

UNIVERSIDAD INTERNACIONAL DE LAS AMÉRICAS

FACULTAD DE CIENCIAS DE LA SALUD

ESCUELA DE MEDICINA Y CIRUGÍA

Título:

Relación entre la insulinoresistencia y la enfermedad de Alzheimer en el paciente
adulto mayor en América en el período 2015-2022

Nombre de las sustentantes:

Dayce Gloriana Cruz Mora

Nathalie Rodríguez Herrera

Tutor:

Dr. Tony Fabián Ruiz Chavarría

Año 2024

Modalidad de tesis para optar por el grado de Licenciatura en Medicina y Cirugía

I. Resumen

La resistencia a la insulina es una condición clínica con alta prevalencia y fuerte asociación con otras patologías, crea relevancia en su detección precoz. Su relación con la enfermedad de Alzheimer, demencia de tipo neurodegenerativa, con rasgos clínicos y patológicos, hacen que sea propenso su desarrollo, estableciéndose con mayor incidencia en la población adulta mayor. Aproximadamente 50 millones de personas sufren este tipo de demencia en el mundo, estimándose para el año 2030 esta cifra aumente a 80 millones por lo que es importante comprender los mecanismos que relacionan estas dos patologías. Se realiza un estudio de revisión bibliográfica, donde se recopila información de una base de datos de diferentes páginas web como PubMed, Elsevier, SciELO, Google Scholar, donde se identifican estudios que analizan los mecanismos que existen entre la insulinoresistencia y la enfermedad del Alzheimer, estudios que señalan los diferentes fármacos hipoglucemiantes y su relación con protección cerebral, disminución del deterioro cognitivo. Sin embargo, se resalta la necesidad de protocolos referentes a insulinoresistencia y enfermedad de Alzheimer en la población adulta mayor en los sistemas de salud en América.

Abstract

Insulin resistance, a clinical condition with high prevalence and strong association with other pathologies, creates relevance in its early detection. Its relationship with Alzheimer's disease, neurodegenerative dementia, with clinical and pathological features, making its development prone, with a higher incidence in the older adult population. Approximately 50 million people suffer from this type of dementia in the world, and it is estimated that by 2030 this figure will increase to 80 million, so it is important to understand the mechanisms that link these two pathologies. A bibliographic review study is carried out, where information is collected from a database of different websites such as PubMed, Elsevier, SciELO, Google Scholar, where studies that analyze the mechanisms that exist between insulin resistance and Alzheimer's disease are identified. studies that point out the different hypoglycemic drugs and their relationship with brain protection, reduction of cognitive deterioration. However, the need for protocols regarding insulin resistance and Alzheimer's disease in the elderly population in the health systems in America is highlighted.

II. Agradecimientos

Le agradezco a Dios primeramente por permitirme llegar a esta etapa de mi carrera universitaria, porque siempre me brindó todas las oportunidades posibles para llegar hasta acá y me dio las fuerzas para lograrlo. Doy gracias con todo mi corazón a mis padres y a mi hermana, quienes han estado a mi lado en todo momento, apoyándome, dándome aliento en cada paso, siendo mis motores en todo este proceso.

Agradezco a mi novio Bryan, por compartir conmigo también tantos momentos de mi carrera, por acompañarme, apoyarme, y motivarme siempre de la mano por más difícil que fuese. También me siento muy agradecida con todas las personas que me han apoyado, familiares cercanos, amigos, compañeros, profesores, al Dr. Tony Ruiz por toda la paciencia, apoyo y enseñarnos tanto.

Le agradezco a Dios por unirme con mi gran amiga Nathalie, para juntas culminar esta etapa tan importante en nuestra carrera. Gracias por tanta paciencia y tanto apoyo; es un logro de las dos.

Dayce Gloriana Cruz Mora

Mi principal agradecimiento es a mis padres, quienes me han estado impulsando a lo largo de esta carrera y el camino que esta conlleva, quienes me han acompañado en todos los procesos de esta, quienes me han suministrado los medios y me han impulsado en los momentos arduos y a llegar donde estoy ahorita.

Gracias a Kevin y Kyle, quienes también han estado para mí en este proceso de formación. Y a la vida por ponerme personas excepcionales en el momento indicado.

También agradezco a todas las personas que han ayudado en mi formación de distintas maneras, y a poder culminar este proyecto tan importante y significativo para mí.

Gracias a mi compañera y amiga Dayce, quien estuvo apoyándome a lo largo de este proyecto, así como a concluirlo; gracias por ser el apoyo que necesitaba. Agradezco de igual manera a nuestro tutor por guiarnos, explicarnos en este periodo de tesis, así como por el aprendizaje brindado.

Nathalie Rodríguez Herrera

III. Dedicatoria

Principalmente se la dedico a Dios; a Él le debo absolutamente todo. También a mis padres, a mi hermana y a mi novio, quienes me apoyan e impulsan cada día, me alientan siempre a dar lo mejor de mí en cada cosa que realizo.

A mis abuelitos, quienes hace años partieron al cielo; siempre me apoyaron y querían verme culminar mi carrera universitaria, y sé que lo hacen desde el cielo.

Se la dedico al Dr. Tony Ruiz, nuestro tutor de tesis, quien es un excelente profesional con una gran calidez humana. Le agradezco de todo corazón por guiarnos en este proceso e impulsarnos a dar lo mejor de nosotras en él.

También se la dedico a mi querida compañera y amiga Nathalie; sin ella no hubiese sido posible culminar este proceso tan arduo, el cual logramos juntas.

Dayce Gloriana Cruz Mora

La principal dedicatoria de esta tesis es para Dios, mis padres, mi hermano, mi novio, quienes han estado acá apoyándome, enseñándome, motivándome hasta el último momento en este proceso tan importante y significativo para mí.

También se la dedico a mi tutor de tesis, el Dr. Tony Ruiz, quien estuvo para nosotras en este proyecto, acompañándonos en todo este proceso que tuvimos que pasar, así como por la gran enseñanza brindada en mi último año de carrera. Se la dedico también a cada uno de los doctores que han estado acompañándome en mi formación y enseñanza, y me impulsan a ser mejor profesional para un futuro.

A mi compañera Dayce, ya que realmente este trabajo es de ambas y lo hemos logrado concluir juntas. Agradezco a la vida, por permitirnos llegar hasta acá y poder compartir esta etapa tan importante para ambas.

Nathalie Rodríguez Herrera

IV. Tabla de Contenidos

I. Resumen	II
II. Agradecimientos	III
III. Dedicatoria	IV
IV. Tabla de Contenidos	V
V. Lista de tablas	VIII
VI. Lista de figuras	IX
VII. Lista de gráficos	X
VIII. Lista de abreviaturas	XI
CAPÍTULO I- INTRODUCCIÓN	1
1.1 Introducción	2
1.2 Planteamiento del problema	4
1.3 Objetivos	5
1.3.1 Objetivo General	5
1.3.2 Objetivos Específicos	5
1.4 Justificación	6
1.5 Antecedentes	10
1.5.1 Antecedentes históricos	10
1.5.2 Antecedentes internacionales	15
1.5.3 Antecedentes nacionales	16
CAPÍTULO II- MARCO TEÓRICO	19
2.1 Insulina	20
2.1.1 Definición de insulina	20
2.1.2 Funciones de la insulina en el cuerpo	25
2.2 Insulinorresistencia	26
2.2.1 Definición de insulinorresistencia	26
2.2.2 Clasificación de insulinorresistencia	27

2.2.3 Mecanismos moleculares de las acciones de la insulina	28
2.2.4 Mecanismos moleculares de la resistencia a la insulina	30
2.3 Adulto mayor	35
2.3.1 Definición de adulto mayor	35
2.3.2 Cambios metabólicos que predisponen a insulinoresistencia	36
2.4 Enfermedad de Alzheimer	38
2.4.1 Definición de demencia	38
2.4.2 Definición de enfermedad de Alzheimer	39
2.4.3 Fisiopatología	40
2.4.4 Presentación clínica	48
2.4.5 Factores de riesgo	50
2.4.6 Diagnóstico	51
2.4.7 Tratamiento	53
2.5 Insulinoresistencia y la enfermedad de Alzheimer	57
2.5.1 Insulina y cerebro	57
2.5.2 Funciones de la insulina a nivel cerebral	58
2.5.3 Mecanismos que relacionan la insulinoresistencia con enfermedad de Alzheimer	59
2.5.4 Fármacos hipoglucemiantes y su relación con la cognición en la enfermedad de Alzheimer	60
2.5.4.1 Metformina	61
2.5.4.2 Agonistas del receptor GLP-1	61
2.5.4.3 Inhibidores de la dipeptidil peptidasa-4 (DPP-4)	62
2.5.4.4 Inhibidores del cotransportador de sodio-glucosa 2 (SGLT-2)	62
2.5.4.5 Sulfonilureas	63
2.5.4.6 Insulina	64
CAPÍTULO III- MARCO METODOLÓGICO	65
3.1 Tipo de investigación	66

3.2 Lugar de estudio	66
3.3 Objeto de estudio	66
3.4 Población de estudio	66
3.5 Muestra de estudio	66
3.6 Criterios de inclusión y exclusión	67
3.7 Proceso de selección de la información	68
3.8 Fuentes de información	69
3.9 Limitaciones del estudio	69
3.10 Criterios de búsqueda	69
3.11 Clasificación según niveles de evidencia	69
CAPÍTULO IV- ANÁLISIS DE RESULTADOS	72
CAPÍTULO V- CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES	121
CAPÍTULO VI- REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	124
CAPÍTULO VII- ANEXOS	134

V. Lista de tablas

Tabla 1. Índices estimadores de la resistencia a la insulina	13
Tabla 2. Clasificación de insulinoresistencia	28
Tabla 3. Criterios de inclusión y exclusión	68
Tabla 4. Variables de investigación	70
Tabla 5. Clasificación de artículos según nivel de evidencia encontrados	72
Tabla 6. Características de las Sulfonilureas	101
Tabla 7. Factores que inciden en el control Metabólico	108
Tabla 8. Frecuencia, intensidad, tiempo y tipos de ejercicios para la población en general	108
Tabla 9. Prevalencia de diabetes tipo 2 en Latinoamérica	114
Tabla 10. Factores de riesgo que disminuyen el riesgo de insulinoresistencia	120

VI. Lista de figuras

Figura 1. Producción de la insulina en la célula beta pancreática	20
Figura 2. Composición de la estructura de la molécula de insulina	21
Figura 3. Estructura secundaria de la insulina	22
Figura 4. Estructura de la preproinsulina humana	23
Figura 5. Mecanismo de la secreción de insulina por las células β pancreáticas dependiente de los canales K^+_{ATP}	24
Figura 6. Secreción de insulina por las células β mediada por incretinas e independiente de los canales K^+_{AT}	25
Figura 7. Vías de señalización de la insulina	29
Figura 8. Fórmula para estimar el índice de resistencia a la insulina	21
Figura 9. Cerebro sano (izquierda) vs. Cerebro con placas amiloides en EA (derecha)	41
Figura 10. Factores de riesgo no genéticos asociados a la EA	51
Figura 11. Asociación de la progresión clínica de la enfermedad de Alzheimer con los biomarcadores diagnósticos	53
Figura 12. Características histopatológicas de la enfermedad de Alzheimer	55
Figura 13. Principales fármacos utilizados y en investigación para el tratamiento de EA	55
Figura 14. Estructura del receptor de insulina	59
Figura 15. Proceso de selección de la información	69
Figura 16. Estabilización de la proteína tau asociada a los microtúbulos controlados por quinasas	78
Figura 17. Las neuronas que tienen cerca placas amiloides sufren hiperfosforilación de tau, y esto provocará que los microtúbulos se desintegren	79
Figura 18. Procesamiento del APP y acumulación de $A\beta$	81
Figura 19. Vías que correlacionan una alteración en la señalización de la insulina y la EA	86
Figura 20. Mecanismos de asociación entre EA y RI	90
Figura 21. Clasificación de las Sulfonilureas	103

VII. Lista de gráficos

Gráfico 1. Concentración de insulina plasmática durante la prueba de tolerancia a la glucosa estándar con 100 g de glucosa en varios grupos de sujetos	10
Gráfico 2. Incidencia mundial de obesidad y diabetes	105

VIII. Lista de abreviaturas

Ach: acetilcolina

AchE: acetil-colinesterasa

AchT: acetilcolinesterasa

ADI: Alzheimer's Disease International

AGL: Ácidos grasos libres

AGS: Ácidos grasos

ALAD: Asociación Latinoamericana de Diabetes

AINES: antiinflamatorios no esteroideos

Akt: proteína quinasa B

Amci: deterioro cognitivo leve amnésico

Ang II: Angiotensina II

APOE2: apolipoproteína E2

APOE: Apolipoproteína E

APP: proteína precursora de amiloide

ASCADA: Asociación Costarricense de Alzheimer y otras Demencias Asociadas

ATP: adenosín trifosfato o trifosfato de adenosina

A β : β -amiloide

BACE: inhibidores de la actividad β -secretasa

BchE: butirilcolinesterasa

BCSB: Batería de Detección Cognitiva Breve

BHE: Barrera hematoencefálica

CCSS: Caja Costarricense del Seguro Social

CEH: Clamp euglicémico hiperinsulinémico

Cr: Creatinina

CX3CR1: fractalcina

DBH: dopamina- β -hidroxilasa

DCL: Deterioro Cognitivo Leve

DM2: Diabetes Mellitus 2

DMT: Disease Modifying Treatments -tratamientos modificadores de enfermedades

DOPA: dihidroxifenilalanina

EA: Enfermedad de Alzheimer

EHGNA: Enfermedad de Hígado Graso No Alcohólico

ELA: Esclerosis Lateral Amiotrófica

EM: Esclerosis Múltiple

Enos: óxido nítrico endotelial

ETC: Encefalopatía Traumática Crónica

FSIV GTT: test de tolerancia endovenoso a la glucosa

GDP: difosfato de guanosina

GDR: aclaramiento de glucosa

GLUT4: transportador de glucosa de tipo 4

GLUT: transportador de glucosa

GMPc: guanosín monofosfato cíclico

Grb2: receptor del factor de crecimiento 2

GS: Glutamina Sintetasa

GSAP: proteína activadora de gamma secretasas

GSK-3 β : glucógeno sintasa quinasa-3 beta

GTP: trifosfato de guanosina

HDL: lipoproteínas de alta densidad

HOMA-IR: evaluación del modelo homeostasis de la resistencia a la insulina

HOMA: evaluación del modelo homeostasis

HSJD: Hospital San Juan de Dios

HTA: hipertensión arterial

IDE: insulina proteasa

IL-1: interleucina 1

IL-6: interleucina 6

INEC: Instituto Nacional de Estadística y Censos

IR: insulinoresistencia

IRS: receptor de insulina

kDa: Kilodaltons

LCR: líquido cefalorraquídeo

LDL: lipoproteínas de baja densidad

MAPK/Ras: proteína quinasa activada por mitógenos

MAPK: quinasas activadas por mitógenos

mGluRs: receptores metabotrópicos

ml: mioinositol

MMSE: mini examen del estado mental

MoCA: evaluación cognitiva de Montreal

MS: Ministerio de Salud

NFT: neurofibrilares

NICD: fragmento intracelular de Notch

NO: óxido nítrico

OMS: Organización Mundial de la Salud

PCK: proteína quinasa C

PI3K: quinasa fosfatidilinositol 3-quinasa

PKA: proteína quinasa A

PKC- ζ : proteína cinasa C ζ

PLANPAM: Plan Nacional de las Personas Adultas Mayores

PP2A: fosfoproteína fosfatasa 2^a

PPI: Protein-Protein Interaction

ptau: tau hiperfosforilada

RI: Resistencia a la Insulina

RNS: especies reactivas de nitrógeno

ROS: especies reactivas de oxígeno

ROSA: escala de manifestaciones relevantes para la enfermedad de Alzheimer

SAGE: examen gerocognitivo autoadministrativo

Ser/Thr: serina/treonina

SNC: Sistema Nervioso Central

SOP: Síndrome de Ovario Poliquístico

SOS: Son of Sevenless

TGF- β : factor de crecimiento transformante beta

TH: enzima tirosinhidroxilasa

TNF- α : factor de necrosis tumoral

Tyr: cinasa de tirosinas

α : Alfa

β : Beta

λ : Lambda

τ : proteína tau

CAPÍTULO I- INTRODUCCIÓN

1.1 Introducción

El presente trabajo de investigación pretende incidir sobre la importancia de un seguimiento adecuado hacia patologías que, al avanzar con el tiempo y al envejecer el cuerpo humano, sin un tratamiento adecuado, adjuntando a esto un cuidado inadecuado con el transcurso del tiempo, podrían tener como consecuencia enfermedades crónicas irreversibles, resaltando en ello la vulnerabilidad a la que se expone el adulto mayor al ser más susceptible a ciertas patologías, sobre las cuales se mencionan algunas posteriormente.

El ser humano, envejece de múltiples maneras; depende de las circunstancias vividas a lo largo de su vida, experiencias, eventos tanto buenos como malos, que implican procesos de desarrollo y de deterioro, tanto a nivel físico como psicológico, lo cual puede llevar, en este caso, a una serie de demencias, como, por ejemplo, la Enfermedad de Alzheimer (EA).

La EA es una de las patologías que se observa con más frecuencia en la población adulta mayor, interfiriendo en su calidad de vida, según el artículo de revisión de Hómez, sobre “Posibles relaciones entre enfermedad de Alzheimer, insulinoresistencia y diabetes mellitus tipo 2”, establece que:

La enfermedad de Alzheimer representa el 60-70% de todas las causas de demencia. Según la Organización Mundial de la Salud (OMS), la demencia es un síndrome, generalmente crónico o progresivo, caracterizado por el deterioro de la función cognitiva más allá de lo que podría considerarse una consecuencia del envejecimiento normal. Actualmente en el mundo 47,5 millones de personas padecen demencia y se estima que para el año 2050 dicha cifra se triplicará¹.

Si bien uno de los temas por tratar y relacionados con la EA, es la resistencia a la insulina, resaltando que la insulina es una hormona producida por las células beta del páncreas, la cual permite la entrada de la glucosa de los alimentos a las células del cuerpo, formando la energía necesaria para la función de tejidos y músculos, siendo el cerebro un

órgano dependiente de ella, respecto a esto el artículo de revisión bibliográfica citado menciona lo siguiente:

El cerebro es el principal consumidor de glucosa, requiriendo dos tercios del total de la glucosa circulante; aunque históricamente se consideraba al cerebro como un órgano insulino independiente, en los últimos 20 años, creciente evidencia científica apoya el concepto de que la insulina lleva a cabo acciones importantes en el funcionamiento cerebral¹.

La insulina tiene un papel importante en el sistema nervioso central; el cerebro es un órgano dependiente del buen funcionamiento de la insulina, ya que interfiere en la memoria y el aprendizaje, siendo más relevante su relación con la memoria verbal, esto debido que a nivel del cerebro existen numerosos receptores de insulina, los cuales están ubicados en zonas importantes, como la corteza cerebral, el hipocampo, el hipotálamo, y el bulbo olfatorio¹.

Es por esta razón la importancia de proporcionar un especial cuidado en los pacientes adultos mayores que tienen algún grado de resistencia a la insulina (RI), diagnosticando a tiempo y dándoles un buen manejo, para evitar posteriormente un desarrollo de enfermedad de Alzheimer. Se desconoce actualmente una cura para la enfermedad de Alzheimer, por lo que es importante identificar métodos de diagnóstico más tempranos, accesibles, y de la misma forma dar un trato adecuado a esta.

Por lo tanto, con la presente investigación se quiere evaluar la relación entre la insulinoresistencia y la enfermedad de Alzheimer en pacientes adultos mayores en América, en el periodo 2015-2022.

1.2 Planteamiento del problema

La resistencia a la insulina es un problema frecuente que puede llegar a desarrollar una gran parte de la población, ya sea por malos hábitos físicos, alimentarios, cambios metabólicos relacionados con la edad, como es el caso de la población adulta mayor, o por predisposición genética, siendo esta situación preocupante, ya que la insulinoresistencia puede llegar a producir diversos cambios en distintos órganos, la cual a nivel cerebral produce diversos cambios que predisponen al desarrollo de la enfermedad de Alzheimer.

Conocer la relación que hay entre la resistencia a la insulina y la predisposición al desarrollo de enfermedad de Alzheimer, así como los cambios que esta produce a nivel cerebral que lleva dicha predisposición, es de suma importancia, pues en un estudio que se realizó en adultos mayores con enfermedad de Alzheimer y resistencia a la insulina, se observó que ellos presentaron disminución de los receptores de insulina, así como de la afinidad del receptor por la insulina².

Acerca de la enfermedad de Alzheimer, al ser la demencia más frecuente en la población adulta mayor y que afecta la calidad de vida de esta población, es importante que haya conocimiento de cómo la resistencia a la insulina por distintos mecanismos predispone al desarrollo de esta demencia, que es considerada “la sexta causa principal de muerte en los Estados Unidos y la quinta causa principal de muerte para las personas mayores de 65 años”³.

Al ser la población adulta mayor la más afectada por la enfermedad de Alzheimer y la posible coexistencia de insulinoresistencia que pueden tener, es importante incentivar sobre el conocimiento de dicha relación, para así tomar medidas preventivas de manera temprana en esta población, para evitar llegar a este tipo de secuelas.

Por lo tanto, surge la interrogante ¿Qué genera que la resistencia a la insulina sea un determinante importante en la población adulta mayor para el desarrollo de enfermedad de Alzheimer?

1.3 Objetivos

1.3.1 Objetivo General

1.3.1.1 Evaluar la relación entre la insulinoresistencia y la enfermedad de Alzheimer, así como la aplicabilidad en la práctica clínica en pacientes adultos mayores, en América, en el periodo 2015-2022.

1.3.2 Objetivos Específicos

1.3.2.1 Describir las principales relaciones e hipótesis entre la insulinoresistencia y la enfermedad de Alzheimer en pacientes adultos mayores, en América entre 2015-2022.

1.3.2.2 Examinar la evidencia de los estudios relacionados con fármacos hipoglucemiantes que previenen la declinación cognitiva en función de la insulinoresistencia.

1.3.2.3 Determinar la utilización de protocolo de tamizaje en pacientes adultos mayores con insulinoresistencia para enfermedad de Alzheimer, en la práctica clínica.

1.4 Justificación

El envejecimiento, por sí mismo, es un proceso estrechamente relacionado con la forma en cómo la persona vive su vida a lo largo de todo su ciclo vital, cuando hay envejecimiento a un ritmo creciente y rápido. Es importante promocionar una buena calidad de vida, la cual es un estado de bienestar que engloba muchos factores, entre ellos el bienestar físico, social, emocional, intelectual, y ocupaciones que permiten la satisfacción de actividades tanto de manera individual como de forma colectiva⁴.

En la actualidad, se presentan cada vez más casos de personas con nuevas patologías, ya sean agudas o crónicas, a edades más tempranas, sin importar el sexo o etnia, entre ellas la resistencia a la insulina, la cual cada vez toma más fuerza, muchas veces por desconocer del tema, alimentación inadecuada, falta de ejercicio físico, entre muchos otros factores, algunos modificables y otros no, causando múltiples repercusiones progresivas y silenciosamente a lo largo del tiempo, incluyendo, entre ellas, el daño del sistema nervioso central.

Es importante que las personas logren reconocer e identificar signos o síntomas que anteriormente no tenían, cambios corporales, los cuales pueden hacer referencia a que algo está pasando o algo está cambiando, y se debe poner atención, ya que esto puede ser el inicio de alguna patología que, con el tiempo, puede progresar a la cronicidad y afectar radicalmente.

Con la presente investigación, las autoras se enfocan en la población adulta mayor, ya que, al ser más vulnerable, se adjunta a ello la susceptibilidad para padecer la enfermedad de Alzheimer, sumando a esto que algunos miembros de esa población presentan mal control de sus enfermedades crónicas, además de escaso apoyo de sus familiares, predisponiendo a desarrollar una posible insulinoresistencia, y con eso el inicio de un deterioro cognitivo por esta demencia.

Por otra parte, muchos de ellos viven en centros para adultos mayores o solos en sus hogares, por lo que sus medicamentos muchas veces no los toman de manera adecuada

y su estilo de vida es más sedentario, lo cual los orienta a que haya mayor resistencia a la insulina y ocurran cambios neurodegenerativos a nivel cerebral.

Se menciona que la ausencia de hijos u otro tipo de familiares, podrían indicar un nivel de funcionalidad muy favorable para los adultos mayores, por una posible buena salud y recursos económicos, esto, al no convivir con otras personas, sino solamente en compañía de su cónyuge. De forma negativa, cuando se realizan arreglos familiares de manera simple en los hogares, principalmente cuando el adulto mayor vive solo, puede conducir a sentimientos de soledad, tristeza, y depresión, que puede provocar en él un descuido de su salud física y mental, conllevando a desarrollar enfermedades crónicas⁵.

En hogares con composiciones familiares complejas, por ejemplo: hogares extensos y extendidos, que incluyen a otros familiares, han ido en disminución, lo que sugiere que los mecanismos de apoyo se disminuyan cada vez más hacia únicamente el núcleo familiar (madre, padre, hijas e hijos), logrando que ellos se sientan más seguros y acompañados por alguien cercano y de su familia. El porcentaje de hogares de personas adultas mayores en las que habitan nietos se ha reducido, ya que las personas buscan cada vez tener menos hijos, disminuyendo la fecundidad en Costa Rica, lo que lleva a que haya un incremento de la población adulta mayor⁵.

A nivel de Costa Rica, se menciona que el envejecimiento es un proceso acelerado. En el II Informe estado de situación de la persona adulta mayor en Costa Rica, se menciona que aproximadamente 8 de cada 100 habitantes tiene 65 años o más⁵. Es un dato importante, ya que, al ser la población adulta mayor un número significativo de la población costarricense es aún de mayor importancia conocer sus comorbilidades, para así llegar a detectar a tiempo señales de una posible insulinoresistencia, que posteriormente pueda provocar a futuro una demencia, en este caso la enfermedad de Alzheimer.

