (Barsh y col., 2014)
- 3) **Apolipoproteína E:** este mecanismo fisiopatológico afecta al 50% de la población total con Alzheimer en especial la apolipoproteína E4 (apoE4). La apoE es una

proteína de 34 kDa que media la unión de lipoproteínas al receptor de LDL (LRP), esta proteína se sintetiza y se secreta por astrocitos y macrófagos, una de las probables y principales funciones que tiene es el transporte lipídico durante el desarrollo normal del sistema nervioso, así como en la regeneración de nervios periféricos después de una lesión. Esta proteína tiene 3 isoformas importantes. apoE2, apoE3 y apoE4, que surgen a partir de los alelos e2, e3 y e4, respectivamente; siendo el alelo 4 el que se relaciona con el incremento de riesgo e inicio temprano de la enfermedad de Alzheimer de inicio tardío. Los individuos con Alzheimer que son homocigotos para el alelo e4, presentan placas seniles de mayor tamaño y más densas que los individuos que son homocigotos al alelo e3. Se ha comprobado que apoE4 presenta más afinidad a unirse a A $\beta$ , lo que implica que apoE4 facilite la formación de placas amiloides. (Barsh y col., 2014)

- 4) **Proteínas Tau:** esta proteína está encargada de regular en ensamblaje de las subunidades de tubulina en los microtúbulos y favorece su estabilidad. Cuando la proteína Tau sufre un hiperfosforilación anormal, esto provocara que se desprenda de la tubulina lo que traerá como consecuencia un desensamble de los microtúbulos, esta secuencia de mecanismos patológicos hará que el transporte axonal se altere, así como los procesos dependientes de energía, llevando a un estado de disfunción sináptica y neuronal, lo que puede llegar a causar una muerte de las células neuronales. (Mimenza, Aguilar, Ávila & García, 2012)

Tabla 3. A $\beta$  y su implicación en procesos fisiopatológicos del deterioro cognitivo.

La producción de A $\beta$ desencadena los siguientes procesos patológicos	Aumento en la producción de radicales libres y la formación de sustratos tóxicos alterando la cadena de transporte de electrones, esto llevará a una disminución en la producción de ATP, Habrá una producción y liberación mayor de radicales superóxido, peróxido, de hidrogeno y óxido nítrico, aumentado es estrés oxidativo lo que dará como resultado una apoptosis neuronal.
	Falla sináptica temprana a consecuencia de la disminución en la actividad del sistema GABAérgico; esta disminución

	<p>estará dada por una falla en la recaptura de glutamato, una de las consecuencias de este mecanismo es la reducción de señalización del calcio postsináptico, esta reducción de calcio va a desencadenar enzimas que afectaran la actividad de los circuitos neuronales y los desestabilizará.</p>
	<p>Sobreactivación de la kinasa CDK5; esta activación va a provocar un hiperfosforilación de varias moléculas como Tau y APP, esto va a alterar negativamente la fase de maduración de la neurogénesis adulta en el giro dentado, como consecuencia se afectará la plasticidad sináptica, la memoria y las funciones cognitivas.</p>
	<p>Activación de la microglia y astrogliá para fagocitar y eliminar los oligómeros de A<math>\beta</math>, provocando un aumento en la actividad inflamatoria local a consecuencia de la liberación de citocinas proinflamatorias</p>
	<p>Reducción en la actividad de la neprilisina, enzima degradadora de A<math>\beta</math>, provocando un aumento en los depósitos de A<math>\beta</math> en el tejido encefálico.</p>
	<p>Reducción en los receptores de insulina en el SNC, que participan en la plasticidad sináptica, aprendizaje, memoria y supervivencia neuronal.</p>

Adaptada de (Mimenza, Aguilar, Ávila & García, 2012)

### 2.2.5 Alzheimer y su relación con Diabetes Mellitus

En los últimos años se ha especulado que la resistencia a la insulina presente en la diabetes mellitus tiene una gran relación con la enfermedad de Alzheimer, al actuar como un potencial factor de riesgo; incluso se ha podido comprobar que los pacientes con DM2 ya diagnosticados y que son adultos mayores, presentan mayor deterioro cognitivo a comparación de los adultos mayores sin diagnóstico de DM2. La relación entre la resistencia a la insulina presente en individuos con DM2 y la EA, se intensifica al observar que los procesos fisiopatológicos de la hiperglucemia y la RI son parecidos a los procesos desencadenantes de

la EA, los cuales son: disminución de la señalización de la insulina, procesos inflamatorios, estrés oxidativo, productos de glicación avanzada, entre otros. (Ciudin, 2016)

Otro factor importante que comparten estas condiciones patológicas (DM2 y EA), es la carga genética que tienen en común, dentro de la cual se presentan 10 genes en común, que se mencionan en la tabla 4.

Tabla 4. Genes en común entre el Alzheimer y Diabetes Mellitus

<b>Gen</b>	<b>Abreviatura</b>
Amyloid $\beta$ A4 precursor protein	APP
Apolipoprotein E	APOE
Protein kinase, AMP-activated, gamma subunit	AMPK
Fat mass and obesity	FTO
Peroxisome proliferator activated receptor gamma	PPAR-gamma
Sortilin-related VPS10 domain containing receptor 1	SORCS1
Insulin degrading enzyme	IDE
ATP-binding cassette sub-family A member 1	ABCA1
Vascular endothelial growth factor	VEGF
Phosphoenolpyruvate carboxykinase 1	PCK1

Fuente (Ciudin, 2015)

Debido a todos los factores fisiopatológicos que comparten la DM2 y la EA, los estudios epidemiológicos apuntan a que la presencia de DM2, aumentan hasta de un 50% a un 100% la probabilidad de desarrollar la Enfermedad de Alzheimer. De todas las características compartidas, la que muestra un papel más relevante en la condición neurodegenerativa es la presencia de resistencia a la insulina, ya que, está relacionado con la mayoría de los mecanismos patológicos del Alzheimer. (Talbot, Yan, Kazi, Ying, Bakshi, Stucky, Fuino, Kawaguchi, Samoyedny, Wilson, Arvanitakis, Schneider, Wolf, Bennett, Trojanowski & Arnold, 2012)



## **2.2.6 Fisiología de la insulina dentro de la función cognitiva**

### **2.2.6.1 Insulina y sinapsis**

La insulina tiene un papel muy importante en las funciones cognitivas, en especial en la retención de memoria y capacidad de aprendizaje; la señalización de esta hormona se ha estudiado más en la corteza y en el hipocampo por ser áreas de relevancia en los procesos de aprendizaje. Se ha hecho estudios en ratas donde se observan actividades de aprendizaje mediante el método de laberinto de Morris, este tipo de pruebas provoca un aumento en la expresión de los receptores de insulina y sus vías de señalización a nivel del hipocampo de los modelos animales. También se han realizado estudios en seres humanos, en los que se comprueba que la presencia de insulina en el hipocampo humano también aumenta las capacidades cognitivas; cuando se somete a un individuo con EA, a un estado de hiperinsulinemia, se puede observar una mejora en las tareas de retención de memoria. El papel de la insulina en el proceso sináptico es la capacidad que tiene esta hormona para aumentar los receptores de GABA disponibles en la membrana postsináptica lo que provocara que la insulina induzca la activación de los sistemas de señalización intracelular. (Jagua, Marín, Granados & Avila, 2008)

La acción de la insulina sobre las funciones cognitivas, dan preámbulo al planteamiento de un posible tratamiento para disminuir el deterioro cognitivo en pacientes con Alzheimer, ya que se ha comprobado que la administración de insulina por vía intranasal. (Blázquez, Velázquez, Hurtado & Ruiz, 2014)

## **2.2.7 Resistencia a la insulina y su relación con la enfermedad de Alzheimer**

### **2.2.7.1 Resistencia a la insulina como factor de riesgo para desarrollar neurodegeneración**

Los efectos ante una resistencia a la insulina en el cerebro son diversos, la mala señalización de la insulina en el tejido cerebral traerá como consecuencia una deficiencia en la captación de glucosa por las células cerebrales, lo que provoca una alteración en los procesos realizados por las mitocondrias de las neuronas, ocasionando una deficiencia en la producción de energía para el trabajo celular, afectando la supervivencia neuronal y todas las funciones que cumple las neuronas en el Sistema Nervioso Central. Hoy en día se plantea que la enfermedad de Alzheimer podría ser una consecuencia a la resistencia neuronal de la insulina. La

presencia de resistencia a la insulina cerebral va a traer como consecuencia la señalización de tres rutas o procesos neurodegenerativos:

#### **2.2.7.2 Resistencia a la insulina y estrés oxidativo**

La falta de señalización de insulina a nivel cerebral ocasiona daños en la función de las mitocondrias, produciendo una disminución en la producción de energía y un aumento en el número de especies reactivas de oxígeno y nitrógeno (ROS y RNS), la acción de estas moléculas da preámbulo a la formación de lípidos y proteínas que comprometen la integridad de las células neuronales. La producción de ROS también va a promover la fosforilación de los receptores de insulina, lo que da como consecuencia una resistencia a la insulina y alteraciones en las proteínas implicadas en la glicolisis, ciclo de Krebs y síntesis de ATP, lo cual reducirá significativamente la síntesis de glucosa. Todo este proceso hará que el estrés oxidativo aumente aún más, dando lugar a un mayor daño celular y por consiguiente una muerte celular. (Jiménez, 2016)

La oxidación de aminoácidos también es un proceso que desencadena el estrés oxidativo, dando lugar a la formación de productos avanzados de glicosilación (AGEs) y productos avanzados de oxidación proteica (AOPPs), la formación de estos productos desencadenará una desnaturalización proteica, dejando las proteínas inactivas, por otra parte los AGEs son un proceso patológico presente tanto en individuos con Diabetes tipo 2 como en pacientes con Alzheimer, estos productos (AGEs) son consecuencia de los altos niveles de glucosa presentes en el plasma, este proceso patológico es una de las razones por la cual existe una gran tendencia a que los pacientes con Diabetes sufran en la vejez la Enfermedad de Alzheimer. (Jiménez, 2016)

#### **2.2.7.3 Resistencia a la insulina y fosforilación de las proteínas Tau**

La hiperfosforilación de la proteína Tau formará unas estructuras llamadas ovillos neurofibrilares (cúmulo anormal de proteínas compuestas por fibras entrelazadas presentes en el interior de las neuronas), la hiperfosforilación de tau causará una desnaturalización en la proteína Tau y se acumula formando estructuras fibrilares insolubles, las cuales van a constituir a los ovillos neurofibrilares. La formación de esta maraña de fibras provocará una disfunción en el citoesqueleto, lo cual va a interferir con los procesos de transporte y sinapsis, favoreciendo a la aparición de una condición neurodegenerativa. Es probable que una de las

causas que desencadenen la hiperfosforilación de la proteína Tau, sea la presencia de resistencia a la insulina, ya que la evidencia de que la fosforilación de manera normal de la proteína Tau y su expresión están moduladas por la insulina e IGF, por lo tanto, una reducción de la insulina a nivel cerebral puede producir una deficiencia en la expresión del gen que codifica para Tau, lo que genera una incapacidad para producir cantidades suficientes de Tau, en contra de una hiperfosforilación de Tau insoluble, lo que provocara un colapso del citoesqueleto generando fallas en la conexión sináptica. (Jiménez, 2016)

#### **2.2.7.4 Resistencia a la insulina y acumulación del péptido $\beta$ -amiloide**

El mecanismo patológico más presente en la población con enfermedad de Alzheimer es la acumulación de péptido  $\beta$ -amiloide el cual se da por una mutación en el gen de la APP y PSEN (proteína transmembrana que facilita la proteólisis de diversas células del organismo). Cuando se presenta una resistencia a la insulina o un déficit en la señalización en el IGF, se altera la expresión de APP, provocando una acumulación de APP/A $\beta$  en el tejido cerebral, otro factor que también regula el exceso de señalización de A $\beta$  es la enzima degradadora de insulina (IDE), por lo tanto, en estados de hiperinsulinemia, como los que se presentan en la Diabetes tipos 2, (IDE) se enfoca en la degradación de esta hormona, permitiendo la acumulación de A $\beta$ . La sobre expresión de A $\beta$  también afecta la señalización de la insulina, ya que competirá con ella disminuyendo su afinidad al unirse al receptor de insulina; por otra parte, APP/A $\beta$  también interfieren en la expresión de los receptores de insulina produciendo una alteración en la señalización de esta hormona. El depósito de APP/A $\beta$  en el tejido cerebral tiene un doble efecto, ya que, es ocasionado por una resistencia a la insulina y este depósito a su vez va a propiciar una alteración tanto en los receptores de insulina como en la expresión de esta, lo que facilitara el desarrollo de condiciones neurodegenerativas y deterioro cognitivo, como lo es la Enfermedad de Alzheimer. (Jiménez, 2016)

### **3. Diseño metodológico**

#### **3.1 Tipo de investigación**

##### **3.1.1 Tipo de estudio**

El tipo de estudio utilizado para la realización de esta investigación es un estudio analítico, transversal y retrospectivo, ya que se analizará la relación que hay entre la presencia de resistencia a la insulina y el desarrollo de Alzheimer, para esta revisión sistemática se analizarán artículos ya publicados acerca de esta posible relación, con el objetivo de dar respuesta a la pregunta de investigación: “¿Cuál es la relación entre la presencia de resistencia a la insulina y el desarrollo de Alzheimer?”.

Los estudios analíticos se enfocan para demostrar hipótesis explicativas o causales, su objetivo es dar respuesta a preguntas como: ¿Por qué?, ¿Cuál es la causa o factor asociado a un fenómeno?, ¿Cuál es el efecto de esa causa?, etc. (Parreño, 2016). Este tipo de estudio se caracteriza por su flexibilidad para poder dar una explicación sobre la relación que existe entre un factor de riesgo y un fenómeno existente. Los estudios analíticos requieren un diseño especial, detallado y más cuidadoso a comparación de un estudio descriptivo, en especial en el control de sesgos y en la posible aparición de factores de confusión; los estudios analíticos también son capaces de otorgarnos una visión dinámica entre la salud y la enfermedad como una relación causa-efecto con características multicausales, en la cual podemos relacionar el desenlace de dicha enfermedad con diferentes factores que ocurrieron antes de este desenlace (Veiga, De la Fuente & Zimmermann, 2008).

Se cataloga esta línea de investigación como un estudio analítico debido a la relación que se planea encontrar entre una causa y un efecto, en este caso un factor de riesgo como la resistencia a la insulina (causa) y una patología como lo es la Enfermedad de Alzheimer (efecto), este quehacer se hará mediante el análisis de estudios ya publicados, tomando en cuenta cual es la relación que se plantea en la mayoría de los estudios para que de esta manera se pueda contestar ¿Cuál es la relación entre estas dos condiciones? Y ¿Por qué existe esta relación?

De acuerdo al espacio-tiempo en que se llevará a cabo esta investigación se cataloga como un estudio transversal, teniendo en cuenta que un estudio transversal se caracteriza por el estudio de las variables en un determinado tiempo y en una sola medición (Parreño, 2016).

Se cataloga transversal, porque la relación entre las dos variables se estudiará en un tiempo determinado y corto, la recolección de bases de datos se dividirá en varias búsquedas, sin embargo, se realizara una sola revisión o comparación de los estudios elegidos y por lo cual no se hará una revisión inicial ni final, es decir, el análisis de causa y efecto se llevara a cabo en una sola revisión sistemática y en un tiempo específico, por lo tanto, esta línea de investigación no puede ser catalogada como un estudio longitudinal.

Por otra parte, en cuanto a la dirección de tiempo en el que se hará la investigación, esta se clasifica como una investigación retrospectiva; se entiende como estudio retrospectivo: al hecho de que el investigador usa como principal o única fuente de información, hechos que ocurrieron en el pasado, teniendo en cuenta que la información debe ser verídica y de fuentes confiables (Parreño, 2016). Teniendo en cuenta lo anterior, esta revisión sistemática, se cataloga como retrospectivo debido a que la información requerida para el estudio de las variables, se tomara de artículos ya publicados con anterioridad a esta investigación.

### **3.1.2 Enfoque y alcance**

Todo enfoque debe estar basado en algún tipo de paradigma, en este caso, el paradigma central de la investigación es el Paradigma Positivista, el cual se inició como un modelo de investigación de las ciencias exactas y naturales, para posteriormente ser adaptado para las ciencias sociales; en este tipo de paradigma es esencial la experimentación para la generación de teorías, es decir, todo estudio o investigación debe ser comprobado para ser validado ante la ciencia. (Ramos, 2015)

Las principales características del paradigma positivista, son 1) Busca un conocimiento sistemático, comprobable y comparable, medible y replicable, 2) Solo son objeto de estudio los fenómenos observables, ya que son los únicos capaces de someterse a observación, análisis y control experimental y 3) El conocimiento positivista buscará la causa de los fenómenos y eventos del mundo social, formulando generalizaciones de los procesos observados (Martínez, 2013). Es importante señalar bajo que paradigma está hecha esta línea de investigación, puesto que, de este va a partir el tipo de enfoque que la investigación tendrá, ya sea cuantitativo, cualitativo o ambos.

Esta línea de investigación se planteará como una revisión sistemática, definiendo a esta como una investigación científica, en la cual, la unidad de análisis son estudios ya publicados

con anterioridad, su método de investigación es: “investigar sobre lo ya investigado”; existen dos tipos de métodos, las revisiones sistemáticas (cualitativas) y los meta-análisis (cuantitativos), en donde la principal diferencia es el tipo de análisis estadístico que se busca incluir en la investigación. Por lo tanto, la presente investigación se hará bajo los términos de una revisión sistemática, teniendo un enfoque cualitativo; cumpliendo con las siguientes características (Ferreira, Urrútia & Coello, 2011)

- La búsqueda sistemática y exhaustiva de todos los artículos potencialmente relevantes.
- La selección, mediante criterios explícitos y reproducibles, de los artículos que serán incluidos finalmente en la revisión.
- La descripción del diseño y la ejecución de los estudios originales, la síntesis de los datos obtenidos y la interpretación de los resultados. (Ferreira, Urrútia & Coello, 2011)

El enfoque cualitativo se caracteriza por el hecho, de que la pregunta de investigación e hipótesis puedan ser planteadas antes, durante o después de la recolección de datos; en este tipo de investigación, por lo general, no hay una secuencia, ya que, el estudio se mueve de manera dinámica entre los hechos y su interpretación, volviéndose un ciclo y no una secuencia lineal. Los estudios cualitativos se basan más en la lógica y en un proceso inductivo, el cual consiste en la exploración, descripción y generación de posibles teorías; van desde lo particular a lo general. (Hernández, Fernández & Baptista, 2014).

Esta revisión sistemática se planteó como una investigación cualitativa, debido a su índole explicativa y correlacionar entre dos variables, ya que, buscará relacionar sus dos variables principales: resistencia a la insulina y la Enfermedad de Alzheimer, mediante el proceso fisiopatológico en común de estas dos condiciones patológicas, tomando como base investigaciones ya publicadas sobre el tema, para que, de esta manera se logre explicar el por qué se han registrado casos en donde los pacientes que presentaron Diabetes tipo 2 tienen más incidencia en presentar Alzheimer en su edad adulta, por otro lado, también se buscará, obtener resultados estadísticos descriptivos, sobre el total de casos de individuos con Diabetes tipo 2 y aquellos que posteriormente desarrollaron la Enfermedad de Alzheimer,

tomando en cuenta también el número de individuos que desarrollaron Alzheimer por otro tipo de causas.

Por otra parte, el alcance de la investigación será un análisis correlacionar entre dos variables; un estudio de alcance correlacionar es aquel que tiene como finalidad dar a conocer la relación o asociación que hay entre dos o más fenómenos en un contexto en común, para poder realizar este tipo de alcance es importante tener en cuenta que primero se estudian las variables por separado y posteriormente se analizan los vínculos o asociaciones que existen entre las variables y cuál es la consecuencia o situación que se presenta ante esta relación (Hernández, Fernández & Baptista, 2014).