Conocer acerca del término de demencia es de suma importancia, pues se menciona que “actualmente 50 millones de personas sufren demencia en todo el mundo; estimándose que para el año 2030 la cifra ascenderá a 82 millones. De estos casos se considera que la EA representa entre el 60% y 70%”⁶. Por lo tanto, al conocer estos porcentajes, se puede observar cómo la demencia está presente en una gran parte de la población y cómo esta se

puede ver en aumento en unos años, afectando vitalidad de muchas personas adultas mayores.

Como se mencionó con anterioridad, al ser la enfermedad de Alzheimer el tipo de demencia más frecuente es de suma importancia conocer acerca de ella, ya que, al ser una patología que afecta la calidad de vida del paciente adulto mayor, así como la de sus familiares, es fundamental dar a conocer sobre la importancia del buen control de su salud para evitar tener secuelas neurodegenerativas, siendo esta enfermedad una causa considerable de mortalidad en este grupo de población.

Al conocer que la insulinoresistencia es una entidad clínica que puede pasar desapercibida, o solo mostrar ciertas manifestaciones clínicas en la persona que la padece, y el conocer ciertos datos de cómo se espera que se incrementen los casos de demencia para años futuros, conociendo que la enfermedad de Alzheimer es una de las demencias más frecuentes en la población adulta mayor y puede llegar a ser una causa de muerte y discapacidad funcional en esta población, se considera de gran importancia tener conocimiento de la relación de estas entidades clínicas y de su manejo adecuado, para evitar estas repercusiones.

La presente investigación es viable, ya que se cuenta con los recursos científicos, humanos, y de fuentes bibliográficas de información que hablan de dicho tema y que son necesarios para su realización, además de ser patologías frecuentes en la población adulta mayor, los predispone cada vez más, aumentando el número de casos y el riesgo de mortalidad.

Con dicha investigación, se beneficiará a la población adulta mayor costarricense, especialmente a aquella en la que existe resistencia a la insulina, para así brindarle una atención adecuada e individualizada a cada paciente en las consultas médicas, ofreciendo una mejor calidad de vida y retrasando la posible progresión a enfermedad de Alzheimer, promoviendo una adecuada promoción y prevención de la salud física y mental.

La investigación promueve e incentiva a que haya un mayor conocimiento de la relación que puede existir entre insulinoresistencia y enfermedad de Alzheimer, para atraer

e impulsar más a las personas a investigar y conocer sobre el tema, y de esta manera poder implementar medidas diagnósticas que beneficien a este sector de la población con un diagnóstico precoz.

Dentro de los beneficios de dicha investigación, se pretende aportar un mayor conocimiento acerca de estos temas, ya que puede ser ignorado o poco comentado por la población, lo que lleva a un desconocimiento, dando como resultado un mal manejo, o bien, que pase por desapercibida esta relación y sus repercusiones a futuro, principalmente a nivel neurológico.

Por otra parte, como futuros trabajadores del área de salud, el estar en contacto con personas adultas mayores, muchas de ellas con patologías crónicas de fondo, mal controladas, dentro de estas la resistencia a la insulina, es importante tener conocimiento de dicho tema, para así tratar adecuadamente y evitar daños neurodegenerativos por la misma, que puedan repercutir en la memoria, cognición y personalidad de este grupo poblacional, afectando su estilo de vida y el de sus familias.

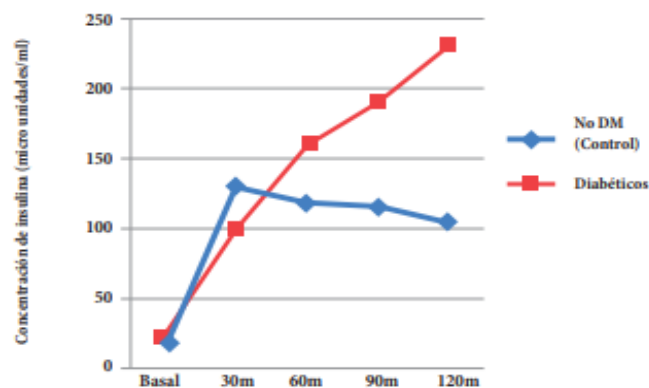
1.5 Antecedentes

1.5.1 Antecedentes históricos

Rojas et al.⁷, en su artículo de revisión, definen el término insulinoresistencia (IR), el cual se aplica desde 1936, cuando Himsworth y sus colaboradores, describieron un artículo titulado “Diabetes mellitus, una diferenciación entre el tipo sensible a la insulina y el tipo insensible a la insulina”, siendo esto una observación clínica, ya que en esa época no se contaba con métodos ni medios necesarios para medir la insulina en plasma.

Calderón et al.⁸, en su libro, resaltan que la insulinoresistencia incluye acciones metabólicas y no metabólicas de la insulina, como lo son la homeostasis de la glucosa, lípidos y proteínas, la diferenciación celular, entre otras. Quince años después del descubrimiento de la insulina, Harold Himsworth comunicó una importante observación referente a que no todos los pacientes diabéticos tenían la misma respuesta a la insulina, ya que algunos eran sensibles y otros eran resistentes a la acción de esta hormona. En la época de los sesenta, cuando ya se contaba con los radioisótopos, Yallow y Berson publicaron un artículo en el que se demostraba claramente que las personas que padecían diabetes segregan mayor cantidad de insulina que las personas que no presentaban esta patología (ver gráfico 1). En este momento, se tenía claro el concepto de resistencia a la insulina y se encontraba presente en los estudios; sin embargo, no se le brindó la importancia debida.

Gráfico 1. Concentración de insulina plasmática durante la prueba de tolerancia a la glucosa estándar con 100 g de glucosa en varios grupos de sujetos



Fuente: Calderón et al.⁸

En su libro, Calderón et al.⁸ mencionan que, en el año 1968, Gerald Reaven y sus colegas de la Universidad de Stanford publicaron los primeros estudios, donde mostraron que la mayor cantidad de personas que presentan resistencia a la insulina eran capaces de producir grandes cantidades de esta, a fin de compensar y forzar a la glucosa a entrar a la célula, recalcando que, si estas personas no pueden producir suficiente cantidad de insulina, en un futuro serían pacientes diabéticos. En 1976, Kahn asoció la presencia de acantosis nigricans a la resistencia a la insulina, con base en los casos congénitos con esta patología. En 1980, señaló que la principal alteración radica en el receptor de insulina; años más tarde, en 1985, Modan describió la presencia de hiperinsulinemia en pacientes con hipertensión arterial, intolerancia a la glucosa y obesidad.

En 1988, en una conferencia llamada “Banting lecture” sobre el papel que cumple la insulina en la enfermedad humana, se usó por primera vez el término “síndrome metabólico”, el cual describe un grupo de anormalidades caracterizadas por elevada presión arterial, obesidad abdominal (aumento de diámetro de la cintura), resistencia a la insulina, intolerancia a la glucosa y dislipidemia (elevación de triglicéridos y de colesterol LDL y disminución de HDL).

Calderón et al.⁸ destacan la importancia de tener en cuenta que ni la resistencia a la insulina, ni la concentración de esta en el plasma son los únicos reguladores de las anormalidades metabólicas, ya que la RI no es considerada una patología en sí misma, pero afecta el riesgo de contraer otras enfermedades relacionadas con ella. En cuanto a la valoración de la RI, un índice de esta puede definirse como una medición cuantitativa del efecto biológico de la insulina endógena o exógena en relación con el nivel de glucosa sanguínea. Para esto, se cuenta con diversos métodos, entre los cuales se pueden encontrar algunos directos y otros indirectos.

En los directos destacan:

A- Clamp euglicémico hiperinsulinémico: propuesto por DeFronzo en 1979, siendo este el estándar de oro para la medición de la resistencia a la insulina. Es un procedimiento en el cual la insulinemia se incrementa agudamente a un nivel de 100 uUI/ml, y el nivel de glucosa basal se mantiene constantemente mediante una infusión continua de glucosa. Al alcanzarse el estado estable, la infusión de

glucosa necesaria para mantener el nivel basal es similar a la captación de glucosa por los tejidos corporales, y es un reflejo de la sensibilidad a la insulina exógena. Se calcula el valor M, que es la tasa de aclaramiento de glucosa (GDR); tras diversos análisis, se descubrió que la GDR tiene una distribución bimodal, y que un valor menor de 28 mg/kg de masa magra/min identifica personas con RI.

Este no es un modelo adecuado para la práctica diaria, sino que requiere de un protocolo validado, de cierto soporte técnico y experiencia en su utilización.

- B- Muestreo frecuente durante el test de tolerancia endovenoso a la glucosa (FSIV GTT), usando el método de modelo mínimo de Bergman: este modelo mínimo del metabolismo de la glucosa es un modelo compartimental, se sintetiza en dos ecuaciones de primer grado, el comportamiento de la glucosa durante una situación dinámica, como por ejemplo la inyección intravenosa de glucosa con 300 mg/kg de peso corporal, tomando muestras seriadas seguidamente para glucosa e insulina. Estos valores son analizados por un programa computarizado llamado MINMOD; este método es equivalente al clamp euglicémico hiperinsulinémico, sin embargo, este ha sido modificado luego de administrar un bolo de insulina regular de 0.04 U/kg de peso corporal a los 20 minutos, reduciendo la frecuencia de muestreo de 33 a 11 veces, a los 2, 4, 8, 19, 22, 30, 40, 50, 70, 90 y 180 minutos después del bolo.

Se obtiene el índice de sensibilidad a la insulina, el cual puede variar por las diferentes etnias y edades que se pueden presentar.

- C- Test de supresión con insulina: este método, utilizado por G. Reaven en sus investigaciones, consiste en la infusión continua de acetato de octreotide para bloquear la secreción endógena de insulina (originalmente se utilizaba propanolol + epinefrina), insulina y glucosa por 180 minutos; se toman muestras de sangre cada 30 minutos hasta los 150 minutos, con el fin de monitorizar la glucosa y luego cada 10 minutos hasta los 180 minutos para medir la insulina de manera adicional. La medición de la glucosa los últimos 30 minutos en estado estable es una medida de la sensibilidad tisular a la insulina exógena, los valores

mayores, tienen resistencia a la insulina. Tiene una alta correlación con clamp euglicémico hiperinsulinémico.

De la misma forma, Calderón et al.⁸ afirman que se pueden encontrar los métodos indirectos, entre los cuales se pueden mencionar: estimadores o subrogados de la resistencia a la insulina, estos métodos prescinden de la infusión de glucosa o insulina, pueden estimarse de una sola muestra de glucosa o de los resultados de la prueba de sobrecarga oral de glucosa. Estos índices (ver tabla 1) se basan en la determinación de la insulina plasmática y son menos confiables en personas que presentan diabetes mellitus descompensada y en la población adulta mayor, así como en situaciones en las cuales la reserva pancreática de insulina se encuentra disminuida.

Tabla 1. Índices estimadores de la resistencia a la insulina

Índices de ayuno	
Índice ^(referencia)	Fórmula
Insulina plasmática	Determinación directa (uU/ml)
Recíproca de la insulina ⁴⁵	1/Insulina de ayuno (mU/)
Raynaud ⁴⁶	40/Insulina (uU/ml)
Glicemia de ayuno / Insulina de ayuno (FGIR) ⁴⁷	Glucemia(mg/dl)/Insulina (mU/l)
QUICKI ⁴⁸	1/[log insulina de ayuno (uU/ml) + log glucemia de ayuno (mg/dl)]
HOMA-IR1 ⁴⁹ HOMA-IR2	[Glucemia de ayuno (mg/dl) x 18] x Insulina de ayuno (mU/l) /22.5 Programa informático Disponible en http://homa-calculator.software.informer.com/
Índices derivados del test de sobrecarga oral a glucosa	
Índice ^(referencia)	Fórmula
ISI (compuesto). Matsuda ⁵⁰	10,000/(Glucosa basal(mg/dL) x Insulina basal(μU/mL)) x [Glucosa promedio x insulina promedio)] ⁻² Programa informático disponible en http://mmatsuda.diabetes-smc.jp/MIndex.html
ISI (glicémico) ⁵¹	2/[(Area de insulina x Area de glucosa) + 1

Fuente: Calderón et al. ⁸

Calderón et al.⁸ indican que la medición de la insulina plasmática sería un estimador fácil de obtener y de utilizar, siendo un buen marcador de resistencia a la insulina en pacientes no diabéticos. Un valor obtenido ≥ 20.7 Uui/ml indica resistencia a la insulina, corroborando con el clamp euglicémico con una sensibilidad de 84.9% y especificidad de 78.7% aproximadamente. En otro estudio, un valor ≥ 16 Uui/ml tiene una sensibilidad de

68% y especificidad de 85% para detectar RI, corroborado este por el test de supresión de insulina. Lamentablemente el ensayo para la determinación de insulina no está estandarizado, sino que varía entre los diferentes laboratorios, y por radioinmunoensayo se incluye la determinación proinsulina.

Por otra parte, Llibre et al. ⁹, en su artículo recalcan la historia del síndrome demencial, la cual se remonta a “500 años antes de nuestra era (a.n.e.)”, cuando Salomón fuera uno de los primeros en referirse al deterioro del juicio, como un resultado del envejecimiento, se destaca que, aunque Hipócrates, Cicerón y Celso señalaron la relación entre edad avanzada y patología psiquiátrica, fue realmente Aretaeus de Capadocia, “en el siglo II después de nuestra era”, el primer médico que reconoció el envejecimiento como una causa de demencia. Durante muchos años no existió una línea bien definida entre lo que era el retraso mental y el síndrome demencial, atribuyéndole a Esquirol (siglo XIX), como el primero en establecer la diferenciación entre estas dos patologías. De esta forma, a principios del siglo pasado, serían definidos como un síndrome en general que afectaba las facultades tanto de entendimiento, recuerdo y comprensión.

También, Llibre et al. ⁹ describen los antecedentes de la enfermedad de Alzheimer (EA), los cuales inician en el año 1906, cuando el doctor Alois Alzheimer, neuropatólogo y psiquiatra alemán reconocido, describió la enfermedad que hoy en día lleva su nombre, quien la define como una enfermedad progresiva y degenerativa del cerebro, no imaginando el impacto que tendría esta enfermedad a nivel mundial con el envejecimiento del ser humano. La EA fue descrita por primera vez en una paciente, quien fue documentada como Auguste Deter, cuando había ingresado en noviembre de 1901, con 51 años de edad, en el Hospital de Frankfurt, a causa de un importante e interesante cuadro clínico que después de comenzar con un delirio celotípico, rápida y progresivamente inició con pérdida de memoria, además de alucinaciones, desorientación temporoespacial, paranoia, trastornos en la conducta, y trastorno grave en el lenguaje; su caso fue estudiado por el doctor Alzheimer hasta la muerte de Auguste a sus casi 56 años, en 1906.

En su artículo, Llibre et al. ⁹ mencionan que el caso en la paciente comenzó con un marcado sentimiento de celos sobre su esposo, adjuntando, a esto, una dificultad que Auguste presentaba para recordar cosas al cocinar, lo cual la llevaba a inquietud y poca

motivación, por lo que poco a poco se despreocupó de todo, empeorando progresivamente. El 26 de noviembre de 1901 el Dr. Alzheimer la entrevistó, haciendo estas preguntas muy sencillas, anotando sus respuestas bajo cada pregunta, documentando que la paciente padecía un serio trastorno de lenguaje, falta de comprensión, pobreza en su lenguaje, asintaxis al expresar sus ideas, y estaba desorientada en tiempo y lugar. Medio año después, Auguste desarrolló síntomas atípicos de demencia muy rápidamente progresiva, sin trastornos motores, utilizando bien las manos y caminando sin problemas. Los reportes del Dr. Alzheimer en la historia clínica de Auguste concluyen el 30 de noviembre de 1901, donde recalca que todos los síntomas anteriormente mencionados empeoraban mes a mes, año a año.

El 12 de julio de 1905 se documenta en la historia clínica que Auguste se encontraba completamente aturdida, acostada en su cama con las piernas encogidas, manchándose a sí misma de manera habitual con sus heces y orina, sin decir nunca ni una palabra sobre el tema, hablaba consigo misma, y su debilitamiento físico fue haciéndose cada vez más notorio, muriendo el 8 de abril de 1906, tras cuatro años y medio hospitalizada. Poco tiempo después de su muerte, el Dr. Alois Alzheimer solicitó el cerebro y la historia clínica de la paciente para ser estudiados en su laboratorio en Munich, y el cerebro de la fallecida fue entregado para su estudio histológico. El 4 de noviembre de 1906 se presentó su observación anatomoclínica con la descripción de placas seniles, ovillos neurofibrilares y cambios arterioescleróticos cerebrales. El trabajo se publicó el siguiente año con el título “Una enfermedad grave característica de la corteza cerebral”. A pesar de esa publicación, fue hasta 1910 cuando Kraepelin, quien era una autoridad médica internacional, en la octava edición del “Manual de psiquiatría” utiliza por primera vez el epónimo Enfermedad de Alzheimer y la diferencia de la demencia senil. Desde tiempos remotos, las demencias han dejado su huella en millones de personas en todo el mundo; de esta situación no escaparon importantes personajes históricos, quienes aún después de fallecer el Dr. Alois Alzheimer continuaron estudiando y mejorando con diversos casos que se presentaban en sus épocas, la mundialmente reconocida enfermedad de Alzheimer.

1.5.2 Antecedentes internacionales

Jiménez ¹⁰, en el año 2016, realizó un trabajo de investigación, en el cual se destaca cómo la enfermedad de Alzheimer (EA) y la Diabetes mellitus 2 (DM2) son patologías que tienen una gran prevalencia y que producen gran morbilidad y mortalidad. Se menciona cómo la diabetes mellitus 2 tiene relación en el desarrollo posterior de la enfermedad de Alzheimer, ya que se producen cambios a nivel cerebral, como una deficiencia de insulina y resistencia a esta, que llevan posteriormente a desarrollar cambios neurodegenerativos.

Castaño ¹¹, en el 2021, se basó en cómo la población adulta mayor será mucho mayor dentro de unos años y, con esto, cómo enfermedades como la diabetes mellitus 2 y la enfermedad de Alzheimer aumentan por este hecho. Se comenta la relación que existe entre ambas patologías y cómo se ha visto que adultos mayores con enfermedad de Alzheimer tienen en conjunto resistencia a la insulina, donde se observa que hay una formación y acumulación de placas B-amiloide, aumento de proteína tau debido a las alteraciones que se producen por dicha resistencia a la insulina, siendo esto el desencadenante de la enfermedad de Alzheimer en estos pacientes, además de la existencia de otras vías que contribuyen a ello. Por otra parte, también comenta sobre el uso de insulina intranasal en el tratamiento de estos pacientes como fármaco prometedor, con efectos positivos en la memoria, así como el de las sulfonilureas con efectos positivos en el hipocampo.

1.5.3 Antecedentes nacionales

Fornaguera et al.¹², en su artículo nacional, mencionan que, en Costa Rica, hay un incremento en la población adulta mayor, generando un gran aumento de enfermedades como las de tipo cognitivo, siendo la EA la más frecuente. A nivel mundial, se sufre de una transición poblacional, y Costa Rica no es la excepción, significando que la proporción de adultos mayores ha ido en aumento como resultado de mejoras en el sistema de salud, modernización y tipos de estilo de vida, todo esto favoreciendo a favor del incremento de la expectativa de vida o esperanza de vida. Según un informe del Instituto Nacional de Estadística y Censos (INEC), en Costa Rica la expectativa de vida en el 2018 es de 82.7 para la mujer y de 77.7 años para el hombre respectivamente.

De la misma forma, se considera, según la legislación, a las personas mayores de 65 años como adultos mayores, lo que para el año 2018 el 5.2% de las mujeres eran parte de

este grupo (257 554 personas), y el porcentaje para hombres era de 4.5% (222 882 personas), significando que para el año 2018 aproximadamente el 10% de la población costarricense (medio millón de personas) era adulta mayor. La enfermedad de Alzheimer representa aproximadamente el 60-80% de las demencias, siendo consecuencia del envejecimiento, siendo la edad el principal factor de riesgo; mayormente se diagnostica después de los 65 años, empero, aproximadamente 1% presenta esta enfermedad antes de esa edad, llamándose a sí mismo como EA de inicio precoz o de inicio temprano, relacionándose con mutaciones de varios genes específicos como lo son: APOE, APP, PSEN1, CLU, CR1.

Fornaguera et al.¹² hacen mención de que se estima que estos pacientes tengan un promedio de vida de ocho años posterior a que lo síntomas sean evidentes; sin embargo, la supervivencia puede alcanzar entre cuatro y veinte años; esto es variante según la edad de aparición de la enfermedad y las afecciones concomitantes que se presenten. En la EA, al ser degenerativa, se espera que la persona presente cambios en su SNC desde hace aproximadamente diez años, pero han permanecido compensados, por lo que están asintomáticos. En Costa Rica, existen iniciativas, como por ejemplo la Asociación Costarricense de Alzheimer y otras Demencias Asociadas (ASCADA), la cual es miembro de Alzheimer's Disease International (ADI) desde el año 2000; su objetivo es capacitar a la población y preparar a pacientes y cuidadores para afrontar la progresión y consecuencias de la EA y otras demencias.

Carvajal ¹³, en su artículo, añade que la insulinoresistencia es conocida como una condición fisiopatológica como resultado de una respuesta reducida a la insulina en los diferentes órganos y tejidos del cuerpo humano, por ejemplo hígado, músculo esquelético y tejido adiposo, entre otros, en los cuales cumple funciones de gran importancia para el cuerpo humano. La vía de acción de la insulina inicia cuando esta se une a su receptor en la superficie de la célula. En el músculo esquelético, la insulina eleva el transporte de glucosa, lo que permite la entrada de esta y la síntesis de glucógeno. En el hígado, la insulina inicia con la síntesis de glucógeno y la lipogénesis de novo, mientras inhibe la gluconeogénesis.

En el tejido adiposo, se encarga de suprimir la lipólisis y promover la captación de glucosa y la lipogénesis. La IR, en el músculo esquelético tiene como consecuencia un

empeoramiento en la entrada de glucosa, y en la síntesis y almacenamiento de glucógeno, en algunas investigaciones, se logró encontrar que la síntesis neta de glucógeno muscular es aproximadamente de 60% menor en pacientes con IR que en pacientes que no presentan resistencia a la insulina. El defecto en la utilización de la glucosa a nivel muscular radica en una menor capacidad de transporte de glucosa sanguínea hacia el interior de la célula muscular. Por defecto, este se ubica en menor translocación del transportador GLUT 4 hacia la membrana de la célula muscular; esto se da como respuesta ante la presencia de insulina, como resultado por acumulación de los lípidos dentro de la célula muscular. En el caso de IR, causado por obesidad, hay disminución de la activación de la enzima lipoprotein-lipasa por acción de la insulina, por lo que los remanentes quilomicrones y VLDL quedan con niveles mayores de triglicéridos cuando retornan al hígado. La inflamación crónica de baja intensidad causa un estado de resistencia a la insulina, a nivel de tejido muscular y hepático, por acumulación lipídica en dichos tejidos y órganos, dando como resultado diversas patologías, interfiriendo con la calidad de vida.

A nivel nacional, se buscó información sobre el presente tema de investigación en instituciones como el Instituto Nacional de Estadísticas y Censos (INEC), Ministerio de Salud (MS) y Caja Costarricense del Seguro Social (CCSS) y no se encontraron resultados, encuestas, documentos o archivos similares e información de apoyo que se pudiese adjuntar a los datos obtenidos de otras fuentes.

CAPÍTULO II- MARCO TEÓRICO

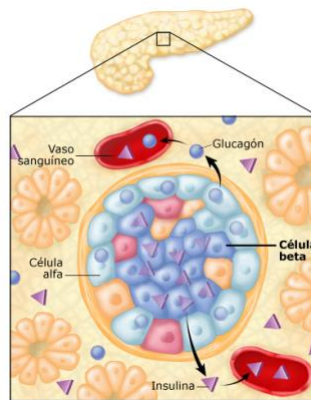
2.1 Insulina

2.1.1 Definición de insulina

La insulina fue descubierta por Fredrick Banting y Charles Best en el año 1921, quienes, junto con la ayuda de James Collip, colaborador en la purificación de dicha hormona, lograron un descubrimiento tan importante que se les otorgó el Premio Nobel en 1923¹⁴.

La insulina es una hormona peptídica, esto quiere decir que es una hormona hidrosoluble y que está formada por varios péptidos. Esta es secretada por las células β del páncreas, la cual tiene un papel importante en lo que es la regulación de la glucosa a nivel de los tejidos periféricos².

Figura 1. Producción de la insulina en la célula beta pancreática



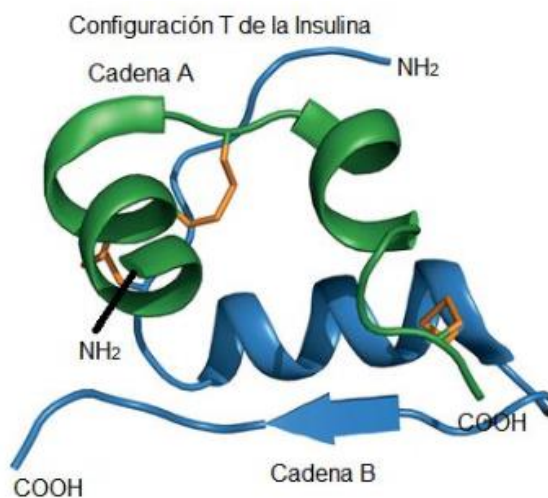
Fuente: imagen tomada de la referencia ¹⁵.