Las variables a estudiar en esta investigación serán la resistencia a la insulina y su relación con el desarrollo de Alzheimer, con el objetivo de dar a conocer una explicación de la asociación que existe entre estas dos condiciones patológicas, sin embargo, también se correlacionará, mediante estadística descriptiva, el número de pacientes que desarrollaron la Enfermedad de Alzheimer como consecuencia de la presencia de resistencia a la insulina y el número de casos que desarrollo Alzheimer por otros motivos, aclarando que esta investigación es una revisión sistemática, por lo que, estos datos serán obtenidos de estudios ya realizados en este tipo de sujetos.

## **3.2 Población y muestra**

### **3.2.1 Población**

Debido a que esta línea de investigación se manejará como una revisión sistemática, en donde se recabarán artículos relacionados con el tema, la población para esta investigación no está conformada por sujetos sino por objetos, es decir, los artículos recabados.

La población o grupo de objetos, en este caso de artículos, será conformada por todos aquellos artículos existentes sobre estudios de la Enfermedad de Alzheimer que estén publicados en plataformas digitales de búsqueda, mientras que la población blanco se reduce a aquellos artículos en los que se realizan estudios para comprobar la relación que hay entre la presencia de resistencia a la insulina como un factor de riesgo para desarrollar Alzheimer para finalmente obtener a la población accesible, la cual estará conformada por aquellos artículos que ya estén publicados y que se puedan consultar libremente en plataformas digitales especializadas en la publicación de artículos de investigación. Teniendo como

muestra aquellos artículos que cumplan con los criterios de inclusión, que ya hayan sido publicados en línea y que sean accesibles para su estudio y análisis.

### **3.2.2 Método de muestreo**

El método para la obtención de la muestra será mediante muestreo tipo no probabilístico, la cual se entiende como aquella técnica en la cual la selección de los sujetos u objetos de estudio se basará en ciertas características o criterios establecidos por el investigador (Otzen & Manterola, 2017). La obtención de muestreo se clasifica como no probabilística debido a que los artículos que forman parte de la muestra, no serán elegidos aleatoriamente, ya que, al ser una revisión sistemática de artículos, es necesario establecer las características que deben contener los artículos que forman parte de la población que posteriormente se convertirán en la muestra de este estudio con el propósito de evitar que un artículo no representativo del objetivo de la investigación sea elegido y esto llegue a cambiar los resultados de la investigación. Las investigaciones con un muestreo no probabilístico suelen ser menos representativas que una con un muestreo probabilístico, sin embargo, se podría considerar que, para una revisión sistemática, es necesario tener en cuenta que los artículos recolectados deben ser escogidos minuciosamente y no aleatoriamente, ya que esta selección será la que le dará un valor mayor a una revisión sistemática.

La técnica que se utilizara para recolectar la muestra será por técnica de muestro intencional, esta técnica se describe como aquella en donde es posible seleccionar casos específicos de una población que cumplan con las características necesarias de inclusión, cerrando la muestra solo al tipo de casos, tomando en cuenta que la muestra, en este tipo de técnica, será pequeña (Otzen & Manterola, 2017).

Se cataloga como una técnica de muestreo intencional, debido a que los artículos serán seleccionados cuidadosamente para cumplir con el objetivo de la investigación, probablemente para otro tipo de investigaciones esta técnica no sea muy conveniente ni representativa, sin embargo, al tratarse de una revisión sistemática, es necesario elegir intencionalmente la prueba para evitar falsos resultados, teniendo en claro la hipótesis planteada para la investigación.



### **3.2.3 Obtención de la muestra**

La obtención de la muestra para esta revisión sistemática se realizará mediante la búsqueda sistemática de artículos que cumplan con los criterios de inclusión, en plataformas digitales de bases de datos.

En las líneas de investigación que se hacen por revisión sistemática, es necesario recolectar el mayor número de artículos relacionados con el tema, haciendo una búsqueda detallada y exhaustiva para evitar sesgos en esta misma, teniendo como metodología la identificación de palabras clave en la búsqueda, por lo que, la muestra (conformada por artículos) no puede ser definida antes de la búsqueda de estos mismo para evitar la omisión de estudios de importancia, aclarando que la muestra estará dada no por un número específico de artículos a recolectar, sino, por los criterios de inclusión y exclusión (Ferreira, Urrútia & Coello, 2011).

Las palabras clave para la búsqueda detallada de artículos que cumplan con las características ya establecidas, serán: Resistencia a la insulina, Alzheimer y Diabetes tipo 2.

### **3.2.4 Criterios de selección**

La selección de los artículos para trabajar en esta revisión sistemática se basará en ciertas características que los artículos deberán tener para poder ser incluidos, basándose en criterios inclusión, exclusión y eliminación, los cuales se mencionan a continuación.

Los criterios de inclusión de artículos para esta revisión sistemática son:

- Artículos que tengan menos de 7 años de antigüedad de haber sido publicados
- Artículos de índole experimental
- Artículos con estudios clínicos originales
- Artículos que describan estudios hechos en personas acerca de la relación entre la resistencia a la insulina y el Alzheimer
- Estudios en personas que hayan sido detectadas con Diabetes tipo 2, resistencia a la insulina o Alzheimer.
- Estudios en los cuales se hayan aplicado índices bioquímicos a los participantes
- Estudios en los cuales se les haya aplicado pruebas cognitivas a los participantes
- No hay excepciones con el idioma original de publicación

Los artículos que no serán incluidos en esta revisión sistemática se basan en los siguientes criterios de exclusión:

- Artículos que tengan más de 7 años de antigüedad de haber sido publicados
- Artículos de revisión
- Estudios en los cuales los participantes no hayan sido diagnosticados con Diabetes tipo II
- Estudios en los cuales no se hayan aplicado pruebas cognitivas a los pacientes

Teniendo los artículos que se van a incluir para realizar la revisión sistemática se aplicara otro criterio para su eliminación, con el objetivo de evitar incluir artículos que puedan alterar los resultados. El criterio de eliminación será:

- Aquellos artículos, en donde, los resultados obtenidos no sean claros, no sean relevantes ni de apoyo para la presente línea de investigación

### **3.2.5 Técnicas y procedimientos de recolección de datos**

En una revisión sistemática los datos a recolectar no serán obtenidos de manera directa, es decir, se recolectarán de estudios ya realizados y descritos en los artículos que forman parte de la muestra. Para que la recolección de datos tenga una sistematización y no se incluyan datos innecesarios, es fundamental elaborar un formato de registro de datos de los estudios, en donde se incorpore información relevante e importante para la comprobación de la hipótesis de investigación. El formato para la extracción de datos debe incluir: Información sobre los pacientes, información sobre la intervención que se llevó a cabo e información sobre los resultados (Ferreira, Urrútia & Coello, 2011).

Por lo tanto, para la presente investigación se buscarán y recolectarán artículos con base a las palabras clave ya establecidas, una vez que la muestra de artículos este completa, se vaciaran los datos de los estudios en el formato, teniendo el formato lleno con los datos de cada artículo se procederá a su análisis teniendo en cuenta la meta del cumplimiento de los objetivos generales, objetivos específicos y la comprobación de la hipótesis de investigación.

### **3.3 Diseño de instrumentos**

#### **3.3.1 Instrumentos de medición**

El principal instrumento para la recolección de datos serán las plataformas digitales de base de datos que publiquen artículos científicos sobre el área de la salud o ciencias naturales, teniendo acceso y búsquedas en varias plataformas para evitar emisión de artículos con información importante; las bases de datos que se utilizaran en esta revisión sistemática se enlistan a continuación:

- Ebsco
- Pubmed
- Scielo
- Science Direct
- Springer
- Scopus
- Elsevier

Cuando ya se tenga todo el consenso de artículos recabados en las plataformas digitales, se procederá a la selección final y oficial de los artículos que serán incluidos para el análisis de resultados por estadística descriptiva, para la selección de los artículos, se utilizara una hoja o formato de selección de artículos potenciales (se muestra en anexos A) este formato se realizara en base a los criterios de inclusión de la investigación.

Por otra parte, para la toma de datos de esta revisión sistemática, también se planea usar un formato que sea capaz de dar orden y secuencia a los datos recabados de los artículos que forman parte de la muestra final. El instrumento de recolección de datos para esta línea de investigación, será un formato (que se muestra en anexos B) en donde se recabará la información necesaria para la comparación y análisis en conjunto de los estudios que forman parte de la muestra. Los criterios, para la recolección de información, que el formato contendrá, son los siguientes:

- Nombre del artículo
- Año de publicación
- Lugar de publicación

- Número de participantes
- Criterios de inclusión y exclusión de los individuos
- Análisis bioquímicos aplicados
- Pruebas cognitivas aplicadas
- Otro tipo de pruebas diagnosticas
- Metodología del estudio

### **3.4 Procedimientos**

La presente línea de investigación al ser una revisión sistemática, no incluye, como parte del proceso de recolección de datos, una autorización por escrito para poder llevarla a cabo, por lo tanto, tampoco incluirá un consentimiento informado, ya que, se trabaja con objetos de estudio y no con sujetos de estudio.

#### **3.4.1 Identificación de las plataformas digitales de búsqueda**

Para esta revisión sistemática se trabajará por medio de plataformas digitales, siendo este el instrumento de búsqueda para la recolección de los artículos que se van a analizar e interpretar según la pregunta de investigación. Se buscará que estas plataformas sean de alto impacto, sean confiables y que cuenten con una base de datos amplia, permitiendo tener más posibilidades de encontrar artículos que sirvan para el análisis de datos y resultados en esta investigación. Tomando en cuenta los parámetros mencionados anteriormente, se eligieron las siguientes plataformas de búsqueda, para la recolección de artículos.