Se define también como:

(...) hormona peptídica de 51 aminoácidos que consta de dos cadenas, sintetizada en las células β de los islotes de Langerhans en el páncreas. La hormona protege contra elevaciones prolongadas de los niveles de glucosa en sangre circulante, es decir, hiperglucemia; se secreta a la sangre periférica con el objetivo de contrarrestar un aumento de la glucosa exógena o endógena¹⁶.

enlaces de hidrógeno. A continuación de la hélice se encuentra un giro β entre las Gly B20 y B23, permitiendo un plegado en forma de “U”¹⁸.

Figura 3. Estructura secundaria de la insulina



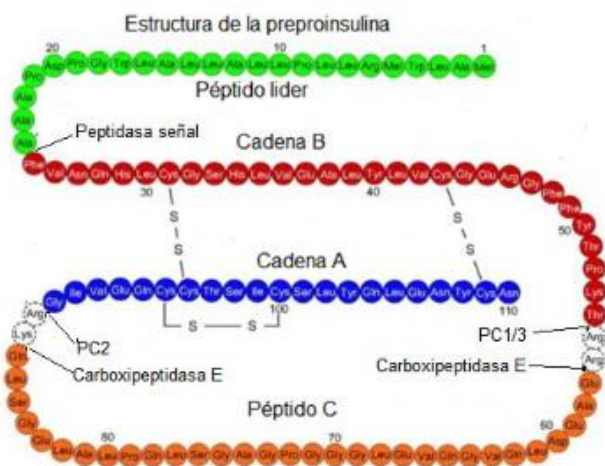
Fuente: imagen tomada de la referencia ¹⁸.

Si bien es importante saber que la síntesis de insulina ocurre en etapas, de esto se menciona lo siguiente:

La primera etapa en la síntesis de la insulina ocurre a nivel de los ácidos nucleicos, el ARN transcrito primario mediante el mecanismo del ‘splicing’(eliminación de intrones y empalme de exones) pierde los dos intrones, en el extremo 5’ se le adiciona 7-metil guanosina (casquete) y en el extremo 3’ se le añade la cola de poliadenina (poli A) obteniéndose el ARNm maduro el cual es traducido en el retículo endoplasmático rugoso para dar preproinsulina¹⁸.

La preproinsulina, contiene un péptido señal o líder amino terminal hidrofóbico de 24 aminoácidos, el cual al ser sintetizado en los ribosomas y antes de concluir la síntesis total de la proteína, se une en el citosol a partículas ribonucleoproteicas que reconocen al péptido señal (SRP por sus siglas en inglés). Dichas partículas facilitan que la preproinsulina sea translocada a través de la membrana del retículo endoplasmático hasta la cisterna del mismo¹⁸.

Figura 4. Estructura de la preproinsulina humana



Fuente: imagen tomada de la referencia ¹⁸.

La conversión de proinsulina en insulina se inicia en el trans-Golgi y se acelera en los gránulos prosecretorios en la medida en que estos se acidifican y maduran; la misma tiene lugar por la participación de unas endopeptidasas similar a la tripsina y una exopeptidasa similar a la carboxipeptidasa B¹⁸.

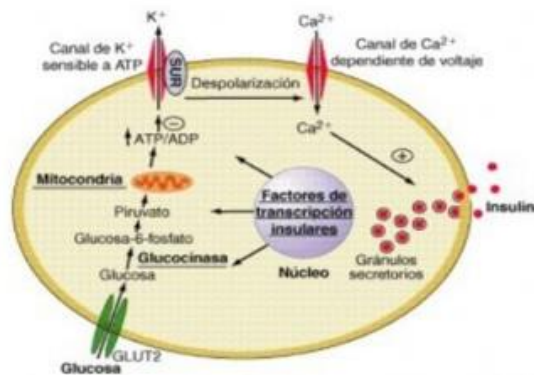
Se dice que “el páncreas secreta entre 40 y 50 unidades de insulina diariamente (287 nmol), lo que representa entre 15 y 20% del total de hormona sintetizada en la célula beta”¹⁸, siendo esto regulado por varios mecanismos como “glucosa, ácidos grasos, aminoácidos, hormonas, incretinas, nucleótidos, gradientes electroquímicos de cationes calcio y potasio, factores acopladores metabólicos y concentración celular de especies reactivas de oxígeno y nitrógeno (ROS/RNS)”¹⁴.

La insulina puede ser secretada de forma dependiente a los canales de K^+_{ATP} , por lo que se menciona lo siguiente:

Los islotes de Langerhans son pequeños órganos encargados de detectar los cambios en las cantidades de los nutrientes y hormonas presentes en el medio ambiente que los rodea, además de responder a estímulos nerviosos. La estimulación de la secreción de insulina en la fase temprana pre-absortiva es mediada por la inervación parasimpática de los islotes¹⁸.

El metabolismo de la glucosa en las células β , corre paralelo con el incremento en la producción de ATP y el consecuente aumento de la relación ATP/ADP lo cual condiciona el cierre y la inhibición de los canales de potasio dependientes de ATP (K^+ ATP) despolarizándose la membrana plasmática. Los canales de K^+ ATP son un complejo constituido por 4 subunidades del receptor sensibles a las sulfonilureas 1 (SUR 1, por sus siglas en inglés), las cuales son las subunidades regulatorias sensibles a ATP y que se encuentran rodeando a 4 subunidades del canal iónico de potasio propiamente dicho¹⁸.

Figura 5. Mecanismo de la secreción de insulina por las células β pancreáticas dependiente de los canales K^+ ATP



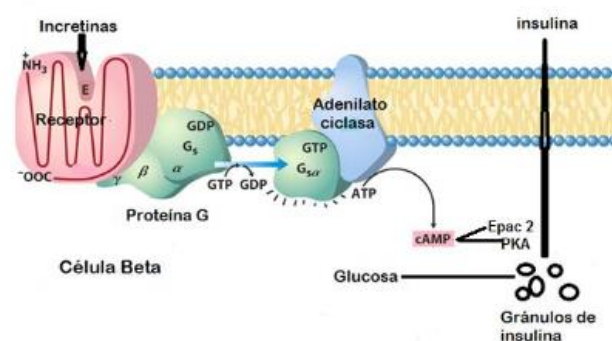
Fuente: imagen tomada de la referencia ¹⁸.

Se puede observar, también, la secreción de insulina de forma independiente a los canales de K^+ ATP, mencionando que:

Las incretinas son hormonas producidas en el intestino en respuesta a la ingesta de alimentos, y que han sido reconocidas como estimuladoras fisiológicas de la secreción de insulina. El polipéptido insulínico dependiente de glucosa (GIP por sus siglas en inglés) es secretado por las células K, ubicadas en la parte proximal del intestino delgado y el péptido 1 similar al glucagón (GLP 1 por sus siglas en inglés) es producido por las células L ubicadas en la porción distal del intestino delgado y el colo¹⁸.

Tanto GIP como GLP 1 se unen, en las células β pancreáticas, a un receptor de membrana constituido por tres subunidades, el cual, por medio de una proteína G, estimula la adenilato ciclasa; esta enzima, a su vez, incrementa la concentración intracelular de AMPc, y este estimula la secreción de insulina por un mecanismo dependiente de la vía de la proteinquinasa A (PKA, por sus siglas en inglés), y otro dependiente de una proteína intercambiadora estimulada directamente por AMPc 2 (Epac 2, por sus siglas en inglés)¹⁸.

Figura 6. Secreción de insulina por las células β mediada por incretinas e independiente de los canales K^+_{ATP}



.2.1.2 Funciones de la insulina en el cuerpo

La insulina cumple un rol importante en el cuerpo humano, el cual, para muchos, es desconocido por completo o limitado; sin embargo, conocer sus acciones y cuánto beneficio trae al cuerpo humano su adecuado funcionamiento es de suma importancia. En la literatura se describe que:

La insulina mantiene una relación directa o indirecta con la función de los tejidos del cuerpo, provoca una variedad notable de respuestas de tipo biológica, posee acciones metabólicas en el hígado, músculo, y tejido adiposo. La insulina se encarga principalmente de controlar la captación, utilización y almacenamiento de nutrientes celulares, aumenta la absorción de glucosa en la sangre, principalmente en el músculo, y tejido adiposo, promoviendo su conversión a glucógeno y triglicéridos, al mismo tiempo inhibiendo su degradación¹⁹.

Además de lo mencionado anteriormente, esta se encarga de inhibir la gluconeogénesis, glucogenólisis, y la cetogénesis, en el hígado; también, promueve la síntesis de proteínas especialmente en el músculo, por lo que se cita que:

Estas acciones se llevan a cabo gracias a una combinación de rápidos efectos, como por ejemplo, la estimulación del transporte de glucosa en las células adiposas y células musculares, asimismo, la regulación de la actividad de enzimas que son clave en el metabolismo, y mecanismos a largo plazo, que implica cambios en la expresión genética¹⁹.

A continuación, se describe una serie de funciones que se suman a las ya mencionadas, las cuales cumple la insulina en el cuerpo humano:

Dentro de la fisiología cardiovascular, tiene un papel importante en la regulación de la contractibilidad cardíaca, tono vascular, y metabolismo de lípidos, glucosa y proteínas. Entre sus principales funciones se encuentra la activación de la enzima sintasa de óxido nítrico endotelial (Enos), esto produce óxido nítrico (NO) en el endotelio vascular. El aumento del flujo sanguíneo por acción de la insulina conlleva a un aumento posterior de la utilización de glucosa en los tejidos blanco¹⁹.

2.2 Insulinorresistencia

2.2.1 Definición de insulinorresistencia

Tras el descubrimiento de la insulina en el año 1921, se utilizó por primera vez el término de resistencia a la insulina en 1922, el cual hacía referencia a aquellas personas con DM que necesitaban dosis cada vez mayores para controlar sus hiperglicemias; se observó que estos pacientes presentaban dicha resistencia secundaria al desarrollo de anticuerpos que se dirigían hacia la insulina, que para esas épocas era impura y derivada de especies no humanas²⁰.

La resistencia a la insulina hace referencia a cuando hay un exceso de glucosa en el organismo y las células del cuerpo son incapaces, por sí mismas, de absorber y utilizarla para la producción de energía, lo cual predispone al individuo a padecer prediabetes y DM2. El páncreas como órgano tiene un papel fundamental, ya que, al ser este el encargado

de producir la insulina, si este tiene un adecuado funcionamiento en la producción de insulina, se logrará tener un buen balance sobre la glucosa y, así, evitar el avance hacia la prediabetes y DM2²⁰.

Otros autores definen la RI como:

(...) la disminución de la acción de la insulina a nivel celular, lo que produce alteraciones en el metabolismo glucídico, lipídico y proteico. Frente a la resistencia a la insulina el páncreas aumenta la secreción de insulina produciendo un estado de ‘hiperinsulinismo’ compensatorio²¹.

Con respecto a la resistencia a la insulina y sus causas, se menciona que estas pueden:

Ser fisiológica (embarazo, pubertad, adulto mayor) o patológica. En este último caso las causas pueden ser múltiples, incluyendo genéticas, ambientales y secundarias a fármacos o algunas patologías. En general, en aquellas situaciones que la etiología primaria es genética se presenta con gran severidad y variadas manifestaciones desde edades tempranas²¹.

Se define también como aquella situación donde:

Una cantidad conocida de insulina, endógena o exógena, es incapaz de incrementar la captación y la utilización de glucosa en un individuo determinado en comparación a como lo hace en la población normal. En el campo biológico la resistencia a la insulina supone un defecto en la acción de la hormona que repercute principalmente en sus tres tejidos diana. Así, comporta una insuficiente supresión de la producción endógena de glucosa por parte del hígado y una inadecuada estimulación de la disponibilidad de glucosa en el tejido muscular, el tejido adiposo y, en menor medida, en otros tejidos sensibles a la insulina²².

2.2.2 Clasificación de insulinoresistencia

La IR puede clasificarse según su aparición, edad, y patología presente en el paciente; es por ello la importancia de conocer la situación actual que esté presente y las

condiciones en las que llega. En la siguiente tabla se ejemplifican sus diferentes tipos de clasificación.

Tabla 2. Clasificación de insulinoresistencia

RI primaria	<ul style="list-style-type: none"> - Mutaciones del gen del receptor de insulina - Inhibidores celulares de la kinasa del receptor de la insulina - Defectos en otros genes (IRS-1, Glut)
RI secundaria	<ul style="list-style-type: none"> - Gestación - Envejecimiento - Obesidad - Sedentarismo - Hipertensión arterial - Acromegalia, feocromocitoma, S. Cushing - Antecedentes familiares de DM 2 - Medicamentos
RI severa de origen congénito	<ul style="list-style-type: none"> - Acantosis nigricans - Hiperandrogenismo ovárico - Leprechaunismo - Síndrome Rabson-Mendelhall - Pseudoacromegalia - Lipoatrofia
-	<ul style="list-style-type: none"> - Anticuerpos antireceptores de insulina

Fuente: imagen tomada de la referencia ⁸.

2.2.3 Mecanismos moleculares de las acciones de la insulina

Si bien ya anteriormente se ha mencionado qué es la insulina y qué la compone, es importante conocer que sus acciones biológicas se inician cuando se une con su receptor, una glucoproteína integral de membrana, la cual se conforma por dos subunidades α y dos subunidades β , por lo que se menciona lo siguiente:

La subunidad α de 135 kDa que contiene el sitio de unión para la insulina, la cual es totalmente extracelular y se une a la región extracelular de la subunidad β , así como a la otra subunidad α mediante puentes de disulfuro. Por otra parte, la subunidad β de 95kDa está compuesta por un dominio extracelular, uno transmembranal y uno intracelular de cinasa la cual se activa por autofosforilación. El receptor de la insulina, pertenece a la familia de receptores con actividad intrínseca de cinasa de tirosinas (Tyr), el cual, al unirse la insulina con la subunidad α del receptor se generan cambios conformacionales que inducen a una activación catalítica y la

autofosforilación de residuos de Tyr quienes se encuentran en la región citosólica de la subunidad β^{19} .

Se ilustran las vías de señalización tras interaccionar con su receptor, el cual recluta y fosforila principalmente dos proteínas adaptadoras:

IRS, quien es el mediador principal de las acciones metabólicas de la insulina, y SHC, el cual regula las acciones de proliferación y crecimiento celular. Las dos proteínas tienen como función organizar complejos moleculares que desencadenan cascadas de señalización intracelular. La vía PI3K/Akt tiene un papel central en la activación y regulación de diferentes procesos metabólicos como ejemplo se pueden mencionar la estimulación del transporte (sic) de glucosa, síntesis de proteínas y glucógeno, y adipogénesis, esta vía es mediada por el IRS. La SHC se asocia a la activación de la vía de la MAP cinasas, para regular sus funciones tanto de crecimiento como proliferativas (Figura 2)¹⁹.

Figura 7. Vías de señalización de la insulina

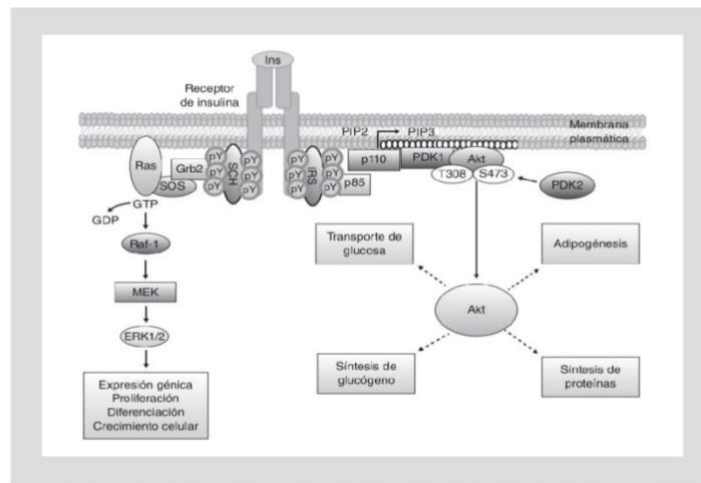


Figura 1. Vías de señalización de la insulina. Después de interaccionar con su receptor, éste recluta y fosforila principalmente dos protei-

Fuente: imagen tomada de la referencia ¹⁴.

Además, por otra parte, se sabe que la insulina es un potente factor de crecimiento; sus efectos promotores del crecimiento son mediados a través de la activación de la vía de las MAPK/Ras. Al respecto, se menciona que:

Al activarse esa vía, involucra la fosforilación en Tyr de las proteínas IRS y /o proteína que contiene el dominio SH2, las cuales interactúan con la proteína unida al

receptor del factor de crecimiento 2 (Grb2), el cual recluta al factor recambiador de nucleótidos de guanina Son of Sevenless (SOS) a la membrana plasmática para activación de la proteína G pequeña Ras, catalizando el intercambio de difosfato de guanosina (GDP) por trifosfato de guanosina (GTP) en Ras lo que permite que este se active. El bloqueo de la vía de MAPK, mediante el empleo de dominantes negativos o de inhibidores farmacológicos previenen la estimulación de los efectos promotores del crecimiento intervenido por la insulina sin que sus acciones metabólicas se vean afectadas, sin embargo se realizó un estudio que demostró que la cinasa ERK1 es necesaria para el proceso de adipogénesis sugiriendo la participación de esta vía en acciones metabólicas de la insulina¹⁹.

2.2.4 Mecanismos moleculares de la resistencia a la insulina

Una característica principal de la Diabetes Mellitus tipo 2 (DM2) es la resistencia a la insulina, la cual es una condición en que las células no responden adecuadamente a la insulina. Esta señalización deficiente por parte de la insulina es causa de diversas alteraciones, incluyendo mutaciones, modificaciones postraduccionales del receptor de insulina, del IRS o de moléculas que son efectoras localizadas abajo del mismo, por lo que se menciona lo siguiente:

Se pueden encontrar varias alteraciones de la resistencia a la insulina, entre las más comunes se pueden encontrar la disminución en el número de receptores de insulina y de su actividad catalítica, aumento en el estado de fosforilación en residuos de Ser/Thr del receptor de insulina y del IRS, el aumento en actividad de fosfatasa de residuos de Tyr, principalmente PTP-1B, las cuales participan en la de fosforilación del receptor y de la IRS, la reducción de la actividad de las cinasas PI3K y Akt, y defectos de la expresión y de la función del GLUT-4¹⁹.

Estas alteraciones producen una reducción en la incorporación de la glucosa en el tejido adiposo y muscular, promoviendo alteraciones a nivel metabólico, citándose lo siguiente:

Un factor esencial que contribuye en el desarrollo de la resistencia a la insulina es la hiperfosforilación de residuos de Ser/Thr de las proteínas IRS, esta

hiperfosforilación que sufre el IRS disminuye su fosforilación en Tyr y reduce su interacción con la PI3K, lo que altera la fosforilación y la activación de la cinasa Akt. (sic) degradación, diversos agentes como por ejemplo las citosinas proinflamatorias, aminoácidos (sic), endotelina 1, ácidos grasos saturados (AGS), la angiotensina II (Ang II) y los estados de hiperinsulinemia ²¹.

2.2.5 Manifestaciones clínicas

La resistencia a la insulina generalmente cursa asintomática hasta que se desarrolla como tal la diabetes mellitus; sin embargo, dentro de las manifestaciones clínicas que se pueden producir se encuentran:

Acantosis nigricans: afección de la piel que puede desarrollarse en personas con RI. Implica la formación de manchas oscuras en la ingle, las axilas y la parte posterior del cuello²⁰.

Síndrome de ovario poliquístico (SOP): la RI puede empeorar los síntomas del SOP, que pueden incluir ciclos menstruales irregulares, infertilidad y períodos que causan dolor²⁰.

2.2.6 Factores de riesgo

Diversos factores predisponen a esta patología; el estilo de vida que una persona implemente en su vida cotidiana va a contribuir de forma importante, pues bien se sabe que el ritmo de vida muchas veces puede pasar una mala jugada, ya que muchas veces el tiempo reducido que se puede llegar a tener, no permite llegar a establecer o cumplir rutinas saludables para prevenir este problema de salud.

Dentro de estos factores de riesgo, muchos de los cuales son prevenibles, se van a encontrar los siguientes:

1. Obesidad
2. Sedentarismo
3. Mala alimentación
4. Tabaquismo

5. Poca higiene del sueño
6. Hipertensión arterial (HTA)

Se menciona que algunos de estos factores generan que el adipocito visceral libere citoquinas inflamatorias como el TNF-a, IL-6, resistina, así como una disminución de la adiponectina, la cual tiene un papel importante regulando el metabolismo energético, ya que aumenta la sensibilidad de la glucosa por la insulina²¹.

Además de los factores de riesgo prevenibles que fueron mencionados anteriormente, también existen factores de riesgo que no son prevenibles²³.

Dentro de estos factores se mencionan:

1. Historial familiar positivo de padre, madre, hermanos con diabetes mellitus o historial de diabetes gestacional.
2. Edad de 45 años o más.
3. Etnias, como lo son: afroamericano, nativo de Alaska, indio americano, asiático americano, hispano/latino, nativo de Hawái o americano de las islas del Pacífico.

2.2.7 Diagnóstico

La resistencia a la insulina se puede diagnosticar clínicamente, esto por medio de las manifestaciones clínicas que presente el paciente, así como por medio de diversos métodos de laboratorio.

Uno de estos métodos de laboratorio es la realización del clamp euglicémico-hiperinsulinémico (CEH), el cual fue propuesto por DeFronzo y sus colaboradores en el año 1979, y es considerado el gold estándar para el diagnóstico de resistencia a la insulina. Se menciona, sobre este método, lo siguiente:

Se trata de una técnica muy compleja e invasiva que prácticamente no tiene aplicación clínica. Sin embargo, como permite conocer tanto la sensibilidad tisular a la insulina (hepática y muscular) como la respuesta de la célula β a la glucosa, es frecuentemente utilizada en investigación²⁴.

El clamp euglicémico-hiperinsulinémico consiste en “infundir insulina a una tasa fija, mientras se administra glucosa a una tasa variable con el objeto de fijar (clamp) la glucemia a un nivel dado, usualmente 90 mg/dl”²⁰.

Por otra parte, se conoce, acerca del clamp euglicémico-hiperinsulinémico, que este método de laboratorio:

Se basa en el concepto de que bajo concentraciones constantes de hiperinsulinemia, la cantidad de glucosa captada por los tejidos insulino-dependientes será proporcional a la tasa de infusión de glucosa exógena necesaria para mantener constante la concentración de glucosa circulante. La meta es aumentar la concentración de insulina en 100 μ U/ml sobre su valor basal y mantener constante la concentración de glucosa en sangre en aproximadamente 90 mg/dl mediante ajustes periódicos en una infusión de glucosa²⁴.

Una desventaja de este método es que es algo costoso, complejo, y que requiere de mucho trabajo, por lo que se han propuesto otras técnicas en el diagnóstico de resistencia a la insulina, como lo es la medición de la glucemia e insulinemia basal o poscarga²⁰. Con respecto a estos métodos, se menciona lo siguiente:

La prueba de tolerancia oral con 75 gramos de glucosa que se utiliza en la práctica clínica para diagnosticar estados de intolerancia a glucosa o diabetes, al agregar mediciones de insulinemia en cada momento de medición de la glicemia, permite pesquisar la existencia de RI cuando se observan valores de insulinemia mayores de 100 y 60 Uu/ml, a la hora y 2 horas de la carga de glucosa, respectivamente, con la condición de que la glicemia sea menor de 140 mg/dl a las 2 horas de la prueba (ausencia de intolerancia a glucosa)²⁰.

Otros autores señalan que el diagnóstico puede hacerse por varios criterios clínicos y de laboratorio, que pueden orientar hacia un posible cuadro clínico de RI, destacando:

1. Obesidad abdominal: circunferencia abdominal mayor o igual 90 cm en hombres y mayor o igual a 80 cm en mujeres
2. Acantosis nigricans
3. Hiperglucemia

4. Hipertrigliceridemia
5. Enfermedad de hígado graso no alcohólico (EHGNA)
6. SOP
7. HTA esencial
8. Colesterol HDL menor de 40mg/dl en hombres y menor de 50mg/dl en mujeres o con tratamiento

También, se menciona el método de laboratorio conocido como test de HOMA (evaluación del modelo homeostasis), el cual consiste en medir la glucemia e insulinemia en un estado de ayuno en el paciente, permitiendo el cálculo de un índice de resistencia a la insulina que se conoce como HOMA-IR (evaluación del modelo homeostasis de la resistencia a la insulina) y el cual se obtiene por medio de la siguiente fórmula²¹:

Figura 8. Fórmula para estimar el índice de resistencia a la insulina

$$\text{HOMA-IR} = \frac{\text{glucemia (mg/dl)} \times \text{insulinemia (\mu UI/ml)}}{405}$$

Fuente: imagen tomada de la referencia ²¹.

Esta prueba fue propuesta por Mathews y colaboradores en el año 1985. Este método es uno de los más utilizados en la práctica clínica; algunos estudios en adultos han sugerido como puntos de corte para el HOMAR-IR desde 2.5 para el diagnóstico de RI²⁴.

2.2.8 Tratamiento

Más que métodos farmacológicos, se prefiere comenzar haciendo cambios en el estilo de vida de la persona. Se ha mencionado que la pérdida de peso, la actividad física, la alimentación saludable ayudan a revertir la resistencia a la insulina, así como retrasar la prediabetes y con esto la diabetes mellitus tipo 2. Sin embargo, en un estudio se observó que el uso de la metformina podría retrasar la progresión a diabetes mellitus tipo 2²³.

Como se ha mencionado anteriormente, las medidas no farmacológicas son las que más se han visto que ayudan a prevenir la resistencia a la insulina. De hecho, se dice que “la reducción del exceso de peso y la promoción del ejercicio físico son las medidas terapéuticas más importantes tanto en objetivos intermedios como en desenlaces clínicos. Se considera como satisfactoria una pérdida del peso corporal de a lo menos 7%”²¹.