- Ebsco
- Pubmed
- Scielo
- Science Direct
- Springer
- Scopus
- Elsevier

#### **3.4.2 Recolección de artículos**

Una vez teniendo identificadas las plataformas de búsqueda, se procederá a hacer la recolección de artículos en cada una de ellas, esta recolección inicial se hará mediante la

lectura del título y el resumen de cada artículo encontrado, haciendo una selección inicial de aquellos artículos que pudieran ser considerados solo por estos dos parámetros, sin embargo, más adelante serán sometidos a una selección más rigurosa.

La recolección de artículos se hará mediante las siguientes palabras clave: Resistencia a la insulina, Alzheimer y Diabetes tipo 2, tanto en español como en inglés, con la finalidad de tener un panorama de búsqueda más amplio, para finalizar esta parte se reportarán los artículos totales de artículos seleccionados.

### **3.4.3 Identificación y eliminación de artículos duplicados**

En esta parte del proceso de búsqueda y selección de artículos, se llevará a cabo la primera selección y eliminación, empezando por aquellos artículos duplicados, es decir, se eliminarán aquellos títulos que se hayan descargado o seleccionado dos veces dejando solo una copia de cada título repetido, esta fase de eliminación y selección es indispensable para que no haya sesgo en la investigación y el artículo duplicado no influya en la obtención de datos y análisis de resultados. Al finalizar esta fase de selección y eliminación de títulos duplicados se reportará el número de copias que fueron eliminados y el total de artículos que quedaron.

### **3.4.4 Eliminación de revisiones sistemáticas**

Esta fase es de suma importancia para la recolección de datos, ya que, al trabajar en una revisión sistemática sobre la resistencia a la insulina como factor de riesgo para desarrollar Alzheimer, quedarán excluidos todos los trabajos con este tipo de investigación que aborden el mismo tema o un tema similar. Cuando las revisiones sistemáticas se hayan excluido de los artículos recolectados se reportará el número de trabajos que se eliminaron, si es que hay existencia de ellos, y el número total de artículos que quedaron después de esta selección y eliminación.

### **3.4.5 Revisión de artículos filtrados según título y resumen**

Posterior a la exclusión de revisiones sistemáticas, se procederá a dar lectura más detallada al título y resumen de los artículos que, hasta este punto, han sido seleccionados; de acuerdo a la revisión de estos dos parámetros se eliminarán aquellos en los que el título no sea convincente o claro sobre el tema que se investigó, los que no incluyan una de las dos variables en el título, aquellos en los que en el resumen no venga planteado un estudio experimental y por último se excluirán aquellos trabajos que no traten con seres humanos,

sino con modelos animales. Como en cada fase, al final se reportará el número de artículos excluidos y el número de artículos restantes.

#### **3.4.6 Selección de artículos según criterios de inclusión, exclusión y eliminación**

Esta fase de selección y exclusión será más rigurosa, después de dar lectura completa a los artículos restantes de las anteriores fases se aplicarán los siguientes criterios, mediante el formato de selección de artículos potenciales:

##### Criterios de inclusión

- Artículos que tengan menos de 7 años de antigüedad de haber sido publicados
- Artículos de índole experimental
- Artículos con estudios clínicos originales
- Artículos que describan estudios hechos en personas acerca de la relación entre la resistencia a la insulina y el Alzheimer
- Estudios en personas que hayan sido detectadas con Diabetes tipo 2, resistencia a la insulina o Alzheimer
- Estudios en los cuales se hayan aplicado índices bioquímicos a los participantes
- Estudios en los cuales se les haya aplicado pruebas cognitivas a los participantes
- No hay excepciones con el idioma original de publicación

##### Criterios de exclusión

- Artículos que tengan más de 7 años de antigüedad de haber sido publicados
- Artículos de revisión
- Estudios en los cuales los participantes no hayan sido diagnosticados con Diabetes tipo 2
- Estudios en los cuales no se hayan aplicado pruebas cognitivas a los pacientes

##### Criterio de eliminación

- Aquellos artículos, en donde, los resultados obtenidos no sean claros, no sean relevantes ni de apoyo para la presente línea de investigación

Se resalta que en algunas de las fases anteriores ya se aplicaron algunos criterios de inclusión y exclusión, lo que facilitará esta fase en donde es más rigurosa la selección.

### 3.4.7 Selección final de artículos a incluir formalmente

En esta fase el único trabajo a realizar es la recopilación de los artículos oficiales para esta investigación y el reporte del número final de los artículos que se analizarán.

### 3.4.8 Lectura y análisis de artículos seleccionados

Finalmente se hará una lectura de los artículos que fueron seleccionados; se interpretará la información y los resultados estadísticos presentados en los artículos para dar respuesta a la pregunta de esta línea de investigación y comprobar la relación entre Resistencia a la insulina y la Enfermedad de Alzheimer. Los resultados obtenidos tendrán enfoque cualitativo y cuantitativo.

**Tabla 5. Procedimientos**

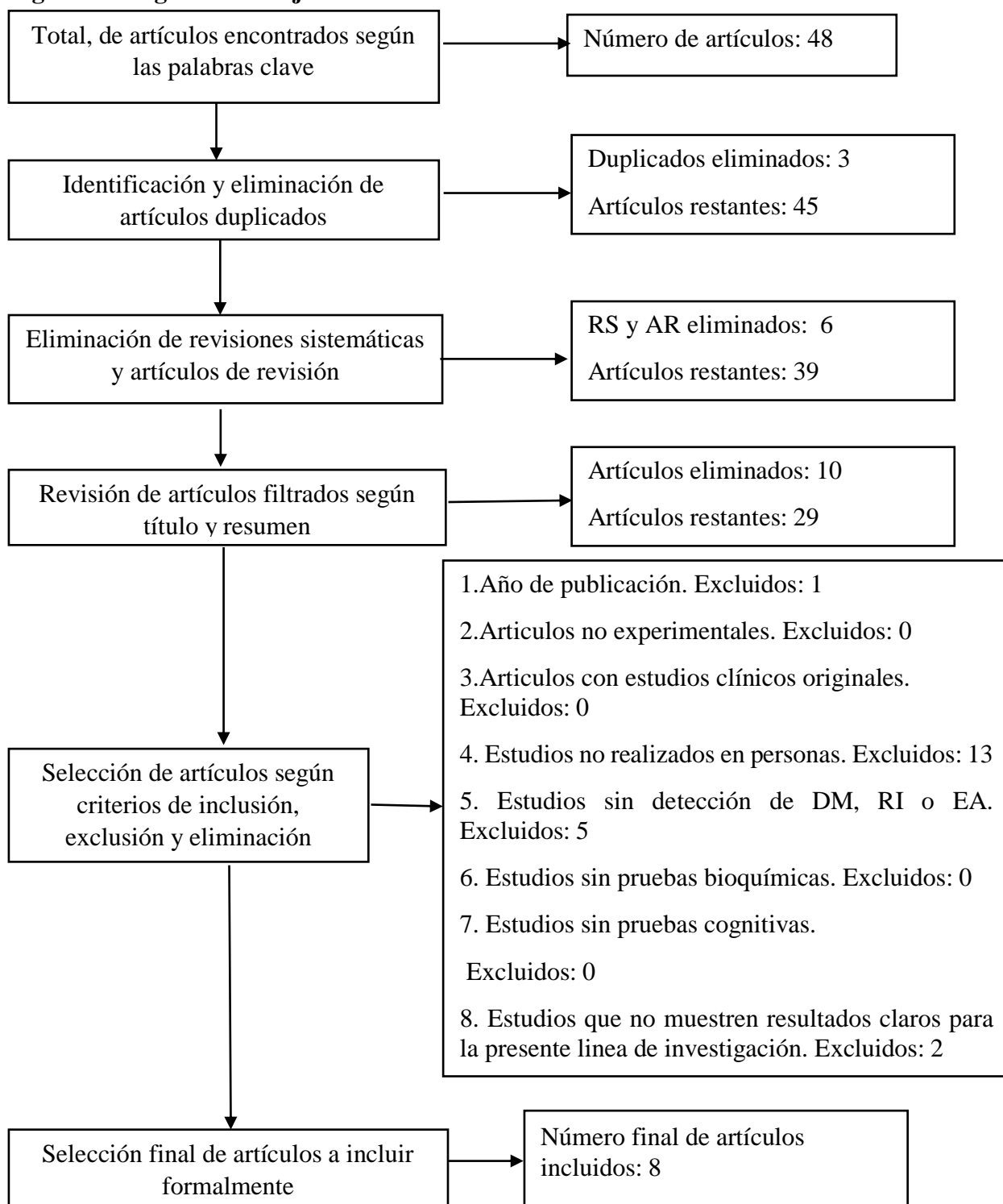
<b>Orden</b>	<b>Fases</b>	<b>Descripción de actividades</b>
Paso 1	Identificación de las plataformas digitales de búsqueda	Las plataformas en las cuales se trabajará para la búsqueda de los artículos ya se detallaron en el apartado de metodología, las cuales serán: Ebsco, Pubmed, Scielo, Science Direct, Springer, Scopus y Elsevier.
Paso 2	Recolección de artículos	La recolección de artículos se hará mediante las siguientes palabras clave: Resistencia a la insulina, Alzheimer y Diabetes tipo 2.
Paso 3	Identificación y eliminación de artículos duplicados	Se revisará excluirá aquellos artículos duplicados, es decir, si por algún motivo se incluyó doble vez un artículo, se eliminará solo una copia.
Paso 4	Eliminación de revisiones sistemáticas	Se revisará el tipo de investigación que se utilizó en los artículos, si se

		encuentra una revisión sistemática, esta será excluida, puesto que la presente línea de investigación es una revisión sistemática.
Paso 5	Revisión de artículos filtrados según título y resumen	Se hará una revisión y lectura previa de los artículos que concuerden tanto en el título como en el resumen con la relación entre Resistencia a la Insulina y desarrollo de Alzheimer. En esta fase también se excluirán artículos que no cumpla con esta primera selección.
Paso 6	Selección de artículos según criterios de inclusión, exclusión y eliminación, en base al formato de selección de artículos potenciales	En esta fase ya se hará una selección más detallada, aplicando los criterios de inclusión, selección y eliminación, ya detallados anteriormente.
Paso 7	Selección final de artículos a incluir formalmente	En esta parte del proceso se recopilará finalmente los artículos oficiales con los cuales se trabajará para esta línea de investigación
Paso 8	Lectura y análisis de artículos seleccionados	Finalmente se hará una lectura detallada de los artículos oficialmente incluidos en la investigación para después analizarlos y obtener los datos necesarios para sacar conclusiones.