La actividad física aeróbica, como trotar al menos 150 minutos a la semana, junto con ejercicios anaeróbicos, como levantamiento de pesas dos a tres veces a la semana, más los ajustes dietéticos, como implementar una dieta baja en carbohidratos, disminuir el consumo de productos altos en fructosa, aumentar el consumo de fibra o establecer una dieta mediterránea, se ha relacionado con una pérdida de peso de seis a siete kilos, disminuyendo, así, el riesgo de desarrollar enfermedad en el 60%²¹.

El uso de insulinosensibilizantes como la metformina, ayuda a mejorar la captación de glucosa a nivel muscular y disminuir la producción hepática de glucosa; se han visto sus beneficios en pacientes con resistencia a la insulina en aspectos de prevenir la prediabetes y diabetes mellitus tipo 2, en mujeres con SOP, ya que reduce el número de andrógenos y para alcanzar objetivos glicémicos y lipídicos²¹.

Es importante controlar y establecer metas en pacientes que desarrollan diabetes a lo largo de su vida; con esto se evitan complicaciones, a futuro tanto agudas como crónicas. De esto, se menciona lo siguiente:

Los objetivos de control glucémico han variado a través de los años. Antes de 2008, la meta se centraba en la efectividad de los hipoglucemiantes (reducción de la hemoglobina glicosilada–HbA1c). Posteriormente, los objetivos se centraron en la seguridad (prevención de hipoglucemia) y más recientemente se amplían los componentes tomando en cuenta el impacto de nuevos agentes sobre la protección cardiovascular (CV), sin olvidar la meta de la HbA1c y la reducción de hipoglucemia²⁵.

Las metas de control reconocidas mundialmente son: alcanzar una hemoglobina glicosilada < 7.0 % o < 6.5 %, dependiendo de varios factores específicos de cada paciente, los cuales incluyen la edad, la expectativa de vida y la presencia de comorbilidades. Cuando la HbA1c es > 1.5 % por encima del objetivo de glucemia, muchos pacientes requerirán una terapia de combinación dual para alcanzar su nivel de HbA1c objetivo, incluyendo insulino terapia. Sin embargo, los eventos hipoglucémicos son más frecuentes con la intensificación del tratamiento²⁵.

2.3 Adulto mayor

2.3.1 Definición de adulto mayor

El término adulto mayor es variante de un país a otro; esto va de la mano con varios factores, los cuales se modifican según características socioculturales, económicas, institucionales y políticas del ser humano; mientras en algunos países se considera adulto mayor a partir de los 65 años, en otros países es desde los 60 años. En Costa Rica, se le conoce como adulto mayor a la persona que cumple con la edad de 65 años o más; en este país, el envejecimiento poblacional es un proceso acelerado. En el año 2020, el II Informe estado de situación de la persona adulta mayor en Costa Rica, menciona que:

Aproximadamente 8 de cada 100 habitantes tiene 65 años o más. En el año 2025, se espera que 21 de cada 100 habitantes tenga esa edad. Entre los años 2018 y el 2019 esta población aumentó un 59%. El área geográfica con mayor cantidad de adultos mayores y con el proceso de envejecimiento más acelerado es la Región Central (incluyendo Gran Área Metropolitana). Además, aumenta la proporción de personas adultas mayores que viven exclusivamente con sus parejas o que viven solas en sus hogares, en la Región Central 9% del total de sus habitantes tienen 65 años o más, por el contrario, las Regiones Norte y Caribe son las menos envejecidas (6%) en el 2019 y seguirán siéndolo en el futuro⁵.

El envejecimiento del cuerpo humano es un proceso que, si bien se produce en el individuo, pero se condiciona mucho por la sociedad y por su entorno, se lleva a cabo de manera individual y colectiva a la vez, el cual debe ser respetado y aceptado⁵.

2.3.2 Cambios metabólicos que predisponen a insulinoresistencia

En la edad adulta mayor, se producen múltiples cambios fisiológicos en el organismo de estas personas; dentro de estos cambios fisiológicos, que conducen a modificaciones en la composición corporal, y que se han relacionado con mayor predisposición a generar una insulinoresistencia, se mencionan los siguientes.

A nivel del tejido graso, se observa un aumento del tejido adiposo entre la tercera y sexta década de la vida; se menciona que “los ancianos tienen 7 kg más de grasa que los jóvenes”²².

Un punto importante acerca de este aumento del tejido graso es que con la edad adulta el mismo deja de distribuirse a nivel subcutáneo y se va distribuyendo y aumentando a nivel visceral abdominal, lo que conduce a una obesidad central, siendo esta uno de los factores de riesgo con más relación con la insulinoresistencia en la persona adulta mayor. El empeoramiento de la sensibilidad a la insulina en individuos de mediana edad podría explicarse por el aumento de la adiposidad visceral²².

Por otra parte, los adipocitos abdominales, al presentar una mayor capacidad lipolítica, producen un aumento en la liberación de ácidos grasos libres (AGL) en la circulación sanguínea, lo que se ha relacionado con una acción anormal de la insulina en los tejidos. Además de esto, el aumento de lípidos a nivel de la célula muscular produce una inhibición en la migración del transportador de glucosa (GLUT), los cuales son los encargados de captación de glucosa en las células dependientes de insulina²².

Otro cambio que se produce con la edad, y se ha relacionado con la resistencia a la insulina, es la sarcopenia, que hace referencia a la pérdida de masa muscular; se conoce que:

El músculo es el responsable de la mayor parte del metabolismo de la eliminación postprandial de la glucosa en el cuerpo, por lo que la pérdida de masa muscular induce una disminución de 2 a 3% en la tasa metabólica basal por década después de los 20 años y 4% por década después de los 50 años²⁶.

También se ha postulado que la sarcopenia “se debería a una alteración de la respuesta del miocito a diferentes factores anabólicos, incluida una disminución de su sensibilidad a la insulina”²².

Todo esto produce un círculo vicioso, ya que, al ser la resistencia a la insulina un factor de riesgo para sarcopenia, la incapacidad para movilizarse que produce la misma, limitando la actividad física en estas personas, produce un empeoramiento de la resistencia a la insulina²².

Otros autores hacen referencia a que la RI, a nivel del músculo esquelético, crea un vínculo entre la obesidad y la diabetes mellitus tipo 2. En el adulto mayor las tasas de obesidad, RI y sarcopenia se ven incrementadas, elevando la producción de factor de

necrosis tumoral (TNF- α), interleucina 6 (IL-6) y otras adipocinas que promueven resistencia a la insulina y producen un efecto catabólico en el músculo, acelerando los cambios en la composición corporal, la pérdida de masa muscular, la cual reduce la masa del tejido diana disponible para la insulina, proporcionando una situación de resistencia a la insulina²⁶.

La reducción de la secreción de insulina por parte del páncreas, debido al envejecimiento, es otro de los cambios que se explican que pueden tener relación con la RI, el cual presenta una disminución en el tamaño y número de las células β ; se menciona que el funcionamiento y estructura del citoesqueleto de las células pancreáticas están dañadas en los pacientes adultos mayores, por lo que puede presentarse una nula respuesta de la insulina²⁷.

2.4 Enfermedad de Alzheimer

2.4.1 Definición de demencia

En el mundo, la población adulta mayor está presente en gran número dentro de la sociedad, debido al incremento en la esperanza de vida y la disminución en la mortalidad infantil. Con el aumento en los adultos mayores, también aumentan las patologías de tipo neurodegenerativas, por lo que a continuación se menciona: “Destacan los deterioros que son propios de la edad, siendo más relevantes los que afectan los procesos cognitivos y los que desencadenan en la aparición de una demencia, que son enfermedades neurodegenerativas de mayor prevalencia en la población envejecida”²⁸.

Además de ser una afectación en la cual se pierden varias capacidades, la Organización Mundial de la Salud (OMS, 2013), se refiere al término como:

Varias enfermedades que afectan a la memoria, el pensamiento y la capacidad para realizar actividades cotidianas. La enfermedad empeora con el tiempo. Afecta principalmente a las personas de edad, pero no todas las personas la contraen conforme envejecen. La demencia es un síndrome principalmente de naturaleza crónica o progresiva, siendo una enfermedad devastadora para las personas que la padecen y también para los cuidadores y familiares del paciente²⁸.

Otros autores la definen como:

Un deterioro cognitivo secundario a un daño neurológico generalmente irreversible y progresivo, cuyas manifestaciones afectan múltiples aspectos de la vida de quienes la padecen. Entre los distintos tipos de demencia podemos mencionar la demencia frontotemporal, demencia por cuerpos de Lewy, demencia vascular, demencia asociada a otras enfermedades, demencia mixta y demencia por enfermedad de Alzheimer que es en la que nos enfocaremos en el presente trabajo⁶.

Por otra parte, un estudio realizado menciona que: “Actualmente, 50 millones de personas sufren demencia en todo el mundo; estimándose que para el año 2030 la cifra ascenderá a 82 millones. De estos casos se considera que la EA representa entre el 60% y 70%”⁶.

2.4.2 Definición de enfermedad de Alzheimer

Como se ha mencionado anteriormente, al ser la enfermedad de Alzheimer la demencia que se presenta con más frecuencia en la población adulta mayor es importante conocer más a fondo sobre esta patología, por lo que se menciona a continuación: “La enfermedad de Alzheimer fue descrita por primera vez en el año 1906, fue descubierta por el psiquiatra alemán Alois Alzheimer”²⁹.

La EA era una patología desconocida para muchos y muchas, sin tener una idea de lo que podía representar para quien la padecía, desde su sintomatología leve hasta un curso severo. Cuando se logró dar a conocer, la enfermedad de Alzheimer se define como: “Una forma agresiva de demencia que se manifiesta en déficits de memoria, lenguaje y comportamiento”³⁰. Este tipo de demencia tiene una evolución lenta, en la cual el paciente puede experimentar una pérdida progresiva del lenguaje, orientación, memoria y juicio³¹.

A nivel histopatológico, la enfermedad de Alzheimer se caracteriza por dos circunstancias, las cuales son:

La aparición de placas de β amiloide y de ovillos neurofibrilares. Las placas de β amiloide se sitúan en la parte exterior de las neuronas afectando sus sinapsis y por ende la comunicación entre ellas. Por su parte la deposición de ovillos

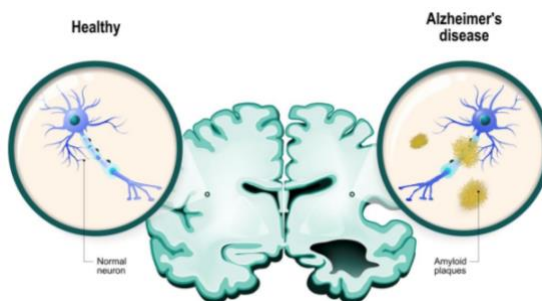
neurofibrilares constituidos principalmente por la proteína tau en un estado hiperfosforilado, se da en el interior de la neurona, disminuyendo así ciertos procesos que se asocian con el funcionamiento neuronal y la plasticidad sináptica³².

2.4.3 Fisiopatología

Como bien se mencionó anteriormente, la EA forma parte de las enfermedades neurodegenerativas, siendo esta la más común en los pacientes adultos mayores. Es de suma importancia conocer de dónde proviene y cómo se forma, con el fin de manejarla adecuadamente. Dicho esto, se menciona lo siguiente:

La EA se caracteriza por dos patologías principales, la presencia de placas de β -amiloide ($A\beta$) y ovillos neurofibrilares (NFT). La patología de $A\beta$ surge de la escisión inadecuada de la proteína precursora de amiloide (APP), lo que da como resultado monómeros de $A\beta$ que se agregan formando $A\beta$ oligomérico y eventualmente se agregan en fibrillas y placas de $A\beta$. Se desconoce la función de la APP, pero se cree que desempeña un papel en la salud y el crecimiento celular. Los aspectos críticos para comprender la aparición de la patología $A\beta$ se basan en conocer los mecanismos de generación de monómeros $A\beta$, su eliminación y su agregación en $A\beta$ oligomérico. Los pacientes pueden presentar patología de la placa $A\beta$ durante hasta una década o más antes de cualquier diagnóstico manifiesto de (...) ³³.

Figura 9. Cerebro sano (izquierda) vs. Cerebro con placas amiloides en EA (derecha)



Fuente: imagen tomada de la referencia ³⁴.

La segunda patología central surge de la hiperfosforilación de tau, una proteína asociada a microtúbulos que estabiliza los microtúbulos. La fosforilación de tau desempeña un papel necesario en el tráfico intracelular para eliminar tau de los microtúbulos, permitiendo el transporte, seguido de la desfosforilación para devolver tau a los microtúbulos. En la EA, la proteína tau se fosforila en múltiples sitios, lo que da como resultado la eliminación de tau de los microtúbulos y provoca el colapso de las estructuras de los microtúbulos y la alteración de una serie de procesos celulares, que van desde el tráfico de proteínas hasta la morfología celular general. Además, la tau hiperfosforilada (ptau) se agrega en fragmentos helicoidales pares que eventualmente forman ovillos neurofibrilares³³.

Se realizaron extensas investigaciones, y pese a estas no se evidenciaba tratamiento alguno en presentaciones clínicas, por lo que se establece que:

En los últimos 10 años, ha surgido una tercera característica central de la EA que puede proporcionar información sobre la patogénesis de la EA, así como un vínculo entre las otras dos patologías principales. Varias investigaciones demostraron inicialmente que, además de las placas de A β y NFT, los cerebros de pacientes con EA presentaban evidencia de una respuesta inflamatoria sostenida. La respuesta inflamatoria se ha observado ahora en múltiples estudios de tejidos post mortem de muestras de pacientes con EA y se observa de forma rutinaria en sistemas modelo preclínicos de EA. La inflamación aguda en el cerebro es una defensa bien establecida contra infecciones, toxinas y lesiones, pero cuando se produce una alteración en el equilibrio de la señalización antiinflamatoria y proinflamatoria, como se observa en la EA, se produce una inflamación crónica (neuroinflamación). Esta neuroinflamación crónica se atribuye a la activación de las células de la microglía y a la liberación de numerosas citoquinas. La presencia de una respuesta inmune sostenida en el cerebro no es exclusiva de la EA³³.

La inflamación en la EA es importante, ya que forma parte de mucha de la clínica que presentan estos pacientes; como consecuencia de ella, se menciona que:

Muchos estudios apuntan actualmente a la implicación de la neuroinflamación desempeñando un papel fundamental en la progresión de los cambios neuropatológicos que se observan en la EA. Desde la década de 1980, ha habido informes de proteínas y células relacionadas con el sistema inmunológico ubicadas muy cerca de las placas de β - amiloide. A partir de la década de 1990, se publicaron varios estudios epidemiológicos y observacionales de gran tamaño que indicaban que los tratamientos antiinflamatorios utilizados en enfermedades como la artritis reumatoide mostraban cualidades protectoras contra el desarrollo de EA, demostrando una reducción de hasta el 50% en el riesgo de desarrollar EA en pacientes que consumen medicamentos antiinflamatorios no esteroides (AINE) a largo plazo³³.

Estos diversos estudios epidemiológicos y estudios observacionales sirven como base de apoyo para que la neuroinflamación desempeñe un papel importante en el desarrollo de la TAE. A diferencia de otros factores de riesgo y causas genéticas de la EA, normalmente no se piensa que la neuroinflamación sea causal por sí sola, sino más bien el resultado de una o más de otras patologías de la EA o factores de riesgo asociados con la EA, y sirve para aumentar la gravedad de la enfermedad al exacerbar patologías de β -amiloide y tau³³.

Se menciona que “la inflamación cerebral parece tener una doble función, desempeñando un papel neuroprotector durante una respuesta de fase aguda, pero se vuelve perjudicial cuando se produce una respuesta crónica”³³.

La neuroinflamación observada en la EA parece desempeñar un papel principal en la exacerbación de la carga de $A\beta$ y la hiperfosforilación de tau, lo que sugiere que esta doble función podría ser un vínculo principal entre estas patologías centrales aparentemente dispares de la EA. La respuesta inmune montada a través de los macrófagos residentes en el cerebro (microglía) es ahora un elemento central en la investigación de la EA³³.

La microglía es un tipo de célula que funciona como soporte neuronal, se encuentra presente en el sistema nervioso central (SNC), teniendo como acción fundamental actuar como célula de tipo inmune, por lo que, con base a esto, se menciona lo siguiente:

La microglía activada crónicamente libera una variedad de productos proinflamatorios y tóxicos, incluidas especies reactivas de oxígeno y óxido nítrico. En pacientes fallecidos que sufren un traumatismo craneoencefálico reciente, hay un aumento en los depósitos cerebrales de A β entre 1 y 3 semanas después de la lesión, y se ha demostrado que los niveles elevados de interleucina 1 (IL-1) son responsables del aumento de la producción de APP y de la carga de A β ³³.

Como se mencionó anteriormente, a las células inmunitarias residentes en el SNC se les conoce como microglías. Ante la presencia de un cerebro de un individuo sano, se cita que:

En un cerebro sano, la microglía se encuentra en un estado inactivo, de 'reposo', y se describe morfológicamente como células ramificadas con pequeños somas. En este estado, los somas celulares están estacionarios, mientras que los procesos celulares se extienden y retraen, examinando su entorno y comunicándose con las neuronas y otras células de la glía. La vigilancia general del entorno neuronal circundante se logra mediante una gran cantidad de mecanismos de señalización³³.

La activación de la microglía responde al A β , resultando en la migración de placas y fagocitosis de A β . Se ha investigado y demostrado que la microglía activa fagocitosis A β ; sin embargo, estas se agrandan y después de periodos prolongados ya no pueden procesar A β . Al participar la microglía en la eliminación de A β , se obtiene como resultado la liberación de una serie de citocinas proinflamatorias que reclutan microglía adicional en las placas, dando como resultado un halo característico de ella que rodea las placas³³.

En la EA se presenta una etapa llamada temprana o leve, en la cual el paciente mantiene su capacidad para realizar varias funciones sociales, laborales y personales, manteniendo episodios temporales de amnesia, tanto con pensamientos, objetos e incluso familiares, por lo que se menciona lo siguiente:

En la EA leve, hay una reducción de cerca de un 25% en la proteína sinaptofisina de la vesícula presináptica, la cual, está involucrada en la transmisión sináptica. Además, con el avance de la enfermedad, las sinapsis se pierden de manera desproporcionada en relación con las (sic), y estas neuronas pérdida

(sic) es la mejor relación con la demencia. De igual manera, el envejecimiento por sí mismo causa una pérdida sináptica, afectando particularmente la región dentada del hipocampo. Por ello, cuando se habla de una demencia se asume una alteración y deterioro global de las funciones superiores de la persona encontrándose de tal forma afectados diversos sistemas de neurotransmisión, como por ejemplo el colinérgico, glutamatérgico, gabaérgico, serotoninérgico, catecolaminérgico entre otros³⁵.

Se presenta alteración de diversos neurotransmisores en el líquido cefalorraquídeo en la enfermedad de Alzheimer, entre los cuales se encuentran la acetilcolina (Ach), glutamato y glutamina, ácido gamma-amino-butírico, noradrenalina, creatina y mioinositol (ml)³⁵, los cuales se describirán a continuación:

Acetilcolina (Ach): fue descubierta en 1920, siendo esta el primer neurotransmisor en descubrirse; se presenta en la mayor parte de las sinapsis simpáticas, parasimpáticas y motoras. Desempeña una acción importante en el proceso de aprendizaje y memoria, y se menciona que:

Se sintetiza a partir de los núcleos basales de Meynert, el cual, está situado en el prosencéfalo, proyectando sus axones a todo el neocórtex e hipocampo liberando acetilcolina. Proporcionando aquí la fuente principal de Ach neocortical. La enzima acetilcolintransferasa (AchT) es la encargada de sintetizar la Ach a partir de la colina por acción de la acetilcoenzima A. Por el contrario, la enzima que se encarga de metabolizarla, es junto con la acetilcolinesterasa (AchE), la butirilcolinesterasa (BchE) que se sintetiza en la glía y participa en la degradación de la Ach en restos de colina y acetato. Esta enzima se encuentra abundantemente en el córtex temporal-medial, en la amígdala y en el hipocampo. En la amígdala la forma primaria de colinesterasa es la AchE y en el hipocampo lo es la BchE³⁵.

El glutamato es el neurotransmisor más abundante, el cual se encarga de la excitación en el cerebro, y sobre él se menciona:

El aminoácido glutamato es el principal neurotransmisor excitador del SNC, su interacción con los diversos receptores específicos en las membranas neuronales es responsable de múltiples funciones, como el movimiento, la cognición y la memoria. Durante la transmisión neuronal, la señal que se genera activa las sinapsis y, por lo tanto, favorece la liberación de glutamato en la hendidura sináptica. En la EA, la pérdida neuronal y la patología neurofibrilar afectan a las grandes células piramidales del neocórtex y de la formación hipocámpica, que reciben y emiten impulsos glutamatérgicos. Se ha descrito que los niveles patológicamente elevados de A β son capaces de bloquear la captación neuronal de glutamato en la hendidura sináptica, lo cual, aumentaría sus niveles en LCR³⁵.

Por otra parte, describe que la glutamina es el mayor neurotransmisor excitatorio más abundante a nivel cerebral, manteniendo un importante proceso relacionado con la memoria y el aprendizaje, del cual se menciona lo siguiente:

Se produce a través de la acción de la enzima glutamina sintetasa (GS), que cataliza la formación de glutamina a partir de glutamato y amoníaco. La GS funcional es crucial para el desarrollo del cerebro y la supervivencia neuronal. De hecho, la glutamina es un sustrato para la generación de neurotransmisores tanto excitadores como inhibidores (glutamato y GABA). La síntesis de glutamato y GABA se lleva a cabo mediante un proceso glial-neuronal que incluye el ciclo glutamina-glutamato y la oxidación de glucosa. A pesar del papel central que tiene la glutamina en la función cerebral, la GS es muy sensible a inactivarse por agentes oxidantes, por lo cual, los cambios en la actividad de esta enzima se usan comúnmente como una medida de daño oxidativo sostenido por el tejido cerebral³⁵.

Se realizaron varios estudios en cerebros de pacientes que presentaban enfermedad de Alzheimer, los cuales mencionan lo siguiente:

Se demuestra una disminución de la expresión cortical astrocítica de GS, que se acompaña de una expresión neuronal de GS ‘de novo’ como reacción compensatoria. Este efecto directo sobre la expresión astrocítica de GS también está presente en otras enfermedades neurodegenerativas³⁵.

Esto sugiere que el ciclo de glutamato-glutamina se puede ver alterado por la EA, mostrando que los niveles de glutamato y glutamina difieren, siendo los de glutamato mayores, y los de glutamina menores en estos pacientes, mencionando que:

Por ello, la deficiencia de la GS podría ser consecuencia de la absorción de glutamato deteriorada por parte de los astrocitos, induciendo de esta forma un proceso neurotóxico potencial por un metabolismo anormal del glutamato. Este déficit de GS, puede reflejar una neurotransmisión glutamatérgica alterada, tanto en las etapas avanzadas y tardías de la enfermedad, lo que podría explicar un desequilibrio global de neurotransmisores del hipocampo que subyace finalmente en alteraciones amnésicas y cognitivas observadas en estos pacientes³⁵.

El GABA es reconocido como el neurotransmisor principal excitatorio en el SNC. Sobre este, se aporta que:

Activa a los receptores GABA-A y GABA-B. La glutamato descarboxilasa (GAD), es la enzima encargada de su síntesis a partir del ácido glutámico. Se ha investigado su función a nivel del giro dentado, estructura que se encuentra en la puerta de entrada de la información que llega al hipocampo, la cual, es una región cerebral crítica que está involucrada en el desarrollo del aprendizaje y la memoria. Varias líneas de evidencia sugieren que la disfunción de los sistemas GABAérgicos están asociados con la depresión en los pacientes con EA, en donde se ha descrito una reducción significativa de los niveles de GABA en LCR y en la corteza cerebral en comparación con el grupo de sujetos sanos³⁵.

La NA es un neurotransmisor relacionado con la motivación, vigilia, nivel de conciencia, estado de alerta, percepción de impulsos, regulación del sueño, apetito, entre otras funciones. De este se menciona lo siguiente:

Se sintetiza en las células cromafines y en los ganglios y nervios simpáticos a partir de la tirosina, gracias a la acción de la enzima tirosinhidroxilasa (TH), formando la 3,4-dihidroxifenilalanina (DOPA). La DOPA-decarboxilasa conduce a la formación de dopamina que a través de la dopamina- β -hidroxilasa (DBH) y la feniletanolamina-N-metil-transferasa produce NA. Por su parte, los cuerpos neuronales noradrenérgicos se encuentran ubicados en el locus ceruleus y en el tegmento lateral, teniendo como principal efecto la inhibición. Desde el año 1996, se conoce que existe una alteración a nivel del sistema noradrenérgico en la EA. Se ha descrito una pérdida de neuronas a nivel del locus coeruleus, un núcleo subcortical del encéfalo rico en neuronas productoras de NA, así como, en los núcleos del rafe, en los cuales, se han observado modificaciones anatomopatológicas, como es el caso de la presencia de los ovillos neurofibrilares producto de la fosforilación de la proteína tau en esas regiones³⁵.

Debido a sus acciones como neurotransmisor, cuando este se reduce causa efectos que no son beneficiosos para el ser humano, por lo que se cita a continuación:

La disminución de este neurotransmisor está relacionada con procesos depresivos y cambios cognitivos, tales como déficit de memoria y de aprendizaje, además, se ha asociado a agitación psicomotora presente en la EA. Específicamente, se ha involucrado esta reducción de NA con funciones relacionadas al (sic) lóbulo frontal. Todo esto ha encaminado a la conclusión de que existe una tendencia a la disminución de la actividad de la DBH con respecto al número de placas seniles³⁵.