Diagrama de flujo para el reporte de número de artículos seleccionados y eliminados en cada fase.



**Figura 3. Diagrama de flujo de recolección de artículos**



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

### **3.5 Análisis de resultados**

Al obtener los datos y analizar los resultados, se espera encontrar la relación fisiopatológica, sobre la relación que hay entre la presencia de resistencia a la insulina y como puede ocasionar el desarrollo de la Enfermedad de Alzheimer, que cada estudio plantee. También se hará un consenso sobre los casos positivos y negativos, a la relación entre las dos variables, que cada estudio mencione en sus resultados. Todos estos datos se organizarán y explicarán en tablas que ayuden a su mejor comprensión y lectura.

#### **3.5.1. Análisis descriptivo**

Dentro del análisis descriptivo que se realizará en esta investigación, se espera presentar los siguientes resultados:

- Relación fisiopatológica entre la resistencia a la insulina y Alzheimer
- Número de casos que dieron positivo a la relación de variables
- Número de casos que dieron negativo a la relación de variables
- Número de artículos que concluyeron una relación entre las variables según sus sujetos de estudio.

#### **3.5.2 Análisis inferencial**

En cuanto a la interpretación de resultados por análisis inferencial, al ser un estudio de tipo descriptivo, correlacional y transversal, no aplica para poder realizar una estadística inferencial, ya que no habrá varias medidas de las variables para poder comparar un antes y un después de estas y tampoco se llevará a cabo una intervención, por lo que un análisis inferencial no podría ser posible.

#### **3.5.3 Presentación de resultados**

##### **3.5.3.1 Características de los artículos recolectados**

En la recolección de artículos se encontraron un total de 48 artículos en las siguientes bases de datos: Ebsco, Pubmed, Scielo, Science Direct, Springer, Scopus y Elsevier; aplicando los criterios de inclusión y eliminación, se descartaron 3 títulos duplicados, 6 revisiones sistemáticas y artículos de revisión, 10 artículos que no explicaban la relación resistencia a la insulina como factor de riesgo para desarrollar Alzheimer, 1 artículo con más de siete años de antigüedad, 13 artículos que explicaban estudios hechos en animales o en tejidos y 5

artículos, en los cuales, sus estudios no mencionaban detección de Diabetes Mellitus 2 en los participantes, teniendo una muestra final de 8 artículos incluidos oficialmente en esta investigación para su análisis. Títulos que se muestran en la siguiente tabla, junto con el año en el que fueron publicados y su autor principal, ordenados en alfabéticamente.

Tabla 6. Título de artículos incluidos oficialmente en la investigación

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

Los artículos incluidos oficialmente tienen diferentes títulos, sin embargo, se evaluó que todos estudiaran, resistencia a la insulina, diabetes mellitus y la enfermedad de Alzheimer, con el objetivo de no sesgar el análisis y comparación de cada uno.

La información metodológica de cada uno de los artículos de la muestra final, fue vaciada en el instrumento de recolección de datos que se muestra en el anexo 4.2, resumiendo todos los datos en la siguiente tabla y ordenados en el mismo orden que en la tabla de títulos.

Tabla 7. Datos de cada estudio recabado

Referencia	Población	Número de participantes	Pruebas bioquímicas	Pruebas cognitivas	Otro tipo de pruebas
(Gutiérrez, 2015)	Mexicana	50 sujetos de control y 50 sujetos de casos con 65 años o más de edad 3 participantes fueron excluidos por mal toma de datos bioquímicos	Albúmina sérica, colesterol total, triglicéridos y glucemia en ayunas	MMSE (Mini Mental State Examination)	Índice de Barthel Genotipado
(Sharifipour, 2019)	Iraní	70 sujetos (34 con Alzheimer y 26 sujetos control)	HOMA-IR Glucosa en sangre Examen de sangre ELISA (también se midieron niveles de Visfatina)	DSM-V (Manual diagnóstico y estadístico de los trastornos mentales, quinta edición) MMSE	Peso, talla e IMC
(Fava, 2017)	Italiana	335 sujetos de casos	HOMA IR	MMSE	Resonancia magnética

		(repartidos en tres grupos)	Química sanguínea Hb1Ac	ADASCog (Alzheimer Disease's Assessment-Scale Cognitive-Subscale) ADCS-ADL	(MRI) o tomografía craneal (CT) craneal
(Jurado, 2015)	Ecuatoriana	309 individuos 142 diabéticos y 167 no diabéticos de 55 y 65 años de edad	Hemograma completo, glucosa en ayunas, Hb1Ac, urea, creatinina, colesterol total, HDL, LDL, triglicéridos, sodio, potasio, calcio y hormonas tiroideas	Test de audición, retención de memoria, fluidez verbal, auditivo, numérico, pruebas de velocidad de procesamiento, prueba de tiempo de reacción, entre otros.	Escala de Depresión del Centro de Estudios Epidemiológicos (CES-D)
(Chin-Chou, 2014)	Taiwanés	Muestra de 1,000,000 del El programa del Seguro Nacional de Salud en Taiwán, donde	Química sanguínea (valores tomados del sistema de datos)	DSM-V MMSE	No reporta otro tipo de estudio de importancia

		71,433 pacientes diabéticos recién diagnosticados 71,311 sujetos no diabéticos	Insulina en sangre		
(Thankappan, 2018)	India	Fueron seleccionados 40 pacientes del Instituto Nacional de Salud Mental y Neurociencias	Examen de sangre ELISA	HMSE (Hindi Mental State Examination) EASI (Everyday Abilities Scale for India) y (CDR) Clinical Dementia Rating	Genotipado APOE
(Hoscheidt, 2016)	Estadounidense	70 pacientes del Centro de Investigación de Enfermedades de Alzheimer de Wisconsin (ADRC)	HOMA IR	Batería completss de varias pruebas de cognición	Genotipado APOE IMC
(Moran, 2015)	Estadounidense	816 sujetos (124 personas con DM2 y 692 personas sin DM2)	Glucosa en ayunas	MMSE ADASCog	Resonancia magnética Genotipado APO e4 IMC

En la tabla de datos de los estudios recabados, se resumieron todos los datos extraídos de cada artículo, en donde podemos observar que en todos se aplicaron pruebas bioquímicas y pruebas cognitivas, siendo las más utilizadas HOMA IR y Mini Mental State Examination (MMSE), respectivamente. Se enlistan los artículos por autor y en el mismo orden que en la tabla de títulos, se muestra la población en donde fueron realizados los estudios, en número de participantes, las pruebas bioquímicas y cognitivas aplicadas y por último se especifica si se realizaron otro tipo de pruebas diferentes a las ya mencionadas, siendo la resonancia magnética, IMC y genotipado, las pruebas adicionales más utilizadas.

### 3.5.3.2 Resultados generales de los artículos recabados

Para tener un panorama general de los resultados obtenidos por cada estudio, se van a extraer y colocar en una tabla de recolección de resultados generales de cada estudio (tabla 8). En esta tabla se identificarán los artículos por su autor y estarán ordenados de la misma manera que en la tabla de títulos (tabla 6); en esta tabla se añadió un apartado de casos positivos, en el cual, se colocaran el número de sujetos que presentaron DM2 o resistencia a la insulina junto con la Enfermedad de Alzheimer.

Tabla 8. Resultados generales y casos positivos de cada estudio

Referencia	Resultados generales	Casos positivos
(Gutiérrez, 2015)	La evidencia mostro que el polimorfismo del Alelo C de la enzima degradadora de insulina (IDE), está presente en los sujetos de estudio que presentan Diabetes Mellitus 2. La prevalencia del alelo C de IDE fue del 98% en cualquiera de sus formas en personas con deterioro cognitivo. Concluyendo que la presencia de polimorfismo del gen de IDE en población mexicana, actúa como un factor de riesgo para desarrollar la Enfermedad de Alzheimer	En 42 de los 50 sujetos del grupo de casos (con Enfermedad de Alzheimer) se mostró la presencia de polimorfismo del gen de IDE

<p>(Sharifipour, 2019)</p>	<p>Los resultados evidenciaron que los niveles de glucosa en sangre fueron mayores (promedio de 147.4 mg/dl) en sujetos con Alzheimer, que en el grupo control en donde los niveles de glucosa fueron menores (promedio de 102 mg/ dl). Por otra parte, el índice HOMA se incrementó a 5.2 en pacientes con Alzheimer, en comparación con los pacientes sanos en donde fue de 2.9</p> <p>Los resultados de este estudio muestran la presencia de resistencia a la insulina sistémica en pacientes con Alzheimer.</p>	<p>El 71% (24 de 34 sujetos) de los pacientes con la enfermedad de Alzheimer presentaron resistencia a la insulina</p>
<p>(Fava, 2017)</p>	<p>El estudio se hizo con tres grupos diferentes: Índice HOMA normar (NHI), índice HOMA moderato (MHI) e índice HOMA alto (HHI), se les aplicaron tres diferentes pruebas cognitivas: MMSE, ADCS-ADL y ADASCog; 158 sujetos (que conforman el grupo HHI) mostraron menor puntaje en dos de las tres pruebas cognitivas aplicadas (MMSE y ADASCog), en comparación con los otros dos grupos.</p> <p>Los pacientes con DM2, con índice HOMA mayor o igual a 10 presentaron puntajes más deteriorados en las pruebas cognitivas MMSE y ADASCog. La evidencia del estudio mostro que entre mayor sea el índice HOMA es equivalente al deterioro cognitivo que presentan los pacientes.</p>	<p>158 sujetos de 335 obtuvieron un índice HOMA elevado y un puntaje bajo en las pruebas cognitivas aplicadas.</p>
<p>(Jurado, 2015)</p>	<p>Los sujetos (n=142) con mayores niveles de hemoglobina glicosilada con un promedio de (8.6) obtuvieron un puntaje menor en las pruebas cognitivas</p>	<p>El estudio estuvo conformado por 309 individuos, de los cuales, 142 presentaron</p>