El inositol se encuentra en las membranas celulares, por lo que puede fomentar la señalización celular saludable; esta se involucra en la modulación de los neurotransmisores, y de esta molécula se describe lo siguiente:

Tiene 8 estereoisómeros, de los cuales, cuatro son fisiológicamente activos, entre ellos el mioinositol (Mi), el cual, es el isómero más abundante en el cerebro. Es un metabolito que está muy relacionado con la transducción de señales celulares, como marcador de inflamación y, además, su elevación está asociada con la gliosis reactiva. Se ha estudiado la relación del ratio mioinositol/creatina, la cual, distingue la EA del anciano normal y de otras demencias. En un estudio realizado por Voevodskaya y cols. En donde participaron pacientes sanos y con DCL, midieron mediante espectroscopia (sic) por resonancia magnética los niveles del ratio de Mi/Cr en LCR; encontraron que en el grupo con DCL la concentración de Mi/C estaba significativamente elevada en comparación con el grupo control³⁵.

2.4.4 Presentación clínica

Las manifestaciones clínicas, que se pueden ir presenciando en los pacientes con enfermedad de Alzheimer, abarcan una evolución lenta e insidiosa, dando lugar a un trastorno progresivo, el cual irá afectando poco a poco la vida y las actividades cotidianas en la persona que la padece³⁶.

El deterioro gradual que acompaña a estos pacientes termina por afectar tres áreas principales de la persona, entre ellas el área intelectual (alteración en la memoria, lenguaje, atención, concentración, praxias, gnosias, funciones visuoespaciales y capacidades ejecutivas), también, el área psicológica-conductual y funcional. El principal síntoma que presentan estos pacientes es el trastorno amnésico, afectando de manera principal la memoria episódica reciente, con dificultad para retener información nueva³⁵.

En muchas ocasiones, las manifestaciones se pueden prolongar durante meses o incluso años antes de que se consulte por algún problema relacionado con esta. Existe una

fase correspondiente al deterioro cognitivo leve (DCL), el cual se describe como un síndrome caracterizado por una alteración adquirida y prolongada de una de varias funciones cognitivas, las cuales no corresponden a un síndrome focal y no cumplen con criterios de gravedad para formar parte de una demencia. El paciente que presenta DCL se puede diferenciar del que se presenta con alguna demencia, porque el primero aun cuenta con recursos compensadores para realizar sin dificultades notables, o que las limitaciones que presenta son mínimas³⁵.

Dentro de las manifestaciones clínicas predominantes que caracterizan a la enfermedad de Alzheimer, se pueden mencionar las siguientes:

1. Afectación de la memoria episódica
2. Afasia
3. Apraxia
4. Agnosia
5. Alteración del juicio
6. Alteración en la orientación
7. Alteraciones en el lenguaje
8. Alteraciones visoespaciales
9. Alteraciones ejecutivas

Las alteraciones en el lenguaje en estos pacientes pueden iniciar con la incapacidad para encontrar las palabras adecuadas para fluir en una conversación, presentar problemas con el nombre de familiares y amigos, lo que puede llegar a conducir a que haya un deterioro de la comunicación³⁶.

Con las alteraciones visoespaciales y de la orientación, las personas pueden iniciar con tener dificultades para ubicarse en su casa, en la calle, o bien perderse con facilidad en estos sitios que conocían ampliamente antes, o bien en el tiempo. También se observan alteraciones en las funciones ejecutivas y del juicio, como problemas en la toma de decisiones, o bien para planificar algún tipo de actividad, problemas con el cálculo, finanzas, actividades como vestirse, cocinar ³⁶.

Se menciona, con respecto a la aparición de la sintomatología en estos pacientes con enfermedad de Alzheimer, que:

La neurodegeneración en la enfermedad de Alzheimer comienza entre 20 y 30 años antes del comienzo de la sintomatología. Durante esta fase preclínica, el depósito de las placas amiloides y ovillos neurofibrilares, se incrementa y aparecen los primeros síntomas. Esta fase clínica es con frecuencia reconocida como deterioro cognitivo leve (DCL) definida sobre la base de quejas subjetivas de memoria confirmadas por un informante confiable y pruebas neuropsicológicas estandarizadas, con puntos de corte apropiados para la edad y el nivel de escolaridad del sujeto³⁶.

Por otra parte, se menciona que, durante la fase inicial de la enfermedad, alrededor del 30% de las personas puede experimentar síntomas como apatía, pérdida de interés, síntomas depresivos como el llanto fácil, pérdida de apetito e insomnio. Mientras que, en estadios de la enfermedad moderado a severo, entre un 15 a 50% puede manifestar ideas paranoides, errores de la percepción, en identificarse propiamente, así como en identificar a otras personas, como lo son amigos y familiares; en estadios aún más avanzados, un 75% puede manifestar cierto estado de agresividad, ya sea física o verbal, tener fugas de ideas, realizar actividades repetitivas, o bien inapropiadas, como el botar o esconder objetos³⁶.

2.4.5 Factores de riesgo

Si bien se pueden encontrar diversos factores de riesgo para la EA, sin embargo, el principal factor es la edad “se suele duplicar cada 5 años al superar los 65 años, con un diagnóstico de cerca de 1275 casos nuevos por año por 100,000 personas”³⁵.

Otros factores se vinculan a los factores de riesgo, estos son relacionados con la disminución de la capacidad de reserva del cerebro y, por ende, con un aumento de padecer de dicha patología, se destacan:

El traumatismo craneoencefálico, síndrome de Down, el bajo nivel educativo y laboral, la baja capacidad mental en la vida temprana, así como, la disminución de la actividad mental y de la actividad física. Se han sugerido algunos factores que pudiesen ser protectores frente al desarrollo del Alzheimer, o bien, retrasar su aparición, fundamentalmente un alto nivel educativo, el ejercicio físico, y

se habla también del alelo E2 de la Apolipoproteína E (APOE2) que parece tener un efecto protector³⁵.

Como se mencionó anteriormente, la EA es una patología multifactorial, la cual se puede atribuir a múltiples factores de riesgo, no solamente equivale a algún factor en especial, sino que la mayoría corresponden al desarrollo de la EA esporádica. (Ver anexo, tabla 2)³⁷.

Si bien, se pueden mencionar factores de riesgo no genéticos que se pueden relacionar con la EA, de los cuales se menciona lo siguiente: se han descrito factores no genéticos que predisponen al desarrollo de la patología característica y diferencial de la enfermedad. Estos incluyen la obesidad, las deficiencias en sueño, la edad avanzada y el género, los antecedentes familiares y la baja reserva cognitiva³⁴.

Figura 10. Factores de riesgo no genéticos asociados a la EA



Fuente: imagen tomada de la referencia ³⁴.

2.4.6 Diagnóstico

Actualmente, no existe una prueba diagnóstica única para la enfermedad de Alzheimer, siendo la única evaluación post mortem quien confirma dicha patología. Debido a esto, es de suma importancia que se realice un diagnóstico temprano que permita realizar cambios en el estilo de vida, esto en relación con los factores de riesgo que pueden ser

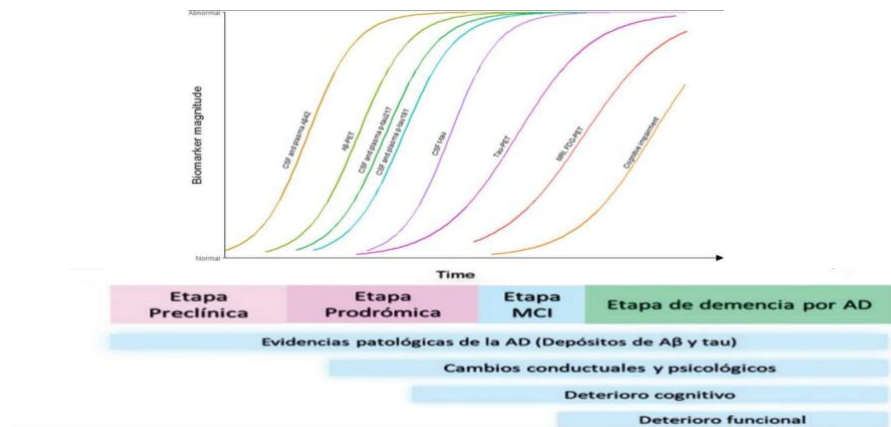
modificables; este cambio debe contribuir a preservar lo mejor posible su calidad de vida y su independencia por el mayor tiempo posible.

La EA ocurre a lo largo de un espectro de gravedad, necesitando estandarizar criterios clínicos y fisiológicos que van reflejando la progresión de los síntomas, abarcando desde los más leves o mínimos hasta los más graves de la enfermedad. Existen biomarcadores que forman parte de estos criterios, los cuales pueden clasificarse como se dicta a continuación (figura 11)³⁷.

Desde el punto de vista clínico, se realizan pruebas con el fin de evaluar el deterioro de la memoria y otras habilidades que requieren razonamiento y capacidades funcionales, identificando también cambios en la conducta, y relacionado con esto se menciona lo siguiente:

Para garantizar un diagnóstico más certero y probable de la enfermedad, a esos datos clínicos que se obtienen, previamente se les debe de sumar la presencia de biomarcadores como la atrofia en el lóbulo temporal-medial o del hipocampo evidenciado por resonancia magnética (RM), alteraciones en pruebas de neuroimagen (sic) funcional como la tomografía por emisión de positrones (PET), para valorar hipometabolismo temporo-parietal o detección de A β , la alteración de los biomarcadores en LCR (A β 42, tau total, p-tau), o una mutación autosómica dominante en un familiar de primer grado. Lo nuclear desde el punto de vista clínico es la afectación gradual y progresiva de la memoria episódica, bien aislada o bien asociada con otras alteraciones cognitivas, pero siempre objetivada mediante los resultados de los diferentes tests neuropsicológicos como el miniexamen Cognoscitivo (MEC) y el Short Portable Mental Status Questionnaire de Pfeiffer (SPMSQ) que se aplican en la clínica para valorar la memoria³⁵.

Figura 11. Asociación de la progresión clínica de la enfermedad de Alzheimer con los biomarcadores diagnósticos



Fuente: imagen tomada de la referencia ³⁷.

Se resaltan los principales biomarcadores, los cuales están relacionados y forman parte de la enfermedad de Alzheimer, mencionados a continuación:

Biomarcadores presentes en fluidos (Aβ1-42 y relación Aβ42/40, tau total, p-tau181, p-tau231 y p-tau217 y neurofilamento), todos detectados por ELISA-SIMOA³⁷.

Marcadores de imagen, como resonancia magnética, tomografía por emisión de positrones con fluorodesoxiglucosa (FDG-PET, PET-Aβ, PET-tau)³⁷.

Marcadores cognitivos, determinados con Mini Examen del Estado Mental (MMSE), evaluación cognitiva de Montreal (MoCA), Examen Gerocognitivo Autoadministrado (SAGE), Batería de Detección Cognitiva Breve (BCSB) o Escala de Manifestaciones Relevantes para la Enfermedad de Alzheimer (ROSA)³⁷.

2.4.7 Tratamiento

Es importante mencionar que no existe un tratamiento que logre curar la enfermedad de Alzheimer, por lo que se plantean diversas estrategias terapéuticas que procuran disminuir el ritmo con el que la enfermedad se va desarrollando, o al menos, intentar evitar su aparición de manera temprana³⁷. Se menciona que:

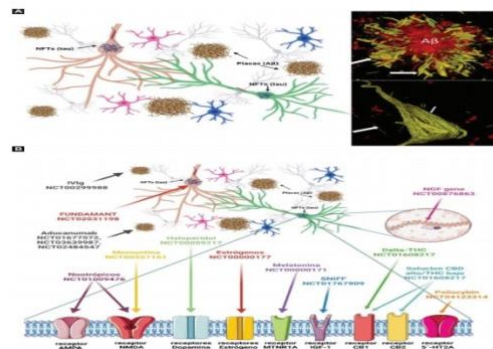
En la actualidad, se intenta un manejo multifactorial de la EA basado en los siguientes componentes: comunicación abierta entre el médico, el cuidador y el paciente, que ofrece una identificación oportuna de los síntomas, una evaluación y

un diagnóstico exactos; así como orientación adecuada, con enfoque sobre el comportamiento, planificación oportuna de las decisiones y necesidades legales y médicas, terapia cognitiva-conductual apoyo al cuidador-familiar y fomento al desarrollo de redes de apoyo para los cuidadores³⁷.

Se han propuesto una serie de fármacos como parte del manejo del Alzheimer, sobre los cuales se mencionará a continuación:

La mayoría (82.5 %) se dirige a la biología subyacente de la EA con la intención de modificar la enfermedad (DMT, disease modifying treatments); 10.3 % son agentes potenciadores cognitivos putativos y 7.1 %, fármacos destinados a reducir los síntomas neuropsiquiátricos. De los DMT, 15.4 % tiene como objetivo principal el péptido A β y 10.6 %, la proteína tau. En todas las fases, los DMT comprenden 29.8 % de terapias biológicas y 70.2 % de terapias farmacológicas (ver anexos, figura 5)³⁷. Se desarrollaron diversas dianas terapéuticas de los tratamientos utilizados en ensayos clínicos, incluyendo el nombre del tratamiento y el número identificador por el sitio web clinicaltrials.gov desarrollado por el US National Institutes Health (NIH)³⁷.

Figura 12. Características histopatológicas de la enfermedad de Alzheimer

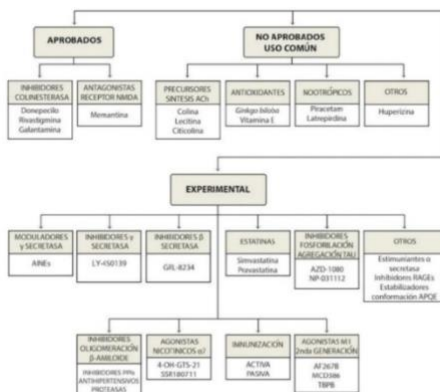


Fuente: imagen tomada de la referencia ³⁷.

En el año 2016, en Costa Rica, se realizó una revisión bibliográfica por medio de la Unidad de Investigación del Hospital San Juan de Dios (HSJD) y la Caja Costarricense del Seguro Social (CCSS), donde se abordaron los principales fármacos utilizados, aprobados, las moléculas de investigación y otras sustancias de uso común (ver figura 13). Se ha comprobado que los fármacos que incrementan la transmisión colinérgica mejoran la

memoria y, en contraste, antagonistas colinérgicos presentaban defectos en la misma. Por lo que el aumento en la actividad cerebral constituye el principal acercamiento para mejorar la memoria en dicha patología³⁸.

Figura 13. Principales fármacos utilizados y en investigación para el tratamiento de EA



Fuente: imagen tomada de la referencia ³⁸.

Por consiguiente, se mencionarán brevemente algunas familias farmacológicas importantes usadas ante la enfermedad de Alzheimer:

Precursores de la síntesis de acetilcolina: los ensayos clínicos controlados con fosfatidilcolina como precursor de Ach inician en 1986 y resaltan que, al adjuntar lecitina parece más efectiva, esto en problemas subjetivos de memoria, pero no existen datos significativos que apoyen su uso en pacientes con demencia en edad adulta³⁸.

Agonistas/antagonistas de receptores muscarínicos de acetilcolina: capaces de estimular los receptores postsinápticos M1, M5 y antagonizar los receptores presinápticos M2 simultáneamente, incrementando las funciones cognitivas (ver anexos, figura 14)³⁸.

Agonistas receptores nicotínicos de acetilcolina: debido a que la administración de nicotina y agonistas nicotínicos mejoran la memoria, el aprendizaje y evidencias de efectos neuroprotectores, tanto in vivo como in vitro, surge la hipótesis de que agonistas de los receptores nicotínicos podrían tener utilidad clínica en las enfermedades neurodegenerativas³⁸.

Inhibidores de la acetilcolinesterasa: los inhibidores de la acetilcolinesterasa evitan la degradación de Ach y, actualmente, constituyen la única estrategia farmacoterapéutica que de momento ha demostrado cierta eficacia en la disminución de la sintomatología en la EA leve o moderada³⁸.

Moduladores alostéricos de los receptores nicotínicos neuronales: un modulador alostérico es un coagonista que no activa el receptor al unirse a este en un lugar distinto al de la acetilcolina. Los moduladores alostéricos positivos, producto de la interacción con el receptor, generan una modificación conformacional que se traduce en hipersensibilidad del receptor nicotínico neuronal por su ligando natural. Esta hipersensibilidad se evidencia tanto a nivel presináptico, aumentando la secreción de Ach, como a nivel postsináptico, favoreciendo la transmisión colinérgica³⁸.

Inhibidores de γ -secretasa: varios estudios tanto in vitro como in vivo han demostrado que los inhibidores de la γ -secretasa reducen la cantidad de β -amiloide. Sin embargo, con la finalidad de obtener utilidad clínica, esta inhibición debe ser parcial y lo más selectiva posible³⁸.

Inhibidores de la oligomerización del β -amiloide: determinadas moléculas conocidas como inhibidores PPI (protein-protein interaction) son capaces de interactuar directamente con los monómeros de β -amiloide, impidiendo su oligomerización y posterior acumulación³⁸.

Inhibidores de la fosforilación y agregación de la proteína τ : la existencia de una mayor correlación entre la cantidad de ovillos neurofibrilares, y la progresión del deterioro cognitivo, concibe estrategias donde se busque una disminución en la producción del péptido β -amiloide y/o un aclaramiento de placas seniles, que puedan retrasar el inicio de la patología³⁸.

Inhibidores de las Tau quinasas o potenciadores de las fosfatasa: específicamente de la fosfoproteína fosfatasa 2^a (PP2A), son los principales mecanismos para contrarrestar la hiperfosforilación de la proteína τ que se observa en la EA³⁸.

Inmunización: la inmunización busca favorecer el aclaramiento del péptido β -amiloide. Los primeros estudios de inmunización se realizaron mediante la administración

intramuscular del péptido β -amiloide. Sin embargo, fueron detenidos, debido al desarrollo de microhemorragias cerebrales y la meningoencefalitis que se presentó en un porcentaje cercano al 6% de los pacientes que se sometieron al estudio³⁸.

Utilización de estatinas: estudios epidemiológicos muestran una menor incidencia de EA en pacientes que utilizan estatinas. Aunque la utilidad de estos fármacos en pacientes con EA no muestra beneficios importantes, se ha incentivado la investigación al respecto³⁸.

2.5 Insulinorresistencia y la enfermedad de Alzheimer

2.5.1 Insulina y cerebro

En tiempos anteriores se pensaba que el cerebro era un órgano insensible a la insulina; sin embargo, hoy en día se conoce que, en este se encuentran diversos receptores de insulina que cumplen un papel fundamental en lo que es la cognición y función cerebral adecuada³⁹.

Se creía que este era insensible a la insulina, ya que, en el cerebro, a diferencia de otros órganos, la insulina no estimula la captación o metabolismo de la glucosa, pero diferentes estudios han demostrado, en los últimos años, que la insulina a nivel cerebral ejerce funciones importantes como “la alimentación, la depresión y el comportamiento cognitivo. Además, la insulina actúa en el cerebro para regular funciones sistémicas como la producción hepática de glucosa, la lipólisis, la lipogénesis, la competencia reproductiva y la respuesta simpatoadrenal a la hipoglucemia”⁴⁰.

La razón por la que se llega a identificar al cerebro como un órgano sensible a la insulina es al conocerse la expresión del receptor de insulina (IR), siendo las regiones del cerebelo, corteza e hipotálamo las que mayor expresan este receptor y que, a su vez, tienen un papel fundamental con la cognición³⁹.

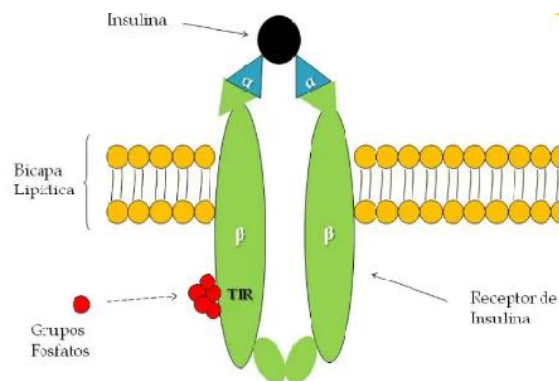
Se cree que esta insulina ubicada a nivel cerebral proviene en gran parte del páncreas, y que la misma ocupa atravesar la barrera hematoencefálica (BHE) o líquido cefalorraquídeo (LCR) para llegar de la sangre al cerebro. Se menciona que la insulina llega y atraviesa la BHE por medio de los espacios de Virchow-Robin y los plexos coroideos⁴¹.

Una vez que esta llega al cerebro, se une al receptor de insulina, el cual está localizado a nivel de la membrana plasmática y se compone de dos unidades alfa y dos unidades beta. Lo primero que se produce es un evento de autofosforilación, donde las unidades beta activas captan grupos fosfatos que se ubicarán a nivel de los residuos de tirosina, permitiendo la fosforilación⁴².

Una vez iniciada la fosforilación, se produce la activación de diversas vías entre esta la quinasa fosfatidilinositol 3-quinasa (PI3K) proteína quinasa B (Akt), que permiten la plasticidad sináptica, supervivencia neuronal y transporte de neurotransmisores³⁶. Además, se menciona que esta vía regula la fosforilación y desfosforilación de la proteína tau, que está relacionada con la enfermedad de Alzheimer⁴¹.

En la siguiente imagen se ilustra la estructura del receptor de insulina, cómo este está anclado a la membrana plasmática con sus respectivas unidades alfa y beta, y cómo una vez que la insulina se une al receptor, inicia en la cola la captación de grupos fosfato a nivel de los residuos de tirosina, iniciando el proceso de fosforilación:

Figura 14. Estructura del receptor de insulina



Fuente: imagen tomada de la referencia ⁴².

2.5.2 Funciones de la insulina a nivel cerebral

Como bien se conoce, la insulina ejerce funciones a nivel de diversos órganos. Anteriormente, en el apartado de insulina, se mencionó la función de esta a nivel de los demás órganos; en este apartado se mencionarán las funciones de la insulina a nivel cerebral, y se explicarán a fondo las relacionadas con el desarrollo neuronal y la cognición.

Dentro de las funciones de la insulina a nivel cerebral, se mencionan las siguientes: desarrollo y supervivencia neuronales, efectos sobre la ansiedad y depresión, efectos sobre cognición y enfermedad de Alzheimer, síntesis de colesterol cerebral, peso corporal e ingesta de alimentos⁴⁰.

La insulina es de suma importancia en el desarrollo del sistema nervioso, ya que se ha observado que esta tiene relación con la adecuada diferenciación, crecimiento y proliferación de las neuritas, y que es a través de su receptor que permite la estimulación del crecimiento cerebral⁴⁰.

También la insulina ejerce una acción neuroprotectora, “previniendo el daño inducido por la isquemia, la toxicidad del B-amiloide, el estrés oxidativo y la apoptosis. Por tanto, la acción de la insulina cerebral puede desempeñar un papel en la prevención de la demencia”⁴⁰.

Sobre la acción de la insulina y la cognición y enfermedad de Alzheimer, se menciona que:

(...) la alta concentración de receptores de insulina en el hipocampo, la corteza entorrinal y la corteza frontal, es decir, las regiones del cerebro involucradas en el aprendizaje y la memoria, sugiere que la insulina juega un papel clave en estos procesos⁴¹.

Por otra parte, se dice que “el aprendizaje puede influir en la concentración de receptores de insulina y la señalización de insulina en varias regiones del cerebro, incluido el hipocampo”⁴³. Dato importante, pues se ha mencionado que, si se presenta un deterioro de la acción de la insulina en el cerebro, o bien en la señalización correcta de la misma, se puede llegar a producir una hiperfosforilación de la proteína Tau y acumulación de B-amiloide y relacionarse con una enfermedad de Alzheimer⁴⁰.

2.5.3 Mecanismos que relacionan la insulinoresistencia con enfermedad de Alzheimer

Se mencionan varios mecanismos que relacionan la insulinoresistencia con la enfermedad de Alzheimer. De manera introductoria, antes de mencionar cada mecanismo, se cita, respecto a la relación de estas dos patologías y los mecanismos que las relacionan, que:

La resistencia a la insulina aumenta la neuroinflamación, lo que promueve tanto el depósito de proteína β amiloide como la fosforilación aberrante de tau. Al aumentar la producción de especies reactivas de oxígeno, la resistencia a la insulina desencadena la acumulación de proteína β amiloide. El estrés oxidativo asociado con la resistencia a la insulina también desregula la glucógeno sintasa quinasa 3- β (GSK-3 β), lo que conduce a un aumento de la fosforilación de tau⁴⁴.

A continuación, se mencionan los principales mecanismos que asocian estas patologías, que con frecuencia se pueden encontrar en la población adulta mayor, y de ahí la importancia de conocer acerca de ellas.

La neuroinflamación es uno de estos mecanismos; se menciona que la insulinoresistencia produce una disfunción a nivel mitocondrial, lo que a su vez conduce a una respuesta inflamatoria, produciendo liberación de citoquinas³.

El estrés oxidativo es otro mecanismo vinculado con la insulinoresistencia y la enfermedad de Alzheimer, el cual está relacionado con la hiperfosforilación de tau⁴⁴.

Es importante recordar que la proteína Tau se encuentra, principalmente, a nivel de los microtúbulos del cerebro y tiene como función, en este, mantener la estabilidad de los microtúbulos de las neuronas, facilitando así la señalización y polarización celular⁴⁴.

Otro mecanismo que se menciona es la disminución de la degradación de la proteína β amiloide, lo cual está regulado por la insulina proteasa (IDE); esta es capaz de degradar la proteína β amiloide, tanto intracelular como extracelular, lo que protege contra la formación de oligómeros tóxicos⁴⁴.