	Los resultados revelaron que el grupo diabético presentó un desempeño significativamente inferior en todas las tareas cognitivas evaluadas	deterioro cognitivo relacionado con la presencia de DM2
(Chin-Chou, 2014)	Este estudio tuvo una duración de 11 años, durante el tiempo que duro el estudio los pacientes diabéticos experimentaron una mayor incidencia de EA que los no diabéticos. Los resultados de este estudio arrojaron que el riesgo de desarrollar Alzheimer aumentó significativamente en pacientes que tienen mayor tiempo con diagnóstico de Diabetes	346 de los pacientes diabéticos fueron diagnosticados con EA, y 266 sujetos no diabéticos fueron diagnosticados con EA
(Thankappan, 2018)	En este estudio se mostró que los casos de EA con una forma más severa de demencia tenían mayor nivel de insulina y también se evidencio que los sujetos con demencia y diabetes mórbida tenían una mayor frecuencia de alelos Apo E4 (factor determinante en la fisiopatología del Alzheimer)	De los 40 sujetos del estudio solo el 25% (10 sujetos) con Alzheimer, mostraron irregularidades en los niveles de insulina
(Hoscheidt, 2016)	Los análisis de este estudio se basaron en biomarcadores de neurodegeneración relacionados con los niveles de HOMA-IR, con lo que se pudo evidenciar que la presencia de resistencia a la insulina se ve relacionada con niveles altos de precursor de la proteína $\beta$ -amiloide, también se pudo evidenciar que los sujetos con resistencia a la insulina mostraban mayor expresión de la proteína TAU y por lo consiguiente un menor rendimiento cognitivo	La muestra de este estudio consistió en 70 sujetos con RI, los 70 sujetos mostraron biomarcadores para neurodegeneración

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

Los resultados encontrados en cada artículo tienen en común la presencia de resistencia a la insulina y como esta puede afectar varias estructuras cerebrales, desde la sobreexpresión de proteínas implicadas en la fisiopatología de la Enfermedad de Alzheimer, hasta la alteración en la estructural del hipocampo. En cuanto a la población mexicana, uno de los estudios más relevantes que existen sobre la resistencia a la insulina como factor para desarrollar Alzheimer, explica una alteración en el gen que participa en la expresión de la enzima degradadora de insulina a nivel cerebral presente en la mayoría de los sujetos estudiados con DM2. Es importante prestar atención a la variedad de poblaciones estudiadas en cada artículo, siendo esta una evidencia importante que los desequilibrios metabólicos tienen implicaciones a nivel cerebral, causando problemas cognitivos que con el tiempo evolucionan al desarrollo de la Enfermedad de Alzheimer.

### 3.5.3.3 Fisiopatología propuesta por cada artículo

Tabla 9. Proceso patológico propuesto por cada estudio

Referencia	Población	Fisiopatología propuesta
(Gutiérrez, 2015)	Mexicana	La insulina juega un papel central en el desarrollo de Alzheimer, ya que, la insulina puede conducir a la acumulación de péptido beta amiloide por la expresión

		<p>disminuida del gen de la enzima de degradadora de insulina. El polimorfismo del alelo C (rs2209972) de la enzima degradadora de insulina está vinculado a la enfermedad de Alzheimer y está presente hasta en el 17,6% de los pacientes con EA. Se plantea, que un mal funcionamiento en la enzima degradadora de insulina, condicionado por el polimorfismo del alelo C (rs2209972) va a influir en desatar la cascada patológica característica de la enfermedad de Alzheimer, en individuos con DM2</p>
(Sharifipour, 2019)	Iraní	<p>La resistencia a la insulina central se asocia con un desequilibrio en el metabolismo de la glucosa a nivel cerebral e inducción de una atrofia celular, por otra parte, la disfunción en la señalización de la insulina también condiciona a la hiperfosforilación de la proteína TAU, disfunción mitocondrial y neuroinflamación.</p> <p>Un factor importante en el desarrollo de la fisiopatología de la Enfermedad del Alzheimer, es la presencia de trastornos metabólicos y problemas nutricionales con años de diagnóstico.</p>
(Fava, 2017)	Italiana	<p>La gravedad del estado de resistencia a la insulina está relacionada con la gravedad del deterioro cognitivo, es decir, entre mayor sea en nivel de HOMA- IR en un individuo, mayor será su deterioro cognitivo, sin embargo, no se encontró relación entre APOe2 y el estado de deterioro cognitivo.</p> <p>Un estado de resistencia a la insulina se ve asociado con neuroinflamación, estrés oxidativo, toxicidad por altos niveles de glucosa y enfermedad microvascular.</p>
(Jurado, 2015)	Ecuatoriana	<p>La diabetes mellitus está asociada a un aumento en el riesgo del deterioro cognitivo, una acelerada</p>

		<p>disminución de la tasa cognitiva en adultos mayores y un riesgo aumentado de demencia. Se ha observado que los niveles elevado de hemoglobina glicosilada y la glicemia en ayunas, están relacionadas con un menor desempeño de los individuos en pruebas de memoria y un menor volumen del hipocampo.</p> <p>Un estado de hiperglucemia crónica puede desencadenar daños en la microvasculatura y microvasculatura en todo el organismo, incluyendo el tejido cerebral, lo cual puede conllevar a la demencia.</p>
(Chin-Chou, 2014)	Taiwanés	<p>Los depósitos de péptidos b-amiloides, considerados como la red principal para la patogénesis de la enfermedad de Alzheimer, están condicionados por la presencia de resistencia a la insulina, la cual, interviene en el metabolismo del péptido b-amiloide, el bajo nivel de insulina en el sistema nervioso central puede afectar los niveles de la enzima degradadora de insulina, proceso que también afecta al péptido el b-amiloide. En este estudio también se plantea que la hiperglucemia va a desencadenar estrés oxidativo a nivel cerebral desatando una cascada de procesos patológicos característicos de la Enfermedad de Alzheimer.</p> <p>El riesgo de desarrollar Alzheimer se relaciona con un mayor tiempo de diagnóstico de DM2.</p>
(Thankappan, 2018)	India	<p>El deterioro en la señalización de la insulina puede desencadenar una mayor acumulación de <math>\beta</math> amiloide, hiperfosforilación de la proteína tau, especies reactivas de oxígeno, moléculas proinflamatorias y proapoptóticas.</p>

		<p>El estudio plantea que los niveles de insulina (resistencia a la insulina) van a condicionar la gravedad con la que se presente un deterioro cognitivo.</p>
<p>(Hoscheidt, 2016)</p>	<p>Estadounidense</p>	<p>La Diabetes Mellitus 2 y la resistencia a la insulina son un factor de riesgo para el desarrollo de la Enfermedad de Alzheimer esporádica de inicio tardío, ya que, los desequilibrios en la señalización de la insulina contribuyen a una cascada de procesos neuropatológicos que promueven la aparición de procesos amiloidogénicos y neurotoxicidad. Se plantea que la resistencia a la insulina promueve la producción del péptido A amiloidogénico. Otro proceso patológico que también se ve implicado es la disminución del gen de la enzima degradadora de insulina, la cual degrada la insulina y evita la acumulación de proteína péptido beta amiloide. Otro proceso neurodegenerativo que también se ve implicado en relación a la resistencia a la insulina es la producción de proteínas TAU.</p> <p>La investigación sugiere que la desregulación de la insulina puede tener efectos nocivos en el rendimiento de la memoria que preceden o actúan en conjunto con cambios patológicos precoces de EA.</p>
<p>(Moran, 2015)</p>	<p>Estadounidense</p>	<p>La Diabetes Mellitus 2 está asociada con atrofia cerebral y con cambios en algunas regiones cerebrales como un grosor cortical más bajo y un menor volumen del hipocampo. Se han planteado varios mecanismo por los cuales la presencia de DM2 puede desencadenar Alzheimer, dos de los mecanismos son: 1) La presencia de hiperglucemia causa un transporte anormal de glucosa cerebral y glicación avanzada en tejido cerebral, lo que propicia al aumento de la expresión de proteína</p>

		<p>TAU, 2) La baja regulación de los receptores cerebrales de insulina conducen a una sobre activación del importante regulador de fosforilación la proteína tau, la quinasa GSK-3b; mecanismos que son responsables de desatar todas las irregularidades cerebrales, presentes en la Enfermedad de Alzheimer.</p>
--	--	--

Los estudios recabados presentan procesos patológicos similares, algunos lo explican cómo atrofia cerebral, cambios en la morfología y fisiología de los órganos del sistema nervioso central, mientras que otros lo explican cómo acumulación de proteínas, estrés oxidativo o neuroinflamación, sin embargo, todos concuerdan que la presencia de resistencia a la insulina desencadena cambios en los procesos cerebrales y no solo en los procesos metabólicos, desatando un cascada de procesos que generan deterioro cognitivo. Hay estudios que no explican claramente una fisiopatológica, sin embargo, concluyen que la gravedad de la resistencia a la insulina se vincula con la gravedad del deterioro cognitivo que cada individuo presenta; muchas de las investigaciones sugieren que se realicen más estudios para estudiar más a fondo cada proceso fisiopatológico planteado.

### **Conclusiones**

Los estudios analizados para esta línea de investigación muestran una marcada relación entre la resistencia a la insulina y la Enfermedad de Alzheimer, detectadas y medidas con ayuda de pruebas bioquímicas y pruebas cognitivas; cada estudio plantea un proceso patológico diferente, entorno a la resistencia a la insulina y el desarrollo de Alzheimer, pero todos llegan a la conclusión de que la resistencia a la insulina y un estado de hiperglucemia, impactan en el tejido cerebral encargado de la cognición.