Por otra parte, se habla sobre la amilina, conocida como polipéptido amiloide de los islotes, hormona peptídica, producida principalmente por las células beta pancreáticas. Esta amilina posee un papel en la regulación del metabolismo de la glucosa y la saciedad; sin embargo, en condiciones de insulinoresistencia puede plegarse y agregarse incorrectamente, formando depósitos de amiloide dentro del páncreas⁴⁵.

2.5.4 Fármacos hipoglucemiantes y su relación con la cognición en la enfermedad de Alzheimer

Se ha observado que los fármacos hipoglucemiantes tienen relación o pueden vincularse con la cognición, especialmente en la enfermedad de Alzheimer. Se menciona, acerca de los hipoglucemiantes y su uso en la enfermedad de Alzheimer, lo siguiente:

Una gran cantidad de literatura y varias hipótesis convincentes todavía sugieren que las terapias antidiabéticas tienen potencial como tratamientos para la demencia. De particular interés son las observaciones de que la diabetes Tipo 2 y la EA parecen compartir mecanismos en común, incluidas anomalías en la señalización de la insulina, disfunción mitocondrial, homeostasis energética anormal y neuroinflamación⁴⁶.

A continuación, se mencionarán algunos de estos fármacos hipoglucemiantes y sus mecanismos.

2.5.4.1 Metformina

Acerca de la metformina, que es uno de los hipoglucemiantes orales más utilizados, se menciona lo siguiente:

Es biguanida que contiene dos moléculas de guanidina, con una estructura química altamente hidrofílica (clorhidrato de 1, 1-dimetilbiguanida). Terapéuticamente, la metformina es el tratamiento de primera línea para la DM2 y la prescriben la mayoría de las pautas de salud debido a sus bajos efectos secundarios, generalmente se absorbe bien y no se asocia con el aumento de peso. La metformina disminuye la gluconeogénesis hepática y reduce la resistencia a la insulina, lo que lleva a niveles más bajos de glucosa plasmática. Asimismo, la metformina puede cruzar la barrera hematoencefálica (BHE) y ha estado implicada en un mayor rendimiento cognitivo⁴⁷.

2.5.4.2 Agonistas del receptor GLP-1

Estos son un péptido similar al glucagón 1 (GLP-1), una hormona producida en el intestino que ayuda a regular los niveles de glucosa en sangre; estos mejoran la secreción de insulina, inhiben la liberación de glucagón, promueven la pérdida de peso, por lo que se

usan en pacientes con sobrepeso. Además, se asocia con menor riesgo de complicaciones cardiovasculares, se han visto relacionados con menos episodios de hipoglucemias⁴⁵.

Se menciona, acerca de los agonistas del receptor GLP-1, que:

(...) más allá de su papel bien establecido en la regulación de los niveles de azúcar en sangre, representan un área prometedora de investigación relacionada con sus efectos sobre la función cerebral y pueden demostrar beneficios en el contexto de la enfermedad de Alzheimer⁴⁵.

Algunos ejemplos de fármacos de esta familia son: liraglutida, exenatida, dulaglutida, semaglutida, lixisenatida⁴⁵.

2.5.4.3 Inhibidores de la dipeptidil peptidasa-4 (DPP-4)

La función principal de este grupo de hipoglucemiantes es “descomponer las hormonas incretinas, como el péptido 1 similar al glucagón (GLP-1) y el péptido insulínico dependiente de glucosa (GIP). Estas incretinas tienen una responsabilidad vital en la regulación del nivel de azúcar en sangre”⁴⁵.

Además, los inhibidores de DPP-4 se han relacionado con el retraso del vaciamiento gástrico, lo cual produce que haya una desaceleración de la entrada de glucosa al torrente sanguíneo, lo cual refuerza aún más el control del azúcar en sangre después de las comidas. Por otra parte, se ha mencionado que estos pueden tener un papel importante en los trastornos neurodegenerativos y cognitivos⁴⁵.

Algunos ejemplos de fármacos de esta familia son: sitagliptina, vildagliptina, saxagliptina, alogliptina, linagliptina, gemigliptina⁴⁵.

2.5.4.4 Inhibidores del cotransportador de sodio-glucosa 2 (SGLT-2)

Los SGLT-2 son una familia de hipoglucemiantes que se dirigen a dos proteínas distintas, SGLT1 y SGLT2, los cuales actúan inhibiendo la reabsorción de glucosa en los riñones, aumentando la excreción urinaria de glucosa y reduciendo los niveles de glucosa en la sangre. El SGLT1 facilita principalmente la absorción de glucosa de la dieta en el

intestino, mientras que el SGLT2 es responsable de reabsorber la mayor parte de la glucosa filtrada dentro del sistema tubular del riñón⁴⁵.

Algunos ejemplos de esta familia de fármacos son: canagliflozina, dapagliflozina, empagliflozina y ertugliflozina⁴⁵.

Se menciona, sobre esta familia de fármacos y su relación con la cognición, lo siguiente:

Las investigaciones emergentes han arrojado luz sobre la presencia de receptores SGLT-2 en diversas áreas del cuerpo, incluido el sistema nervioso central. Esto ha impulsado investigaciones sobre los mecanismos y las posibles ventajas de los inhibidores de SGLT-2 dentro del sistema nervioso central (SNC)⁴⁵.

2.5.4.5 Sulfonilureas

Esta familia de fármacos es ampliamente utilizada, las cuales estimulan la secreción de insulina por las células beta del páncreas. Sobre ellas se menciona lo siguiente:

Las sulfonilureas (SU) son un grupo de fármacos antidiabético que estimulan la secreción de insulina al interactuar con los canales de potasio sensibles a ATP (KATP) en el páncreas. Los canales KATP se encuentran en muchas células excitables, como los miocitos cardíacos, las células secretoras de hormonas, el músculo esquelético y liso y las neuronas¹¹.

Su mecanismo de acción se basa en la liberación de insulina preformada y almacenada en la célula beta a la circulación, ante un estímulo desencadenado a partir del bloqueo del canal de potasio sensible al trifosfato de adenosina ATP-dependiente (K/ATP), al unirse al receptor de membrana de la célula beta (SUR1)⁴⁹.

Algunos de los fármacos que componen esta familia son: Glibenclamida, Glicazida, Glimepirida, Glipizida⁴⁹.

Sobre las Sulfonilureas y la cognición se describe lo siguiente: “se han encontrado diversos estudios que reconocen que las SU redujeron el riesgo de demencia en un 15%, el primer estudio clínico con tratamiento de glipizida en sujetos afectados por la DMT2 mostró mejora en el aprendizaje verbal”⁴⁹.

2.5.4.6 Insulina

La insulina es el tratamiento hipoglucemiante fundamental en cierto grupo de pacientes, y su utilización ha aumentado a lo largo de los años. Su efecto hipoglucemiante es producido al unirse a las células hipoglucemiantes de células musculares y adiposas, y con esto facilita la absorción de glucosa e inhibe a la vez la producción hepática de glucosa.

La American Association of Clinical Endocrinologists (AACE) y el American College of Endocrinology (ACE) recomiendan considerar diversos factores en el momento de decidir el comienzo del tratamiento insulínico debiendo tomar la decisión en colaboración con el paciente, dependiendo de su motivación, presencia de complicaciones, edad, bienestar general, riesgo de hipoglucemia, estado general de salud y coste del tratamiento⁵⁰.

Sobre la insulina y su relación con la EA, se menciona que “los estudios preclínicos han demostrado que una inyección de insulina puede revertir el aumento de A β cerebral inducido por una dieta alta en grasas y mejorar el deterioro cognitivo relacionado con la EA”¹¹.

CAPÍTULO III- MARCO METODOLÓGICO

3.1 Tipo de investigación

El presente trabajo es una revisión bibliográfica, donde se abarcan artículos acerca de la relación entre la insulinoresistencia con la enfermedad de Alzheimer en la población adulta mayor; se busca describir los mecanismos que relacionan estas patologías, así como los métodos diagnóstico y protocolos que existan en el manejo de estas.

El diseño del presente trabajo de investigación es observacional, ya que busca la indagación de un acontecimiento sin intervenir en el curso natural de estos, de tipo longitudinal, pues será a lo largo de un periodo de tiempo y, además, es de tipo retrospectivo, porque se centra en un periodo de tiempo hacia el pasado, en el presente caso mediante la utilización de artículos, tesis, de los años 2015-2022 ⁵¹.

El alcance es de tipo descriptivo, ya que se pretende medir o recolectar información de varios conceptos o componentes del fenómeno que se investiga, buscando especificar características, personas, grupos, entre otros fenómenos que se sometan a dicho análisis. Por otra parte, las autoras en este tipo de estudio deben ser capaces de visualizar lo que estudiarán y sobre quiénes recolectan información⁵².

3.2 Lugar de estudio

América.

3.3 Objeto de estudio

Adultos mayores con insulinoresistencia y enfermedad de Alzheimer.

3.4 Población de estudio

Según el tipo de estudio, no aplica población de estudio.

3.5 Muestra de estudio

Según el tipo de estudio, no aplica muestra de estudio.

3.6 Criterios de inclusión y exclusión

Tabla 3. Criterios de inclusión y exclusión

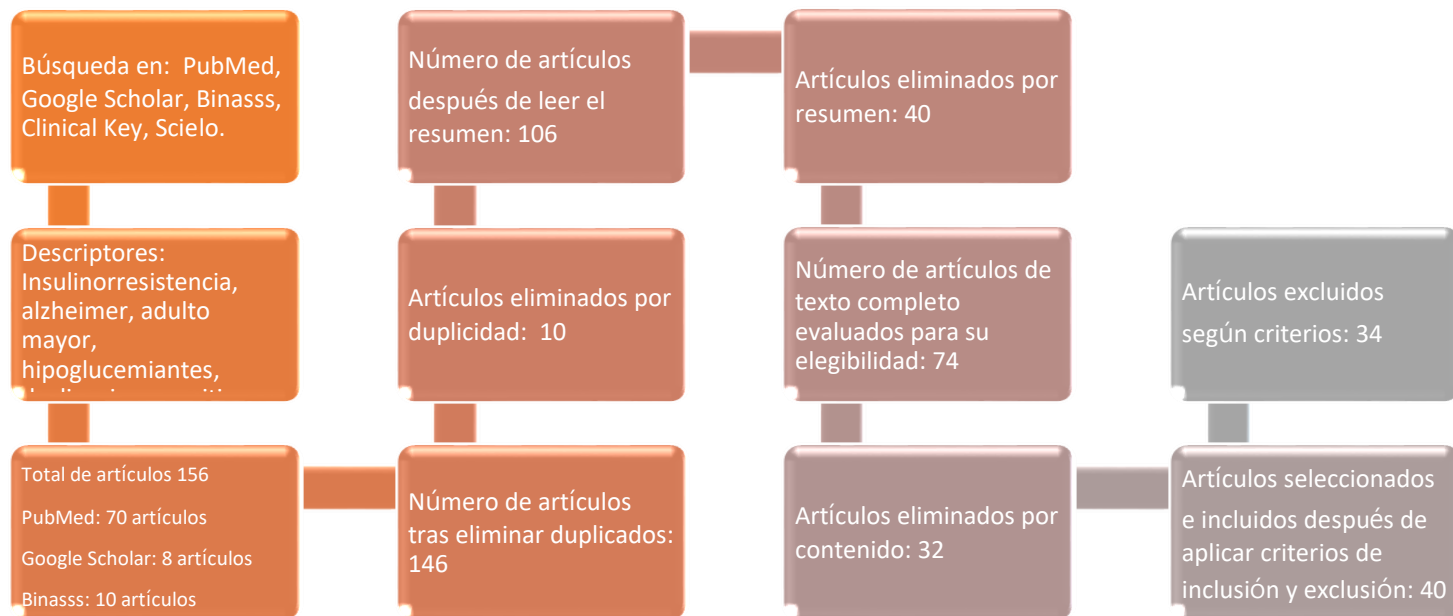
Criterios de inclusión	Criterios de exclusión
Artículos que incluyan insulinoresistencia y enfermedad de Alzheimer	Artículos que relacionen insulinoresistencia con otras demencias diferentes al Alzheimer
Población adulta mayor	Población joven, pediátrica
Artículos publicados en el continente americano	Artículos con poca evidencia científica
Artículos publicados entre el año 2015 y el 2023	
Artículos publicados en los idiomas inglés y español	

Fuente: elaboración propia, 2024.

3.7 Proceso de selección de la información

En la figura 15 se puede observar el proceso de la información con respecto a los artículos que se utilizaron, en la cual se van haciendo criterios de exclusión para obtener, así, los artículos que ayuden a obtener los resultados del trabajo de investigación.

Figura 15. Proceso de selección de la información



Fuente: elaboración propia, 2024.

3.8 Fuentes de información

Se realizaron búsquedas en publicaciones donde se describe información relevante, Se buscaron artículos en PubMed, Google Scholar, BINASSS, SciELO, Elsevier. En los términos de búsqueda se incluyen IR, EA, insulinoresistencia y la enfermedad de Alzheimer, población adulta mayor, mecanismos que relacionan la insulinoresistencia con enfermedad de Alzheimer, diagnóstico de insulinoresistencia y enfermedad de Alzheimer, tratamiento de insulinoresistencia y enfermedad de Alzheimer.

3.9 Limitaciones del estudio

1. Países de América donde no se han encontrado artículos.
2. No se han encontrado tesis en universidades nacionales.
3. No se ha brindado información en universidades, instituciones, donde las autoras del presente trabajo investigativo preguntaron acerca de ella.

3.10 Criterios de búsqueda

Tabla 4. Variables de investigación

Objetivos	Descriptores	Motores de búsqueda	Periodo de estudio	Idiomas
Describir las principales relaciones e hipótesis entre la insulinoresistencia y la enfermedad de Alzheimer en pacientes adultos mayores en América entre 2015 y 2022	Insulinoresistencia	Elsevier PubMed SciELO Google Scholar	2015-2024	Español Inglés
	Alzheimer	Elsevier PubMed SciELO Google Scholar	2015-2024	Español Inglés
	Adulto mayor	Elsevier PubMed SciELO Google Scholar	2015-2024	Español Inglés

Examinar la evidencia de los estudios relacionados de fármacos hipoglucemiantes que previenen la declinación cognitiva en función de la insulinoresistencia	Hipoglucemiantes	Elsevier PubMed SciELO Google Scholar	2015-2024	Español Inglés
	Declinación cognitiva	Elsevier PubMed SciELO Google Scholar	2015-2024	Español Inglés
Determinar la utilización de protocolo de tamizaje en pacientes adultos mayores con insulinoresistencia para enfermedad de Alzheimer en la práctica clínica	Tamizaje	Elsevier PubMed SciELO Google Scholar	2015-2024	Español Inglés
	Protocolo	Elsevier PubMed SciELO Google Scholar	2015-2024	Español Inglés

Fuente: elaboración propia, 2024.

3.11 Clasificación según niveles de evidencia

En la tabla 5, se puede observar la clasificación de los artículos consultados según el nivel de evidencia, donde se van a clasificar por el tipo de evidencia, cuál es el tipo de estudio que se llevó a cabo, la cantidad según el tipo de evidencia, la calidad según el nivel de evidencia y el porcentaje de estos artículos, para poder dar un total de artículos consultados que ayudaron con la investigación.

Tabla 5. Clasificación de artículos según nivel de evidencia encontrados

Nivel de evidencia	Tipo de estudio	Cantidad según tipo de estudio	Cantidad según nivel de evidencia	%
1	Metaanálisis	5	7	24%
	Revisión sistemática	2		
2	Cohortes prospectivas	3	3	10%
	Cohortes retrospectivas	0		
	ECA	0		
3	Casos y controles de estudios observacionales analíticos	5	5	16%
4	Transversales	0	0	0%
5	Revisión bibliográfica	15	15	50%
Total		30	30	100%

Fuente: elaboración propia, 2024.

CAPÍTULO IV- ANÁLISIS DE RESULTADOS

Uno de los primeros objetivos de este trabajo de investigación es describir las principales relaciones e hipótesis entre la insulinoresistencia y la enfermedad de Alzheimer en pacientes adultos mayores, en América, entre el 2015 y el 2022.

Se mencionan diferentes relaciones e hipótesis que podrían vincular la insulinoresistencia con la enfermedad de Alzheimer; entre estas se encuentran los siguientes mecanismos:

La neuroinflamación es uno de estos mecanismos del cual, anteriormente, se ha mencionado que produce disfunción mitocondrial, dando liberación de citoquinas, las cuales desencadenan un proceso inflamatorio.

Este proceso inflamatorio producido por la liberación de citoquinas, a su vez, ocasiona una:

(...) activación de las células microgliales, que son las principales responsables de la fagocitosis de la proteína β amiloide. La microglía son células inmunitarias residentes en el cerebro, responsables de promover la eliminación fagocítica, así como de proporcionar apoyo trófico para garantizar la reparación de tejidos y la homeostasis cerebral. También desempeñan un papel en funciones cognitivas superiores, como el aprendizaje y la memoria en el cerebro adulto, y están implicados en la patogénesis de enfermedades neurodegenerativas como la EA⁴⁴.

Es importante destacar que la RI se acompaña de un constante estado proinflamatorio con el cual mantiene una relación sinérgica bidireccional, razón por la cual es importante considerar los efectos de estos agentes proinflamatorios al abordar patologías tan ligadas a RI⁶.

Sin embargo, cuando se produce una activación microglial crónica inducida por la inflamación, se promueve la liberación de mediadores inflamatorios, lo cual limita la eliminación de la proteína β amiloide, lo que provoca una mayor acumulación de placa, disfunción neuronal y muerte, lo cual puede llegar a conducir a desarrollar una EA⁴⁴.

Sobre la neuroinflamación, Castaño hace referencia a que:

La neuroinflamación contribuye a la patología de la EA al promover la acumulación de placa β -amiloide, la hiperfosforilación de Tau, el daño oxidativo, y alteraciones de la plasticidad neuronal. En este sentido, hay que resaltar que la resistencia a la insulina en la DMT2 genera estrés oxidativo, que a su vez provoca disfunción mitocondrial y activación de la respuesta inflamatoria. Ya hemos comentado que los AGEs contribuyen a la autoinmunidad e inflamación. Además, se sabe que hay una correlación entre resistencia a insulina y niveles elevados de citoquinas séricas como IL-6, IL-1 β e IL-18, factor de necrosis tumoral alfa, alfa-1 anticimotripsina y proteína C reactiva¹¹.

En los pacientes con EA, se ha observado niveles elevados de citoquinas proinflamatorias, quimiocinas, reactivantes de fase, los cuales se ven relacionados con el desarrollo de un deterioro cognitivo, el cual conduce posteriormente a esta demencia⁵³.

Dentro de las citoquinas que están relacionadas con este mecanismo de neuroinflamación se encuentran la interleucina 1 (IL-1), la interleucina 6 (IL-6), el factor de necrosis tumoral (TNF- α), el factor de crecimiento transformante beta (TGF- β). Estas, a su vez, conducen a un fallo en el funcionamiento normal del eje de la insulina; es por lo tanto que este mecanismo es considerado un vínculo entre ambas patologías⁵³.

Ambos actores coinciden en que la neuroinflamación se vincula con la IR, pues existe incapacidad de la señalización del receptor de insulina, que se relaciona con una deshomeostasis energética neuronal, ya que, al ser la microglía una de las células más importantes en la activación de este proceso inflamatorio, tienen la característica de ser grandes consumidoras de glucosa y que, al presentarse lesión periférica o estrés metabólico, generan una cascada inflamatoria, lo que puede conducir a una patología cerebral como la EA.

Se hace mención a que, en condiciones de resistencia a la insulina, como se menciona anteriormente, hay gran producción de IL, IL6, IL18, TNF-A, proteína C reactiva y que, además, la BHE en estas condiciones presenta una mayor permeabilidad, y es por ello que estos pacientes son más susceptibles a procesos inflamatorios, por la penetración de citocinas⁵⁴.

Hernández-Contreras et al., en su artículo sobre agentes proinflamatorios mencionan lo siguiente:

Entre los agentes proinflamatorios más importantes asociados a RI encontramos a las citosinas proinflamatorias IL-6, IL-8 y proteína C reactiva (CRP). Estos agentes favorecen la acción de la vía PI3K-Akt mediante la cual se inhibe la actividad de los transportadores de glucosa y la síntesis de glucógeno, promoviendo el estado hiperglucémico (sic) al mismo tiempo que regula la translocación de los receptores glutamatérgicos N-metil-d-aspartato (NMDA). Estos efectos sobre los receptores NMDA están implicados en el aumento de la actividad de las vías glutamatérgicas⁶.

Del mismo modo, Hernández-Contreras et al., describen el TNF- α como un agente proinflamatorio que se asocia, de manera directa, con niveles de leptina y ácidos grasos libres, los cuales se vinculan con la RI, y mencionan que:

En cultivos celulares se ha demostrado que el TNF- α incrementa la fosforilación de los sustratos de receptor de insulina (IRS) 1 y 2 disminuyendo la capacidad de autofosforilación del IR, la actividad de la tirosina cinasa del IR y la capacidad de acoplamiento de los IRS provocando la disminución del transporte de glucosa⁶.

El estrés oxidativo es otro mecanismo vinculado con la insulinoresistencia y la enfermedad de Alzheimer. Se menciona sobre este lo siguiente:

La resistencia cerebral a la insulina puede contribuir a alteraciones en la utilización de la glucosa y a la alteración del metabolismo energético, lo que resulta en la producción de ROS, daño al ADN y disfunción mitocondrial, lo que eventualmente causa proapoptosis, proinflamación y cascadas de proteína β amiloide. El desequilibrio entre la producción de ROS y las defensas antioxidantes conduce a un estrés oxidativo que no solo daña las células, sino que también altera las vías de señalización. El estrés oxidativo ha sido implicado en la EA y varios estudios han informado que desempeña un papel importante en la hiperfosforilación de tau y la acumulación de proteína β -amiloide⁴⁴.

Sobre el presente mecanismo, Hernández-Contreras et al., en su estudio, mencionan que:

Tras el aumento de las ROS, la membrana lipídica sufre peroxidación debido a la degradación oxidativa de ácidos grasos poliinsaturados. Los productos de la peroxidación de lípidos se encuentran aumentados en el hipocampo y la corteza, estructuras afectadas en la EA⁶.

Castaño menciona que:

El estrés oxidativo es una condición en la que la producción de especies reactivas de oxígeno (ROS) supera el sistema de defensa antioxidante celular. El cerebro es muy susceptible a un desequilibrio oxidativo debido a su alta demanda de energía, su elevado consumo de oxígeno y la abundancia de ácidos grasos poliinsaturados fácilmente peroxidables como los que se encuentran en el cerebro. La sobreproducción de ROS y el aumento general del estrés oxidativo son características de la DMT2. La acumulación de proteínas oxidadas se encuentra en el hipocampo, lóbulos frontales y temporales de pacientes con deterioro cognitivo leve (DCL), lo que sugiere un impacto temprano del daño oxidativo en el desarrollo de la EA¹¹.

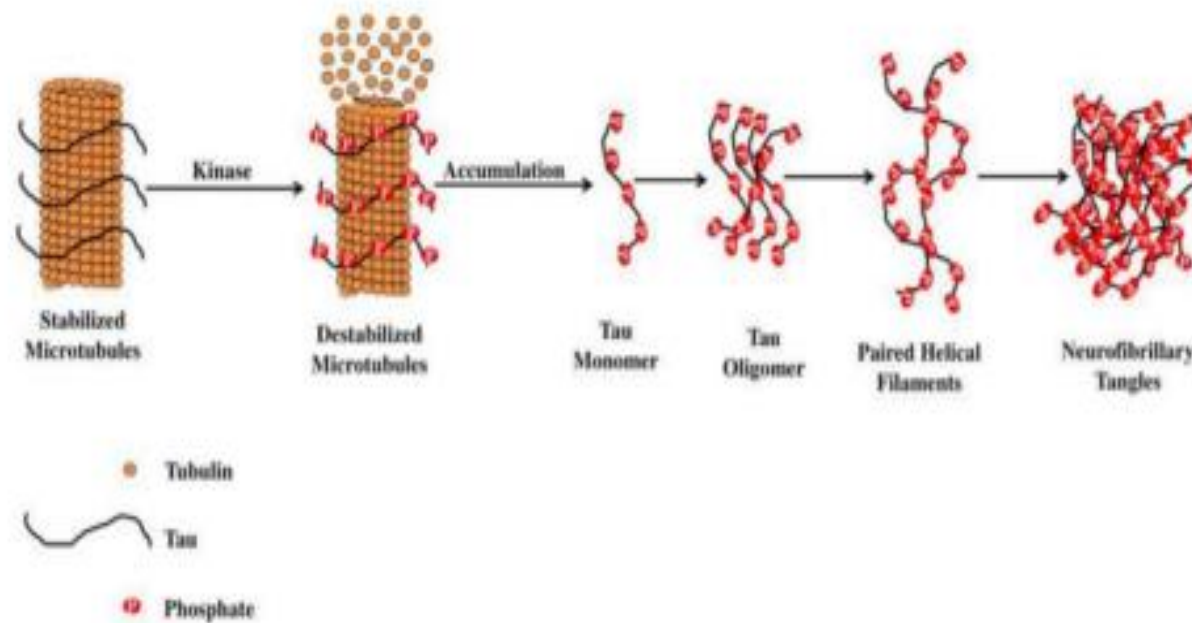
Es importante recordar que la proteína Tau se encuentra, principalmente, a nivel de los microtúbulos del cerebro y tiene como función, en este, mantener la estabilidad de los microtúbulos de las neuronas, facilitando así la señalización y polarización celular; por lo tanto, al presentarse una hiperfosforilación de tau, se produce desregulación en estos microtúbulos, que conlleva a mala comunicación neuronal y muerte de las mismas⁴⁴.