Se ha planteado que la resistencia a la insulina es un factor de riesgo para desarrollar Alzheimer, ya que, esta condición genera anomalías en el tejido cerebral, una de esas anomalías es la hiperfosforilación de la proteína Tau, implicada en la fisiopatológica de EA, ya que, crea un cúmulo anormal de proteínas compuestas por fibras entrelazadas presentes en el interior de las neuronas, lo que lleva a un proceso de neurodegeneración. Otros mecanismos que también se relacionan con la resistencia a la insulina y EA, son el

estrés oxidativo, acumulación del péptido  $\beta$ -amiloide y citoquinas inflamatorias; la activación de estos procesos por una mala señalización de la insulina a nivel cerebral, van a tener gran impacto en el tejido neuronal, generando un daño en este y por lo consiguiente, una afección en el proceso de sinapsis, teniendo como resultado el desarrollo de enfermedades neurodegenerativas, como la Enfermedad de Alzheimer. A lo largo de la investigación, se logró comprobar de manera indirecta esta relación, tanto en libros, revistas y artículos de revisión, como en los artículos experimentales, la presente línea de investigación apunta a que la resistencia a la insulina es un factor relevante para el desarrollo de procesos neurodegenerativos. Con esta nueva línea de investigación, se incluye un nuevo proceso de prevención para los pacientes con Diabetes Mellitus 2, siendo necesario mantener estables a este tipo de pacientes para evitar el desarrollo de enfermedades neurodegenerativas, evitando que esta sume una discapacidad en este tipo de pacientes, por consiguiente, es necesario que la enfermedad de Alzheimer se comience a tratar de manera multidisciplinaria, incluyendo a la nutrición.

### **Recomendaciones para futuros estudios**

Las líneas de investigación que abordan este tema, son casi nulas en México, y teniendo en cuenta la alta prevalencia de Diabetes Mellitus que hay en el país, es necesario indagar y estudiar la relación entre resistencia a la insulina y Alzheimer, es importante que se hagan más estudios en población mexicana y que se determinen los factores característicos en dicha población, que determinen el desarrollo de la Enfermedad de Alzheimer desde la Diabetes Mellitus 2 o la resistencia a la insulina.

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

Esta línea de investigación se elaboró como revisión sistemática, con el objetivo de ser un gran cimiento y antecedente para la elaboración de líneas de investigación experimentales

que comprueben están relación en población mexicana, ya que, es una de las primeras investigaciones que abordan este tema en el país.

## Anexos

### Anexo A. Formato de selección potencial de artículos

Formato de selección de artículos potenciales			
Título del artículo:			
Año de publicación:			
Criterios de inclusión			
1. ¿Cumple con los años especificados de antigüedad (7 años)?			
	Si	No	
2. ¿Tiene un alcance experimental?			
	Si	No	
3. ¿La investigación es realizada por los autores del artículo?			
	Si	No	
4. ¿El estudio realizado se enfoca en la relación de resistencia a la insulina y Alzheimer?			
	Si	No	
5. ¿El estudio trabaja con sujetos con detección de DMII, RI o EA?			
	Si	No	
6. ¿Se le aplicaron pruebas bioquímicas a los participantes?			
	Si	No	
7. ¿Se le aplicaron pruebas cognitivas a los participantes?			
	Si	No	
Incluir artículo, solo sí la respuesta a todos los criterios fue SI			
Incluido		Excluido	



Título del artículo:			
Año de publicación:			
<b>Criterios de inclusión</b>			
1. ¿Cumple con los años especificados de antigüedad (7 años)?			
	Si	No	
2. ¿Tiene un alcance experimental?			
	Si	No	
3. ¿La investigación es realizada por los autores del artículo?			
	Si	No	
4. ¿El estudio realizado se enfoca en la relación de resistencia a la insulina y Alzheimer?			
	Si	No	
5. ¿El estudio trabaja con sujetos con detección de DM2, RI o EA?			
	Si	No	
6. ¿Se les aplicaron pruebas bioquímicas a los participantes?			
	Si	No	
7. ¿Se les aplicaron pruebas cognitivas a los participantes?			
	Si	No	
Incluir artículo, solo sí la respuesta a todos los criterios fue SI			
Incluido		Excluido	

Fuente elaboración propia a partir de (Ferreira, Urrutia & Coello, 2011)

## Anexo B. Formato de organización de datos para artículos incluidos oficialmente

<b>Formato de organización de datos para artículos ya incluidos oficialmente</b>			
<b>Título de artículo</b>			
<b>Lugar de publicación</b>		<b>Año de publicación</b>	
<b>Número de participantes</b>			
<b>Criterios de exclusión e inclusión de los sujetos</b>			
<b>Análisis bioquímicos aplicados</b>			
<b>Pruebas cognitivas aplicadas</b>			
<b>Otras pruebas aplicadas</b>			
<b>Metodología del estudio</b>			

Fuente elaboración propia a partir de (Ferreira, Urrutia & Coello, 2011)

### Anexo C. Cronograma de actividades

Cronograma de Tesis	2019					2020				
	A	S	O	N	D	F	M	A	M	J
1. Planteamiento del problema y objetivos de la investigación	■	■								
2. Antecedentes		■	■							
3. Revisión de la literatura y marco teórico				■	■					
4. Metodología						■	■			
5. Descripción del procedimiento							■	■		
6. Análisis de los datos y resultados									■	
7. Desarrollo del modelo										■
8. Conclusiones e implicaciones										■
9. Limitaciones, contribuciones y anexos										■

### Referencias

- An, Y., Varma, V. R., Varma, S., Casanova, R., Dammer, E., Pletnikova, O., ... Thambisetty, M. (2018). Evidence for brain glucose dysregulation in Alzheimer's disease. *Alzheimer's & Dementia*, 14(3), 318–329. Recuperado de doi:10.1016/j.jalz.2017.09.011
- Aranda, M., & Calabria, A., (2019). Impacto económico-social de la enfermedad de Alzheimer. *Neurología Argentina*, 11(1), 19-26. Recuperado de <https://doi.org/10.1016/j.neuarg.2018.11.001> .
- Barsh, G., Bauer, D., Bloch, K., Burman, B., Chesnutt, M., Davoren, B., Else, T., Fode, M., Funk, J., Gelber, A., Hammer, G., Heung, M., Ix, J., Johnston, E., Khalili, M., Kishiyama, J., Kusumoto, F., Kwok, Y., Levine, S., Lomen, C., McCalmont, T., McPhee, S., Meier, M., Mills, J., Mitrovic, I., Moasser, M., Ohl, D., Perlman, R., Prendergast, T., Rosen, A., Sellmeyer, D., Shoback, D., Sonksen, J., Sonnenday, C., Stappenbeck, T., Taylor, R., & Wang, S. (2014). *Fisiopatología de la enfermedad. Una introducción a la medicina clínica*, D.F., México, McGraw-Hill Education.
- Blázquez, E., Velazquez, E., Hurtado V. & Ruiz, J. (2014). Insulin in the brain: it pathophysiological implications for states related with central insulin resistance , type 2 diabetes and Alzheimer's disease. *Frontiers in Endocrinology*, vol. 5. Recuperado de: doi: 10.3389 / fendo.2014.00161

- Ciudin, A. (2016). Diabetes Mellitus tipo 2 y enfermedad de Alzheimer: una relación para no olvidar. *Endocrinología y nutrición*, p. 3. Recuperado de <http://dx.doi.org/10.1016/j.endonu.2015.12.004>
- Chin-Chou, H., Chia-Ming, C., Hsin-Bang, L., Liang-Yu, L., Chun-Chih, C., Chien-Yi, H., . Wang-Leong, C. (2014). Diabetes mellitus and the risk of alzheimer's disease: a nationwide population-based study. *PLOS-ONE*, 9(1), 1-7. Recuperado de doi:10.1371/journal.pone.0087095
- Delikkaya, B., Moriel, N., Tong, M., Gallucci, G., & de la Monte, S., (2019). Altered expression of insulin- degrading enzyme and regulator of calcineurin in the rat intracerebral streptozotocin model and human apolipoprotein Eε4- associated Alzheimer's disease. *Alzheimer's & Dementia: Diagnosis, assesment & disease monitoring*, (11), 392-404. Recuperado de <https://doi.org/10.1016/j.dadm.2019.03.004>
- Escrivá, F. (2010). Acciones de la insulina sobre el Sistema Nervioso Central (SNC). Universidad Complutense. Recuperado de <http://dx.doi.org/ES/monoranf.v0i0.1051>
- Fava, A., Colica, C., Plastino, M., Messina, D., Cristiano, D., Opirari, C., ... Bosco, D. (2017). Cognitive impairment is correlated with insulin resistance degree: the "PANICO-study." *Metabolic Brain Disease*, 32(3), 799–810. Recuperado de doi:10.1007/s11011-017-9977-4
- Fawzy Fahim, V., Wadie, W., Shafik, A. N., & Ishak Attallah, M. (2018). Role of simvastatin and insulin in memory protection in a rat model of diabetes mellitus and dementia. *Brain Research Bulletin*. Recuperado de doi:10.1016/j.brainresbull.2018.10.012
- Ferreira, I., Urrútia, G. & Coello, P. (2011). Revisiones sistemáticas y metaanálisis: bases conceptuales e interpretación. *Revista Española de Cardiología*. 64(8), 688-696. Recuperado de doi:10.1016/j.recesp.2011.03.029
- Ferreira, L., Fernandes, C., Vieira, M., & De Felice, F. (2018). Insulin resistance in Alzheimer's disease. *Frontiers in Neuroscience*, (12), 1-11. Recuperado de <https://doi.org/10.3389/fnins.2018.00830>