Sobre la hiperfosforilación de tau, Castaño menciona lo siguiente:

La proteína tau es un fosfolipopéptido que se asocia a los microtúbulos del citoesqueleto, su función biológica es promover el ensamblaje de tubulina en los mismos y favorecer su polimerización, son esenciales para la supervivencia (sic) celular porque ayudan a mantener la estructura interna de la célula. Además, participan en el transporte axonal y en el mantenimiento estructural de la neurona. Las placas neuríticas se forman por la hiperfosforilación de tau en las neuronas con degeneración neurofibrilar y en las neuritas distróficas cerca de los depósitos A β . La

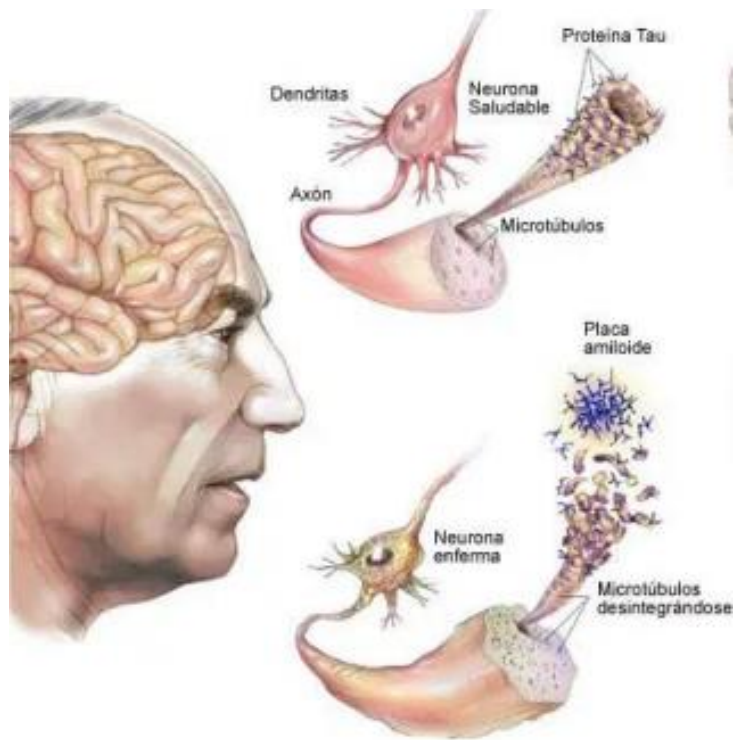
aparición temporal y espacial de estos ovillos refleja la gravedad de la enfermedad más estrechamente que la presencia de placas amiloides¹¹.

Figura 16. Estabilización de la proteína tau asociada a los microtúbulos controlada por quinasas



Fuente: imagen tomada de la referencia ¹¹.

Figura 17. Las neuronas que tienen cerca placas amiloides sufren hiperfosforilación de tau, y esto provocará que los microtúbulos se desintegren



Fuente: imagen tomada de la referencia ¹¹.

Se menciona, acerca del papel de las mitocondrias y el estrés oxidativo, lo siguiente: “juegan un papel esencial en el retraso del envejecimiento y la prevención de enfermedades neurodegenerativas. Sin embargo, debido a la abundante demanda de energía del cerebro, es mucho más vulnerable a la disfunción mitocondrial” ⁵⁵.

Shi et al. mencionan que “las mitocondrias disfuncionales son menos eficientes en la producción de ATP, pero más eficientes en la generación de ROS, lo que podría representar una causa principal del desequilibrio oxidativo observado en la EA” ⁵⁵.

Por otra parte, mencionan que:

(...) una gran cantidad de ROS dará lugar a una serie de alteraciones patológicas comunes de la EA, como daño oxidativo de proteínas, carbohidratos y lípidos. Han demostrado que el aumento del estrés oxidativo mitocondrial y la producción de ROS pueden ocurrir en condiciones de hiperglucemia⁵⁵.

En un artículo científico, en el resumen acerca del papel del estrés oxidativo, De la Monte menciona lo siguiente:

La disfunción mitocondrial exagera la función de la cadena de transporte de electrones, reduciendo el ATP y aumentando la producción de ROS. Las respuestas neuroinflamatorias en la microglía y los astrocitos aumentan el estrés oxidativo, la disfunción de los orgánulos y la señalización de proapoptosis. Además, el estrés causado por la inhibición de la señalización de insulina/IGF estimula la expresión del gen A β PP y la escisión aberrante de A β PP, con el consiguiente aumento de la deposición de A β PP-A β y la formación de fibrillas tóxicas en el cerebro. El estrés oxidativo persistente conduce a la activación constitutiva de quinasas, por ejemplo, GSK-3 β , que promueven la hiperfosforilación aberrante de tau. Por lo tanto, en la EA, el estrés oxidativo y las alteraciones en el metabolismo energético derivadas de la resistencia cerebral a la insulina/IGF probablemente contribuyan a la pérdida neuronal, la toxicidad de A β PP-A β , la patología citoesquelética de tau y la neuroinflamación⁵⁶.

En resumen, la acumulación de ROS, que conlleva a este estrés oxidativo, que produce inactivación de la vía Akt, que como ya se ha mencionado anteriormente está relacionada con el transporte de neurotransmisores, supervivencia neuronal, al inactivarse se produce una hiperfosforilación de tau⁴⁴. Se menciona que “la tau hiperfosforilada es propensa a plegarse mal, agregarse y ubiquitinarse, lo que lleva a la formación de lesiones citoesqueléticas neuronales que contienen filamentos helicoidales pares asociadas a la demencia”⁵⁶.

Como se puede ver, varios autores llegan a la conclusión de que la IR puede producir disfunción mitocondrial y menor eficacia en la producción de ATP, lo que conduce a la generación de ROS, y esto produce daño celular, así como alteraciones a nivel de neurotransmisores y neuronal.

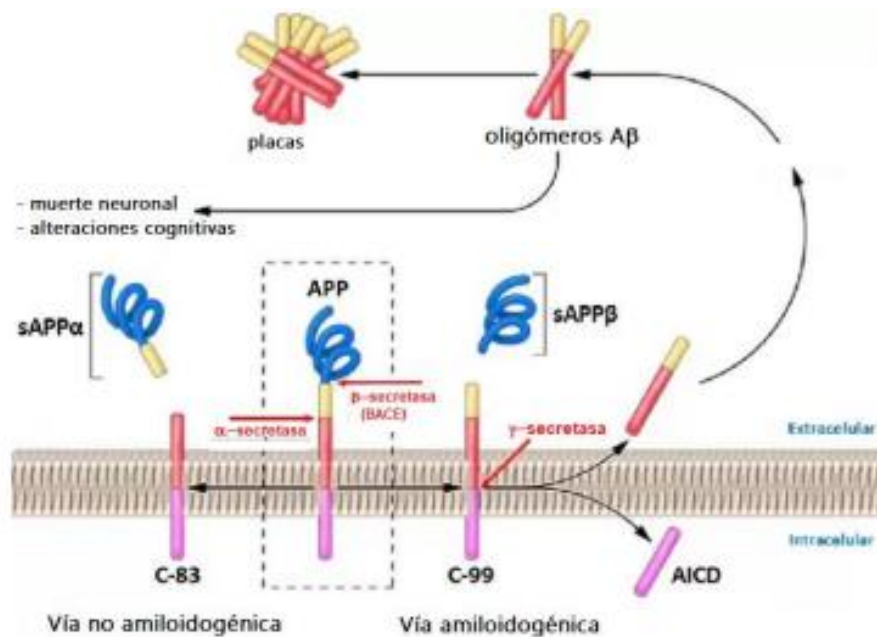
Otro mecanismo mencionado es la disminución de la degradación de la proteína β amiloide, que, como ya se mencionó anteriormente, está regulado por la insulina proteasa (IDE), la cual es capaz de degradar la proteína β amiloide, tanto intracelular como extracelular, lo que protege contra la formación de oligómeros tóxicos⁴⁴.

Zenghui et al. mencionan que “la IDE se ve afectada por la deficiencia de insulina y la resistencia a la insulina en las etapas tempranas y moderadas de la EA”⁴⁴.

Castañó menciona también que:

La formación de la placa β -amiloide se considera el inicio del desarrollo de la EA, la APP se sintetiza en el retículo endoplasmático rugoso y pasa por el aparato de Golgi en el que ocurre la modificación transcripcional, se empaqueta en vesículas de transporte, atraviesa el citoplasma y se inserta en la membrana celular. En este lugar, APP es procesada por acción de diferentes proteasas, siguiendo dos procesos que compiten por la misma parte de la proteína que son la vía no amiloidogénica (escisión por α -secretasa) y la vía amiloidogénica (escisión por β -secretasa) donde se generan los péptidos $A\beta$ de longitud variable. Los péptidos $A\beta$ tienen una solubilidad limitada y forman autoagregados, siendo la especie más larga ($A\beta$ 1-42) las más propensa a agregarse formando las placas de $A\beta$, que estarán compuestas por péptidos insolubles principalmente de 42 aminoácidos ($A\beta$ 1-42) y las formas oligoméricas de $A\beta$ 1-42, que se cree que tienen un mayor potencial neurotóxico que los monómeros o las fibrillas¹¹.

Figura 18. Procesamiento del APP y acumulación de $A\beta$



Fuente: imagen tomada de la referencia ¹¹.

Castaño menciona, acerca de este mecanismo, que:

Hay diferentes proteasas para la degradación metabólica de estos péptidos, son capaces de degradar las formas monoméricas, oligoméricas y/o fibrilares: neprilisina puede eliminar A β insoluble asociado a la membrana y las formas monoméricas y oligoméricas, pero es una proteína que se ve disminuida en el envejecimiento. Mientras que el aumento de la producción de A β puede causar la EA de inicio temprano, la EA de inicio tardío puede ser causada por A β debido a las interacciones con la proteína ApoE 4, la reducción de la proteólisis, la disminución del transporte a través de la barrera hematoencefálica, o por la ineficacia del transporte del líquido cefalorraquídeo¹¹.

Al ser la insulina y la proteína β amiloide sustratos competitivos para la insulina proteasa, si se presenta una alteración en esta, puede relacionarse con el desarrollo de la enfermedad de Alzheimer⁴⁴.

Por lo tanto, este punto, al igual que los demás, es de suma importancia, ya que el papel de la proteína β amiloide, como bien se describe en la literatura:

Forma varios oligómeros, lo que da lugar a fibrillas que luego se agregan en placas, que interrumpen las funciones cerebrales normales. Además, las formas oligoméricas solubles de la proteína β amiloide son las principales especies tóxicas que se ha demostrado que causan daño sináptico y muerte de células neuronales⁴⁴.

Burillo et al., en su artículo, aluden que:

Los estudios clínicos han demostrado un vínculo entre los niveles inferiores del receptor de insulina en el cerebro y la deficiencia de señalización de IGF-I. Además, datos más precisos han desentrañado los mecanismos moleculares por los cuales la insulina podría influir en la gestión de los agregados de A β ; su acción puede favorecer la enzima degradante de la insulina (IDE) y ADAM-10, y disminuir la expresión de los genes BACE1, GSK3 β y APP, promoviendo la liberación extracelular de A β . También se ha demostrado que la deficiencia de insulina

desencadena la acumulación de A β y placas amiloides, aumento de la fosforilación de tau y formación de ovillos neurofibrilares y deterioro de la memoria espacial⁵⁷.

Además, De la Monte concuerda, acerca de los depósitos de proteína β amiloide, en lo siguiente:

La acumulación de A β PP-A β exagera el problema porque A β PP-A β altera la señalización de la insulina al competir con la insulina o reducir la afinidad de unión de la insulina por su propio receptor. Además, los oligómeros A β PP-A β inhiben la transmisión neuronal de señales estimuladas por insulina al desensibilizar y reducir la expresión de los receptores de insulina en la superficie celular⁵⁶.

En conclusión, se evidencia cómo una alteración en la señalización de la insulina se ve relacionada con el procesamiento y eliminación de la proteína β amiloide, ya que se ha observado en estudios lo siguiente:

(...) la estimulación con insulina acelera el tráfico de A β PP-A β desde la red trans-Golgi, donde se genera, a la membrana plasmática, y que la insulina estimula la secreción extracelular de A β PP-A β e inhibe su acumulación intracelular y degradación por la enzima que degrada la insulina⁵⁶.

Sobre otro mecanismo relacionado, que es la amilina, se menciona lo siguiente:

Los estudios han demostrado que la amilina puede cruzar la barrera hematoencefálica e interactuar con el A β en el cerebro. La amilina podría contribuir a la formación de placas de A β y exacerbar la patología relacionada con la EA. Además, las investigaciones han indicado que el beta-amiloide (A β) puede participar en interacciones directas con metales que se encuentran en el cerebro, como el cobre y el hierro. Esta interacción desencadena una cadena de eventos que culmina en la generación de especies reactivas de oxígeno (ROS)⁴⁶.

En otro artículo, que habla sobre los mecanismos que vinculan estas patologías, se menciona cómo la interacción entre A β y amilina se ha visto en pacientes con resistencia a la insulina, así como la presencia de amilina agregada en ellos, ya que esta se secreta en exceso por el páncreas, en presencia de esta condición⁵⁴.

Se menciona otro efecto ligado a estos mecanismos llamado excitotoxicidad, quien se encarga de potenciar el daño neuronal; esto lo realiza mediante dos mecanismos, los cuales se describen a continuación:

1) A corto plazo se produce un edema celular por apertura de los canales de Na^+ y Cl^- .

2) A largo plazo, mediante la activación de los receptores NMDA, los cuales permiten la internalización de Ca^{2+} , activando diversas vías de daño celular y mitocondrial, entre ellas la vía de las caspasas que induce a apoptosis. Además, se asocian con un aumento de la producción de pTau mediante la activación de las quinasas sensibles a Ca^{2+} .

Se realizó otro estudio, en el cual se observó una relación entre la hiperglucemia, el aumento de GABA y el deterioro cognitivo en pacientes con resistencia a la insulina, aportando evidencia de que estos neurotransmisores tienen un papel relevante e importante en el proceso de deterioro cognitivo y la hiperglucemia.

Otro factor que se menciona es la producción aumentada de los productos finales de la glicación avanzada (AGEs), los cuales se producen por la interacción entre carbohidratos reductores y grupos amino. En el artículo, Hernández-Contreras et al. mencionan:

Los AGEs guardan una estrecha relación con mecanismos como el aumento en la expresión de proteínas de matriz extracelular, moléculas de adhesión vascular como VCAM-1, citosinas y factores de crecimiento, mediante los cuales contribuyen a los procesos de quimiotaxis, angiogénesis, estrés oxidativo, proliferación celular, apoptosis y agregación de $\text{A}\beta$, se producen en el organismo a partir de la interacción entre carbohidratos reductores y los grupos amino de diversas proteínas sin intervención enzimática, su producción depende de tres principales factores que son la biodisponibilidad de proteínas susceptibles, la glucemia y la semivida de las proteínas a las que modifican.

Sobre la hiperglucemia, la cual se considera también parte de los mecanismos relacionados, destacando que si bien no es el único mecanismo causal de daño de tipo neurológico, pero que sí es un factor importante que ayuda a favorecer el deterioro de este, se menciona en dicho artículo también lo siguiente:

Se ha observado que pacientes diabéticos y prediabéticos presentan deterioro cognitivo, cuyo progreso está estrechamente ligado con el tiempo de exposición a hiperglucemia, ya que esta ha demostrado inducir apoptosis de neuronas corticales y favorecer la hiperfosforilación de tau. A su vez, en un estudio postmortem (sic) con cerebros humanos, se observó que en personas afectadas por la EA presentaban una mayor concentración de glucosa en el tejido cerebral, acompañado de una disminución más pronunciada del transportador de glucosa subtipo GLUT 3⁶.

Otro de los mecanismos propuestos por Hernández-Contreras et al., es el de la Vía Mtorc1/S6, sobre la que se menciona lo siguiente:

La vía de señalización Mtor se asocia con la formación de la memoria y el metabolismo de la glucosa. Las alteraciones en la función de esta vía pueden desencadenar hiperglucemia, al mismo tiempo, esta vía resulta sensible a modificaciones en las condiciones de desarrollo celular como la presencia o ausencia de factores de crecimiento, energía, estrés y nutrientes como la glucosa. Condiciones como la hiperglucemia desencadenan daño neurológico a través de esta la (sic) vía Mtor, específicamente mediante la vía Mtorc1/S6k. También se asocia con el aumento de la hiperfosforilación de tau y la disminución de la proteína neuroprotectora Caveolin-1, al mismo tiempo que inhibe el metabolismo celular de la glucosa, es decir que la vía Mtorc1/S6k tiene un efecto sinérgico bidireccional con la hiperglucemia⁶.

La vía Mtorc1/S6k se perfila como una diana terapéutica en la atención de la EA, ya que se ha observado que al inducir la desfosforilación de S6K mediante la administración de metformina, disminuyen los niveles de pTau⁶.

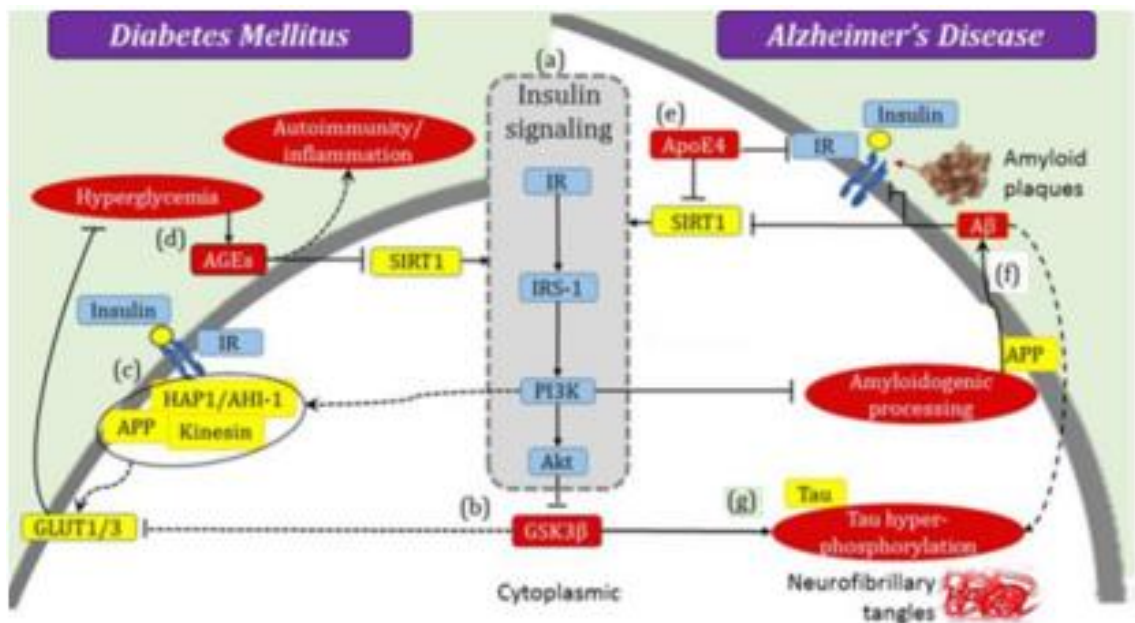
Se menciona también la vía Glucógeno sintasa quinasa-3 β (GSK-3 β), sobre la que se menciona:

Es una serina/treonina quinasa importante en la fosforilación de tau como parte de un proceso fisiológico normal. Sin embargo, en condiciones de hiperinsulinismo existe una sobre activación de GSK-3 β lo que conduce a la hiperfosforilación de Tau y la producción de NTF al activarse la vía

insulina/PI3K/Akt. Se considera que GSK-3 β aumenta su afinidad por Tau mediante la interacción con PS1 mutado, favoreciendo la producción de pTau50. GSK-3 β también es sobre activado en presencia de A β por acción de la proteína quinasa dependiente de ARN de doble cadena (PKR) la cual también se asocia con el aumento de la producción de la beta secretasa BACE1. Actualmente contamos con más evidencia que demuestra el importante papel del metabolismo de la glucosa sobre la producción de A β y pTau, y que elementos como la insulina parecen tener una relación más relevante de lo que se pensaba en la fisiopatología de EA⁶.

Castaño¹¹, en su estudio, muestra un resumen de las vías que correlacionan una alteración en la señalización de la insulina y la EA, demostrando lo siguiente: a

Figura 19. Vías que correlacionan una alteración en la señalización de la insulina y la EA



Fuente: imagen tomada de la referencia ¹¹.

Sobre la cual, Castaño describe que:

Tras la activación del IRS-1, se desencadena la activación de PI3K y, finalmente de Akt, inhibiendo GSK3 β . En condiciones de resistencia a la

insulina esta vía se altera y hay una menor producción de p-Akt. Niveles bajos del mismo contribuyen a la patología neuronal ya que conlleva un mayor nivel de GSK3 β activado y éste (sic) desempeña un papel en la inhibición del transportador neuronal de glucosa GLUT3, impidiendo que la célula capte glucosa adicional y, por tanto, agravando la condición de hiperglucemia, lo que conduce a un ciclo de deficiencia de la señalización de la insulina. Por otra parte, la activación de la PI3K conduce a la activación de factores que promueven el procesamiento no amiloidogénico del APP. Los niveles de insulina tienen un efecto regulador mutuo con el complejo HAP1/AHI1 y potencialmente con proteínas motoras como las quinesinas, promoviendo la actividad de GLUT3. Además, HAP1 y AHI1 también se asocian con y tienen papeles en la dirección del procesamiento de APP y el tráfico de APP¹¹.

Existen otros componentes importantes que puede afectar la patología, como por ejemplo los productos finales de la glicación avanzada (AGE), los cuales se forman como resultado directo de la hiperlucemia¹¹.

Los AGE pueden conducir a la autoinmunidad/inflamación e interrumpir la señalización celular normal generando una disminución de los niveles de la proteína SIRT1, lo que provoca la unión de la IR a un IRS-1 mal fosforilado, impidiendo la señalización efectiva de la insulina. La ApoE 4 endógena inhibe la expresión y la actividad de la SIRT1, suprimiendo directamente la vía de señalización de la insulina. Además, se sabe que la ApoE 4 activa los RI y atrapa los RI dentro de la célula impidiendo el reciclaje eficiente del receptor durante la endocitosis. La inhibición de SIRT1 conduciría a un aumento de A β . El A β impide aún más la actividad de SIRT1, lo que lleva a una rápida degeneración¹¹.

En condiciones de resistencia a la insulina, se promueve el procesamiento amiloidogénico, produciendo mayores cantidades de fragmentos de A β secretados y, por tanto, placas amiloides. A su vez, el A β favorece la formación de TNF y también impide que la insulina se una a su receptor, ya sea por degradación de los IR o por inhibición competitiva. Esto conduce a un ciclo que aumenta el aspecto

neurodegenerativo de la resistencia a la insulina. Finalmente, la actividad de GSK3 β también conduce directamente a la hiperfosforilación de tau, lo que lleva a la formación de NFTs que desestabilizan la integridad de los microtúbulos¹¹.

También, sí incluyen otros mecanismos que forman parte de este proceso, como, por ejemplo:

Senescencia, el envejecimiento es el principal factor de riesgo de la DMT2 y la EA, y ambas enfermedades pueden considerarse como ‘síndrome de envejecimiento acelerado’. La senescencia celular es esencialmente una detención irreversible del crecimiento que se produce en respuesta a muchos factores de estrés, como la erosión de los telómeros, el daño del ADN, el estrés oxidativo, la inflamación, la disfunción mitocondrial y la activación oncogénica. Las células senescentes se caracterizan por secretar citoquinas proinflamatorias, quimiocinas y factores de crecimiento conocidos colectivamente como fenotipo secretor asociado a la senescencia (SASP). Así, las células senescentes podrían ser un vínculo entre el envejecimiento y la inflamación que contribuye al desarrollo y la progresión de la DMT2 y la EA¹¹.

Castaño¹¹ también menciona como mecanismo la conexión con la acetilcolinesterasa, de la cual expresa lo siguiente:

La acetilcolinesterasa (AChE) es la enzima clave del sistema nervioso colinérgico cuyos niveles están disminuidos en el cerebro de pacientes con EA. Una expresión anormal de AChE se asocia con las placas amiloides y los NFT en el cerebro de pacientes con EA. La enzima butirilcolinesterasa (BuChE) es una enzima colinesterasa no específica y curiosamente en la EA los niveles cerebrales de AChE disminuyen mientras que los de BuChE aumentan. Este desequilibrio y cambio en la relación AChE/BuChE provoca un déficit colinérgico en el cerebro, debido a deficiencia en el neurotransmisor cerebral acetilcolina. A nivel sérico se sabe que las actividades de ambas enzimas, AChE y BuChE están elevadas tanto en DMT2 como en la EA (Mushtaq et al., 2014). Por tanto, podemos decir que el desbalance de AChE y la BuChE afecta tanto a la DMT2 como a la EA y las relaciona entre ellas¹¹.