- Flores, F., Cabeza, A. & Calarco, E. (2005). *Endocrinología*, 5ª edición. D.F., México, Editorial Méndez editores.
- García, B. (2018). Las demencias: Enfermedad de Alzheimer. Universidad de Cantabria, facultad de enfermería, 1-38. Recuperado de <https://repositorio.unican.es/xmlui/bitstream/handle/10902/14102/GarciaPerezBM.pdf?sequence=1&isAllowed=y>
- Griffith, C., Eid, T., Rose, G. & Patrylo, P. (2018). Evidence for altered insulin receptor signaling in Alzheimer's disease. *Neuro pharmacology*, 1-55. Recuperado de <https://doi.org/10.1016/j.neuropharm.2018.01.008>
- Gutiérrez-Hermosillo, H., Díaz De León-González, E., Palacios-Corona, R., Cedillo-Rodríguez, J. A., Camacho-Luis, A., Reyes-Romero, M. A., ... Blandón, P. A. (2015). C allele of the rs2209972 single nucleotide polymorphism of the insulin degrading enzyme gene and Alzheimer's disease in type 2 diabetes, a case control study. *Medicina Clínica*, 144(4), 151–155. Recuperado de doi:10.1016/j.medcli.2013.09.035
- Guilhaume, B., Perlemuter, L., Le Bert, M. & Berthe, M. (1979) *Endocrinologia Diabetes*, Barcelona, España, Editorial Toray Masson.
- Guyton, A. & Hall, J. (2006). *Tratado de fisiología médica*, 11ª edición, España, Editorial Elsevier Inc.
- Gutiérrez, C., Roura, A. & Olivares, J. (2017). Mecanismos moleculares de la resistencia a la insulina: Una actualización. *Gaceta Medica de México*, 28, 153-214. Recuperado de [https://www.anmm.org.mx/GMM/2017/n2/GMM\\_153\\_2017\\_2\\_214-228.pdf](https://www.anmm.org.mx/GMM/2017/n2/GMM_153_2017_2_214-228.pdf)
- Hernández, R., Fernández, C. & Baptista, M. (2014). *Metodología de la investigación*, 6ª edición. D.F., México. Editorial McGraw Hill
- Hoscheidt, S. M., Starks, E. J., Oh, J. M., Zetterberg, H., Blennow, K., Krause, R. A., ... Bendlin, B. B. (2016). Insulin Resistance is Associated with Increased Levels of Cerebrospinal Fluid Biomarkers of Alzheimer's Disease and Reduced Memory

- Function in At-Risk Healthy Middle-Aged Adults. *Journal of Alzheimer's Disease*, 52(4), 1373–1383. Recuperado de DOI 10.3233/JAD-160110
- Huang, C.-C., Chung, C.-M., Leu, H.-B., Lin, L.-Y., Chiu, C.-C., Hsu, C.-Y., ... Chan, W.-L. (2014). Diabetes Mellitus and the Risk of Alzheimer's Disease: A Nationwide Population-Based Study. *PLoS ONE*, 9(1), e87095. Recuperado de doi:10.1371/journal.pone.0087095
- Jagua, A., Marín, R., Granados, L. & Ávila, V. (2008) Insulina cerebral. *Colombia Medica*, vol. 39 (1), p.107-116. Recuperado de <http://www.scielo.org.co/pdf/cm/v39n1/v39n1a14.pdf>
- Jun, L., Cesari, M., Fei, L., Dong, B. & Vellas B., (2016). Effects of Diabetes Mellitus on Cognitive Decline in Patients with Alzheimer Disease: A Systematic Review. *Canadian Journal of Diabetes*, 1-6. Recuperado de <http://dx.doi.org/10.1016/j.jcjd.2016.07.003>
- Jiménez, B. (2016). Diabetes y Alzheimer. Facultad de Farmacia Universidad Complutense. Recuperado de <http://147.96.70.122/Web/TFG/TFG/Memoria/BEATRIZ%20ARDIZONE%20JIMENEZ.pdf>
- Jurado, Maria-Beatriz, Santibáñez, Rocío, Palacios-Mendoza, Michael, Moreno-Zambrano, Daniel, Peñaherrera, Carlos, Duarte, Maria-Carolina, Gamboa, Ximena, Cevallos, Carlos, Regato, Ibeth, Palacio, Ana, & Tamariz, Leonardo. (2018). Deterioro Cognitivo en pacientes diabéticos entre 55 a 65 años de edad. Reporte final de estudio observacional, transversal en la ciudad de Guayaquil.. *Revista Ecuatoriana de Neurología*, 27(1), 41-50. Recuperado de [http://scielo.senescyt.gob.ec/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S2631-25812018000100041&lng=es&tlng=es](http://scielo.senescyt.gob.ec/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S2631-25812018000100041&lng=es&tlng=es).
- Martínez, V. (2013). Paradigmas de investigación. Manual multimedia para el desarrollo de trabajos de investigación. Recuperado de [https://pics.unison.mx/wp-content/uploads/2013/10/7\\_Paradigmas\\_de\\_investigacion\\_2013.pdf](https://pics.unison.mx/wp-content/uploads/2013/10/7_Paradigmas_de_investigacion_2013.pdf)

- Micheli, F. & Fernandez, M., (2013) *Neurología*, 2ª edición, Buenos Aires Argentina, Editorial Medica Panamericana.
- Minenza, A. Aguilar, S., Ávila, A. & García, G. (2012). *Neurología Geriátrica*. D.F, México, Editorial Corinter.
- Morán, C., Beare, R., Phan, TG, Bruce, DG, Callisaya, ML, Srikanth, V. (2015). Type 2 diabetes mellitus and biomarkers of neurodegeneration. *Neurología*, 85 (13), 1123-1130. Recuperado de doi: 10.1212 / WNL.0000000000001982
- Niures, M., Nitrini, R. (2015). Mechanisms linking brain insulin resistance to Alzheimer's disease. *Dement Neuropsychol*, vol. 9 (2), p. 96-102. Recuperado de DOI: 10.1590/1980-57642015DN9200000
- Otzen, T. & Manterola, C. (2017). Técnicas de muestreo sobre una población a estudio. *Int. J. Morphol.* 35 (1), 227-232. Recuperado de <http://dx.doi.org/10.4067/S0717-95022017000100037>
- Pardeshi, R., Bolshette, N., Gadhawe, K., Ahire, A., Ahmed, S., Cassano, T., Gupta, V., Lahkar, M. (2017). Insulin signaling: An opportunistic target to minimize risk of Alzheimer's disease. National Institute of Pharmaceutical Education and Research (NIPER). Recuperado de <http://dx.doi.org/doi:10.1016/j.psyneuen.2017.05.004>
- Parraqueño, A. (2016). *Metodología de la investigación en salud*. Riobamba, Educador. Editorial Espoch
- Petrov, D., Pedrós, I., Artiach, G., Sureda, F. X., Barroso, E., Pallàs, M., ... Camins, A. (2015). High-fat diet-induced deregulation of hippocampal insulin signaling and mitochondrial homeostasis deficiencies contribute to Alzheimer disease pathology in rodents. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - Molecular Basis of Disease*, 1852(9), 1687–1699. Recuperado de doi:10.1016/j.bbadis.2015.05.004
- Ramos, C. (2015). Los paradigmas de la investigación científica. *Av.psicol.* 23(1), 1-9. Recuperado de: [http://www.unife.edu.pe/publicaciones/revistas/psicologia/2015\\_1/Carlos\\_Ramos.pdf](http://www.unife.edu.pe/publicaciones/revistas/psicologia/2015_1/Carlos_Ramos.pdf)

- Sharifipour, E., Sharifimoghadam, S., Hassanzadeh, N., Ghasemian Mojarad, N., Ghoreishi, A., Hejazi, S. A., & Rohampour, K. (2019). Altered plasma visfatin levels and insulin resistance in patients with Alzheimer's disease. *Acta Neurologica Belgica*. doi:10.1007/s13760-019-01084-9
- Shi, L., Zhang, Z., Li, L., & Hölscher, C. (2017). A novel dual GLP-1/GIP receptor agonist alleviates cognitive decline by re-sensitizing insulin signaling in the Alzheimer icv. STZ rat model. *Behavioural Brain Research*, 327, 65–74. Recuperado de doi:10.1016/j.bbr.2017.03.032
- Subsecretaria de prevención y promoción de la Salud. (2017). Género y Salud en cifras. Secretaria de Salud, vol. 15 (3). Recuperado de [https://www.gob.mx/cms/uploads/attachment/file/315224/revista\\_15-3-1.pdf](https://www.gob.mx/cms/uploads/attachment/file/315224/revista_15-3-1.pdf)
- Talbot, K., Yan, H., Kazi, H., Ying, L., Bakshi, K., Stucky, A., Fuino, R., Kawaguchi, K., Samoyedny, A., Wilson, R., Arvanitakis, Z., Schneider, J., Wolf, B., Bennett, D., Trojanowski, J. & Arnold, S. (2012). Demonstrated brain insulin resistance in Alzheimer's disease patients is associated with IGF-1 resistance, IRS-1 dysregulation, and cognitive decline. *The Journal of Clinical Investigation*, vol. 122 (4), p.1316-1338. Recuperado de doi:10.1172/JCI59903.
- Thankappan, S., Sen, S., Subramanian, S., Sinha, P., Purushottam, M., & Bharath, S. (2018). Insulin resistance in patients with Alzheimer's dementia: A controlled study from India. *Asian Journal of Psychiatry*. Recuperado de <https://doi.org/10.1016/j.ajp.2018.10.026>
- Urrútia, G. & Bonfill, X. (2010). Declaración PRISMA: una propuesta para mejorar la publicación de revisiones sistemáticas y metaanálisis. *Medicina Clínica*, vol. 135 (11), p. 507-511. Recuperado de doi:10.1016/j.medcli.2010.01.015
- Veiga, J., De la Fuente, E. & Zimmermann, M. (2008). *Medicina y Seguridad del Trabajo*. 54(210), 81-88. Recuperado de [http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0465-546X2008000100011&lng=es&tlng=es](http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0465-546X2008000100011&lng=es&tlng=es).

Velazquez, R., Tran, A., Ishimwe, E., Denner, L., Dave, N., Oddo, S., & Dineley, K. T. (2017). Central insulin dysregulation and energy dyshomeostasis in two mouse models of Alzheimer's disease. *Neurobiology of Aging*, 58, 1–13. Recuperado de doi:10.1016/j.neurobiolaging.2017.06.003