Estudios propuestos recientemente, expresan una relación entre la EA y DM, ya que estos presentan diversos mecanismos patogénicos, los cuales son comunes entre sí, por lo que se menciona que:

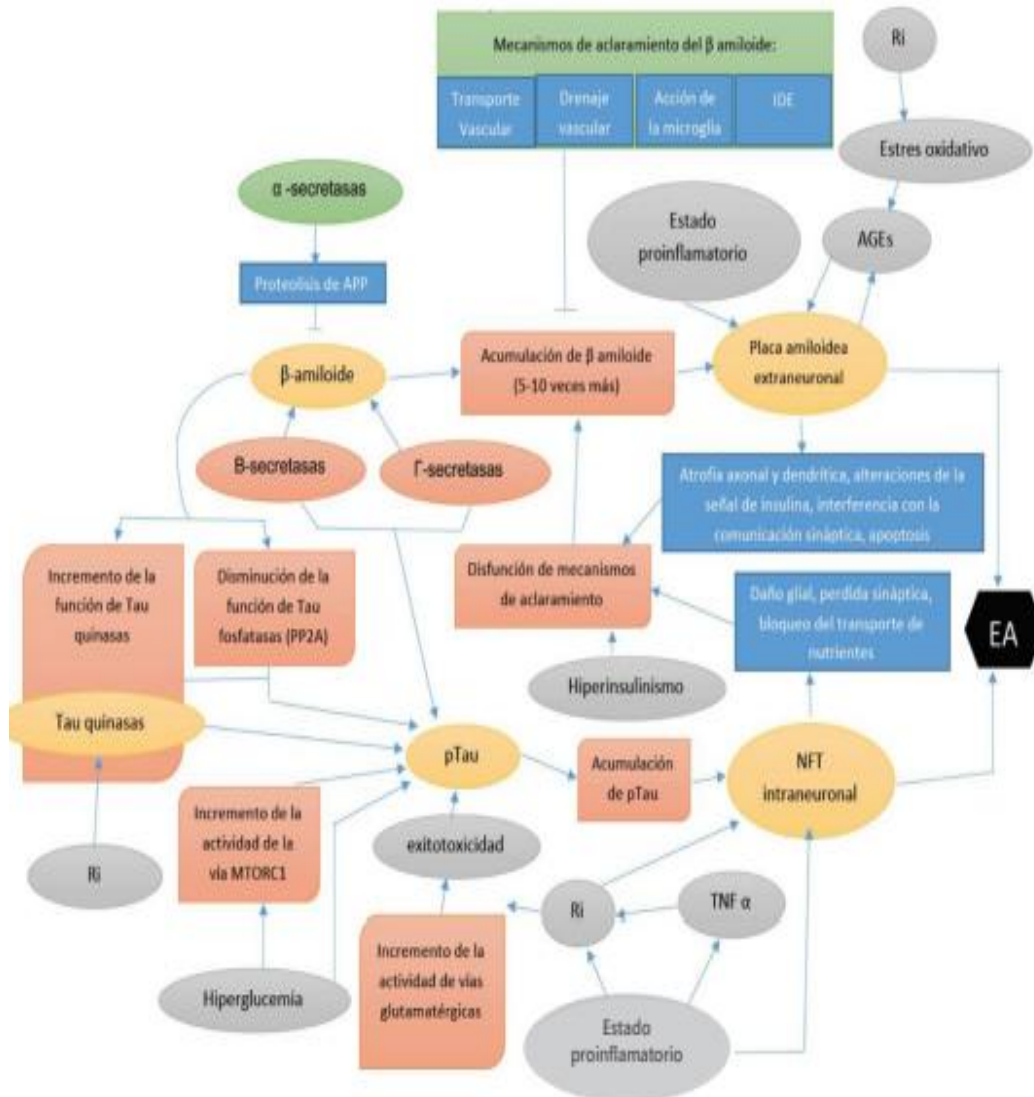
Partiendo de la observación de que en pacientes diabéticos se presenta un progresivo deterioro cognitivo caracterizado por afectación de la memoria, las medidas de atención, el procesamiento de la información y el funcionamiento ejecutivo; este último vinculado con la ralentización mental y motora. En cuanto a las modificaciones microestructurales de los sujetos con DM se ha observado una disminución en el volumen global cerebral asociado a una disminución del número de neuronas, así como aumento de la atrofia cortical, infartos y alteraciones en las diversas vías metabólicas cerebrales⁶.

La RI es un cambio importante en los pacientes diabéticos, la cual comienza en las primeras etapas de la prediabetes, por lo que se menciona que:

Evidencia reciente indica que en pacientes con EA se desarrolla una disminución en la expresión de los genes que codifican la insulina e IGF I y II en el tejido cerebral, así como una disminución en la expresión de los genes que codifican los receptores de insulina e IGF-I, lo cual nos demuestra que las alteraciones de los IR y la Ri (sic) tienen un papel importante tanto en EA como en DM⁶.

Sobre esto se observa:

Figura 20. Mecanismos de asociación entre EA y RI



Fuente: imagen tomada de la referencia 6.

Con esto, se puede evidenciar cómo estos mecanismos se relacionan entre sí y cómo ambas patologías trabajan en conjunto e influye una sobre otra; se menciona que:

En las primeras etapas de la EA, la utilización de glucosa cerebral se reduce hasta en un 45% y el flujo sanguíneo en aproximadamente un 18%. En las etapas posteriores, las anomalías metabólicas y fisiológicas empeoran, lo que resulta en reducciones del 55 al 65% en el flujo sanguíneo cerebral, por lo que se sugiere que las anomalías en

el metabolismo energético asociadas a la EA son causadas por la resistencia a la insulina o la reducción de las acciones de la insulina en el cerebro⁵⁸.

Por otra parte, en este mismo artículo se cita lo siguiente:

El análisis de cerebros humanos postmortem (sic) demostró que la EA se asocia con una expresión significativamente reducida de los factores tróficos de insulina/IGF, sus receptores y que estas anomalías aumentan en gravedad con la progresión de la demencia y la neurodegeneración, además la expresión reducida de los receptores de insulina, la EA se asocia con una unión reducida a los receptores de insulina, que se deteriora a medida que progresa la EA⁵⁸.

Dentro del segundo objetivo, se encuentra examinar la evidencia de los estudios relacionados con fármacos hipoglucemiantes que previenen la declinación cognitiva en función de la insulinoresistencia; este es otro de los objetivos de la presente investigación.

Se examinaron distintas familias de fármacos hipoglucemiantes, como ya se mencionó en el marco teórico. A continuación, se explicará más a fondo acerca de estos fármacos y cómo se han visto relacionados en la declinación cognitiva.

Metformina

Se ha demostrado que esta detiene o retarda la aparición de la demencia en adultos con diabetes⁴⁷.

Se menciona que las neuronas son unas de las células metabólicamente más activas del cuerpo, y que la señalización de la proteína quinasa, activada por AMP (AMPK), se expresa altamente en las neuronas, siendo la metformina un hipoglucemiante que actúa principalmente a través de AMPK para mantener la homeostasis energética⁴⁸, ya que la misma es capaz de promover la activación de AMPK, el cual se expresa altamente en el hipocampo, zona relacionada con funciones importantes como la memoria, plasticidad sináptica, cognición, esta también se ha visto relacionada con la mejoría de la función mitocondrial, mejorando el metabolismo de la glucosa periférica y cerebral. Además, participa en vías moleculares que mejoran la proliferación, regeneración y diferenciación de células progenitoras adultas, y posee efectos antiinflamatorios⁴⁷.

Sobre este fármaco hipoglucemiante y lo que se ha visto en estudios, se menciona lo siguiente:

En 2019, Shi y sus colegas se centraron en el efecto de la metformina en veteranos estadounidenses adultos mayores con DM2 y neurodegeneración. Según los resultados de este estudio, el tratamiento con metformina durante 2 a 4 años proporciona una fuerte reducción del riesgo de aparición de neurodegeneración en pacientes con DM2 en comparación con pacientes sin tratamiento con metformina⁴⁸.

En otro estudio realizado del mismo artículo, Samaras y sus colegas muestran lo siguiente:

(...) compararon la eficacia de la metformina sobre el deterioro cognitivo y el riesgo de demencia en pacientes diabéticos. Después de 6 años de investigación, los autores concluyeron que la administración de metformina en personas mayores con DM2 se asociaba con un menor riesgo de demencia⁴⁸.

En este mismo artículo, Scherrer y colegas demostraron que en pacientes afroamericanos ancianos, la administración de metformina disminuyó el riesgo de demencia en un 29 a 40% en pacientes entre los 65 y 74 años, lo cual demuestra que la metformina es capaz de disminuir el riesgo de demencia en pacientes adultos mayores⁴⁸.

En otro artículo, se menciona que en un estudio piloto cruzado que utilizó 2000mg/día de metformina durante ocho semanas, Koenig et al. 2017 observaron:

(...) un efecto favorable estadísticamente significativo de la metformina en la función ejecutiva (prueba Trail B) y tendencias beneficiosas en las medidas de aprendizaje y memoria (errores totales PAL) y atención (porcentaje de DMS correcto simultáneo) en pacientes con DCL y EA no diabéticos⁴⁹.

La misma información es mencionada en el trabajo final de grado de Maruri, quien menciona lo siguiente:

(...) 2000mg al día de metformina durante 8 semanas se asoció con una mejoría de la función ejecutiva y con una tendencia a mejorar las habilidades de aprendizaje, memoria y atención en comparación con placebo, manteniendo un buen perfil de seguridad⁵⁹.

A todo esto, se dice que la metformina es un activador de AMPK y, al ser este un punto clave en lo que es plasticidad sináptica, la memoria y la cognición funcionan en la prevención de la EA, como ya se menciona:

(...) se ha informado que los oligómeros de A β inhiben la AMPK y, por lo tanto, podrían aumentar el riesgo de una disfunción metabólica en las neuronas del hipocampo que pueden desempeñar un papel clave en los defectos metabólicos tempranos en el cerebro⁴⁸.

La metformina también se ha visto que “podría ser una potencial estrategia de rescate energético cerebral al mejorar la función mitocondrial y mejorar el metabolismo de la glucosa periférico y cerebral”⁴⁶. Además, la metformina, al promover la activación de AMPK, podría promover el proceso de autofagia mitocondrial, favoreciendo la eliminación de mitocondrias dañadas/defectuosas y, con esto, aumentando la producción de ATP y reduciendo la producción de especies reactivas de oxígeno, previniendo o mejorando la aparición de síntomas de demencia⁴⁸.

Otro efecto que se ha visto con la metformina es que disminuye la neuroinflamación, disminuyendo niveles de IL1, IL6, que como bien se sabe y se ha mencionado, es uno de los mecanismos que relaciona estas dos patologías. Se menciona en diferentes estudios lo siguiente:

Se han destacado la función antiinflamatoria y antioxidante de la metformina, con varias vías desempeñando un papel clave en la activación de AMPK. En ciertos casos, la metformina suprime la inflamación y disminuye o elimina los factores inflamatorios en gran medida por vías dependientes y, a menudo, de forma independiente de la AMPK a nivel celular y en otros lugares a nivel sistémico⁴⁸.

Por otra parte, se vio que la metformina disminuye el ROS que, como se vio anteriormente, está relacionado con el estrés oxidativo. Además, Fatt y sus colegas “demostraron un posible efecto neurorestaurador (sic) de la metformina. Informaron que el tratamiento con metformina mejora la proliferación, la autorrenovación y la diferenciación neuronal”⁴⁸.

En un metaanálisis realizado, se observó que “las probabilidades de deterioro cognitivo entre los usuarios de metformina se redujeron en comparación con los no usuarios. El uso a largo plazo (>6 años) se asoció con el mayor beneficio cognitivo”⁶⁰:

En otro estudio, que incluyó diez artículos, de los cuales 254.679 pacientes fueron tratados con metformina y seis artículos, de los cuales 235.505 pacientes fueron tratados con sulfonilureas, se vio que las sulfonilureas mejoraron el deterioro cognitivo pero que, sin embargo, la metformina mejoró la disfunción cognitiva ligeramente mejor que las sulfonilureas. Además, se observó que esta mejora cognitiva se presentó más en pacientes de América⁶¹.

Agonistas del receptor GLP-1

Sobre los agonistas del receptor GLP-1, se menciona en dicho artículo lo siguiente:

La evidencia emergente sugiere que los agonistas del receptor GLP-1 no sólo (sic) son eficaces para prevenir la acumulación de beta amiloide, una proteína comúnmente asociada con la enfermedad de Alzheimer, sino también para mitigar la hiperfosforilación y agregación de otra proteína crítica en la progresión de la enfermedad la tau. Además, estos compuestos han demostrado la capacidad de mejorar la plasticidad sináptica en el hipocampo, una región crucial para la memoria y la función cognitiva. El proceso de producción reducida de A β en presencia de análogos de GLP-1 puede estar mediado por una mayor expresión de la enzima degradante de insulina (IDE) en el cerebro, que promueve la descomposición de A β ⁴⁶.

En dicho artículo, se menciona que diversos estudios han demostrado que agonistas de GLP-1 como liraglutida, exenatida y lixisenatida poseen:

La capacidad de mitigar la neuroinflamación en modelos de enfermedad de Alzheimer (EA), lo que conduce a una mejora en la función cognitiva. Estos hallazgos subrayan colectivamente el potencial sustancial de los agonistas de GLP-1 para atenuar los déficits cognitivos asociados a la neuroinflamación y, en última instancia, mejorar el rendimiento cognitivo⁴⁶.

Parthasarathy y sus colegas descubrieron, acerca de la liraglutide, que disminuye significativamente la presencia de microglía activada en la corteza y en la región del giro dentado del hipocampo, además de los niveles de citoquinas proinflamatorias como IL-6, IL-12 e IL-1, y que su uso profiláctico reduce eficazmente la inflamación crónica y previene el deterioro de la memoria⁴⁷.

Paladugu et al. coinciden en que la liraglutida resultó más eficaz para reducir la neuroinflamación y restaurar la señalización de insulina alterada, sugiriendo que esta tiene potencial como agente terapéutico con propiedades antiinflamatorias y antiamiloides, lo que contribuye a retrasar la aparición de los síntomas durante las etapas prodrómicas de la EA, especialmente en la forma esporádica⁴⁶.

Perry y colaboradores, en el 2003, demostraron:

(...) la eficacia del GLP-1 para reducir los niveles de A β endógeno en el cerebro y disminuir los niveles de proteína precursora de amiloide (APP) en las células neuronales. Esto sugiere que los análogos de GLP-1 podrían mitigar potencialmente la patología relacionada con A β en enfermedades neurodegenerativa⁴⁶.

En un estudio prospectivo con paciente portadores de DM, se evidenció que después de 12 semanas de tratamiento con esta familia de hipoglucemiantes, sus miembros presentaron una mejoría en las pruebas cognitivas, dentro de estas la de aprendizaje total, prueba de denominación de animales y MMSE, observándose que la liraglutide produjo

activación de las regiones cerebrales de la corteza prefrontal dorsolateral y de la corteza orbitofrontal⁶².

Por lo que se puede observar que distintos autores coinciden con el beneficio en el uso de análogos de GLP-1 como hipoglucemiantes, en el manejo y prevención del declive cognitivo en pacientes con EA.

Inhibidores de la dipeptidil peptidasa-4 (DPP-4)

En relación con este grupo de fármacos, los cuales también se conocen como gliptinas, se menciona que:

Su función principal es descomponer las hormonas incretinas, como el péptido 1 similar al glucagón (GLP-1) y el péptido insulínico dependiente de glucosa (GIP). Estas incretinas tienen una responsabilidad vital en la regulación del nivel de azúcar en sangre. Lo logran orquestando la liberación de insulina en respuesta al aumento de los niveles de glucosa⁴⁶.

Esta enzima desempeña una función importante en lo que es la homeostasis de la glucosa y la regulación de la insulina; se encuentra en diferentes partes del cuerpo, que incluyen células T, células B, células asesinas naturales, células epiteliales y células endoteliales, la placenta, el riñón, los intestinos, la próstata, la vesícula biliar, el páncreas y el hígado⁴⁵.

Se resalta, en este artículo, que, gracias a varios estudios realizados, se demuestra que estos reducen la resistencia a la insulina de las células, inhibiendo la degradación de la amida activa GLP-1⁴⁶.

En dicho artículo, se menciona otro estudio que manifiesta lo siguiente:

En un estudio realizado por Kosaraju et al., se observó que los niveles elevados de TNF- α e IL-1 β se reducían eficazmente tras el tratamiento con inhibidores de la DPP-4, como la vildagliptina. Además, en el contexto de esta investigación, se probó la linagliptina y demostró una capacidad dosis-dependiente para reducir

significativamente los niveles de citoquinas neurotóxicas dentro del hipocampo. Es importante destacar que este estudio confirmó que la inhibición de la DPP-4 conduce a una reducción de la inflamación y el estrés oxidativo en el cerebro, lo que subraya los efectos neuroprotectores asociados con los inhibidores de la DPP-4⁴⁶.

Elbaz EM et al. demuestran que la utilización de linagliptina conduce a la reducción importante de anomalías motoras, conllevando a mejora en la desmielinización, la cual es inducida por cuprizona, que es un agente capaz de inducir la desmielinización en el SNC⁴⁶.

Zhang et al., en su estudio, descubren que la vildagliptina mejora significativamente la memoria y las capacidades de aprendizaje; a esto también se le adjunta que “se ha demostrado que la vildagliptina aumenta la plasticidad sináptica al regular positivamente las proteínas asociadas, al tiempo que regula negativamente la apoptosis y las proteínas relacionadas con la enfermedad de Alzheimer (EA)”⁴⁶.

Hallazgos del estudio Pintana, describen que la vildagliptina y sitagliptina presentan la capacidad de restaurar la función mitocondrial cerebral y el aprendizaje, ello en presencia de RI⁴⁶.

Kosaraju et al., en cuanto a la saxagliptina, mencionan su efecto prolongando la acción de GLP-1, resultando en la reversión de déficit cognitivo asociado con la reducción de la cara amiloide, fosforilación de la proteína tau y la inflamación cerebral⁴⁶.

En un estudio de metaanálisis, donde se evalúa el uso de estos hipoglucemiantes sobre la función cognitiva, se encontró lo siguiente:

En pacientes con DM, con y sin demencia al inicio del estudio, las puntuaciones del MMSE mejoraron con sitagliptina. Entre los residentes de hogares de ancianos con DM, hubo menos hospitalizaciones por problemas cognitivos entre los residentes a los que se les recetaron inhibidores de DPP-4 en comparación con las sulfonilureas⁶⁰.

Se observa, en el acuerdo existente, según los diversos estudios realizados por diferentes autores en el artículo, la importancia de los Inhibidores de la dipeptidil peptidasa-4 (DPP-4) como potentes fármacos hipoglucemiantes, obteniendo, en estos, resultados favorables a largo plazo, a nivel de cognición, memoria y aprendizaje, entre otros beneficios otorgables.

Inhibidores del cotransportador de sodio-glucosa 2 (SGLT-2)

En la familia de los SGLT-2, los cuales son fármacos de nueva generación, también demuestran ser eficaces, seguros, y con muchos beneficios, con modo de acción independiente de la insulina⁴⁶.

Estudios recientes han identificado receptores SGLT-2 en células epiteliales del plexo coroideo y células endoteliales del cerebro. Estos receptores desempeñan un papel en el transporte de glucosa y la homeostasis cerebral, lo que indica una posible influencia en la función cerebral. Además, las investigaciones han demostrado que los inhibidores de SGLT-2 pueden desempeñar un papel en el contexto de enfermedades neurodegenerativas, como la enfermedad de Alzheimer (EA)⁴⁶.

El uso de inhibidores de SGLT-2 es tan seguro que estos medicamentos no causan hipoglucemia en pacientes con niveles normales de azúcar en sangre. Actúan inhibiendo la reabsorción de glucosa en los riñones, lo que aumenta la excreción urinaria de glucosa y reduce los niveles de glucosa en sangre. Este grupo de fármacos antidiabéticos también muestra efectos favorables sobre el sistema cardiovascular y está especialmente recomendado para pacientes con diabetes tipo 2 y enfermedad cardiovascular diagnosticada⁴⁶.

En mayo del presente año, la FDA amplió el uso de dapagliflozina, con el fin de abarcar el tratamiento de la insuficiencia cardíaca en todo el espectro de la fracción de eyección del ventrículo izquierdo⁴⁶.

Además de su eficacia para mejorar el control glucémico, los inhibidores de SGLT-2 se han relacionado con reducciones de peso y presión arterial en personas con

DM2, ya sea que se utilicen como monoterapia o en combinación con otros medicamentos antidiabéticos. Exhiben un efecto nefroprotector al aumentar el suministro de sodio a las porciones distales de los riñones e inhibir la retroalimentación tubular-glomerular, lo que a su vez reduce la presión intraglomerular y reduce la albuminuria. Además, la alteración de la absorción de glucosa y sodio en los túbulos proximales da como resultado la excreción de sodio en la orina. Esto conduce a una disminución del volumen sanguíneo efectivo, una reducción de la presión arterial y afecta el peso corporal mediante la pérdida de agua. Además, los inhibidores de SGLT-2 influyen en los procesos inflamatorios, reducen la hipoxia renal y afectan el metabolismo mitocondrial en el tejido renal⁴⁶.

Hierro-Bujalance et al. realizaron un estudio en el año 2020, profundizando el alto impacto de la empagliflozina sobre el daño vascular, y deterioro de la EA, resaltando un potencial terapéutico prometedor⁴⁶.

Pawlos et al., en el 2021, resaltaron los mecanismos y atributos que pueden potenciar la neuroprotección, proporcionando información valiosa sobre las vías por las cuales estos fármacos ofrecen beneficios en el ámbito de enfermedades de tipo neurodegenerativas⁴⁶.

Múltiples ensayos clínicos, algunos con canagliflozina, subrayan aún más la idea de que la terapia con SGLT-2 mejora la resistencia a la insulina a través de la acción dual de la pérdida de peso y la reducción de la grasa visceral, lo que finalmente culmina en una mejor salud metabólica⁴⁶.

Estudios recientes sugieren que los inhibidores de SGLT-2 pueden tener efectos neuroprotectores, incluida la reducción de la acumulación de beta amiloide en el cerebro, que es un sello distintivo de la enfermedad de Alzheimer⁴⁶.

Sulfonilureas

Las Sulfonilureas son un grupo de fármacos, los cuales son considerados los primeros fármacos hipoglucemiantes orales utilizados, y también desarrollados para tratar la DM2.

Pando-Álvarez, en el año 2020, realizó una investigación en la cual menciona lo siguiente:

Según la clasificación de la SU, las de primera generación actualmente ya no son utilizadas por tener una vida media prolongada y tener alto riesgo de hipoglicemia de gran duración. Las SU de segunda y tercera generación tienen una vida media menor. A la segunda generación pertenecen la glipizida, glibenclamida o gliburide y la glicazida y a la de tercera generación la glimepirida. Tienen alta eficacia hipoglucemiante, reducen la hemoglobina glicosilada A1c (HbA1c) entre 1-2%, se expende en menores concentraciones, tienen una vida media más corta que los de primera generación, tienen pocos efectos adversos e interacciones con otras drogas⁴⁹.

De la misma forma, Pando-Álvarez, en su artículo, elaboró un estudio de la eficacia de algunos fármacos, resaltando que:

La glipizide y glicazida, que también se encuentran de presentación de liberación prolongada, son preferidos por ser administradas en una sola dosis al día, con bajo riesgo de hipoglicemia y menor ganancia de peso que la glibenclamida. Se ha reportado que el control intensivo de la glucosa en la que se comparó la glicazida con otras drogas, con una reducción de la HbA1c 6.5% hubo una reducción de la nefropatía, complicación microvascular en el 21% y un efecto neutral sobre la complicación macrovascula⁴⁹.

También, aportó una tabla con las principales características de las Sulfonilureas:

Tabla 6. Características de las Sulfonilureas

Secretagogo de insulina	acción sobre la célula beta
Reducción de la HbA1c	1-2%
Metabolizada e inactiva metabolitos	Por el hígado
Excreción	Por la orina y bilis
Efectos secundarios	Hipoglicemia
Ganancia de peso	Si
Contraindicaciones	Insuficiencia renal y hepática
Alergias	Raro
Costo	Bajo

Fuente: tabla tomada de la referencia ⁵⁰.

Según el ensayo CAROLINA, se ha mostrado la seguridad cardiovascular de la glimepirida igual a la linagliptina inhibidor de dipeptidil peptidasa 4 (Idpp4) ⁵⁰.

Douros et al., en su estudio, reportaron que gliburide y glimepirida de acción prolongada no se asociaron a un aumento de riesgo de infarto agudo de miocardio, accidente cerebrovascular isquémico, muerte cardiovascular, y por cualquier causa de mortalidad, comparado con las SU de acción corta glipizida y glicazida, pero con un mayor riesgo de hipoglucemia grave, que podría contribuir a desencadenar eventos cardiovasculares⁵⁰.

Uno de los efectos adversos de las SU es el aumento de peso, por lo que Pando-Álvarez menciona que:

Para una menor ganancia de peso con las SU, debe mantenerse el cambio de estilo de vida, adicionar la metformina al tratamiento con la SU o las nuevas drogas Idpp4 que tienen efecto neutro sobre el peso y se sugiere elegir la glimepirida que tiene una menor ganancia de peso que las demás SU⁴⁹.

En varios estudios realizados, metaanálisis y ensayos, se menciona que “se ha mostrado que la glibenclamida se asocia con un mayor riesgo de hipoglicemia en comparación con la glicazida, la glimepiride y la glipizide; sin embargo, se consideró que el riesgo de hipoglicemia grave es relativamente pequeño”⁵⁰.

Dunkley AJ., et al. Analizaron los eventos de hipoglicemia, la incidencia (eventos por persona/año) fue mayor para la insulina 4.39 y SU 2.34 que para la metformina 0.76 y para la incretina 0.56, sin embargo, la incidencia de episodios graves fue similares entre que tomaron las SU (0.09), metformina (0.07) y las incretinas (0.07) como tratamiento para el control de la diabetes⁵⁰.

En la guía de la Asociación Americana de Diabetes (ADA), del 2020, cuando existe la presencia de enfermedad renal o alto riesgo cardiovascular o enfermedad cardiovascular ya establecida, y junto a esto también la necesidad de minimizar el riesgo de hipoglicemia, o favorecer la pérdida de peso, y no se ha logrado la meta de controlar la HbA1c <7%, es recomendable utilizar SU como última opción, esto después de la metformina o análogos de los receptores de GLP-1 o Isglt2 o Idpp-IV⁵⁰.

Según la guía de la Asociación Americana de Endocrinólogos Clínicos (AACE), del 2020, a diferencia de la guía ADA, en los pacientes diabéticos sin comorbilidades serias y sin riesgo de presentar hipoglicemia, se considera como meta de control una HbA1c <6,5% y en aquellos con comorbilidades serias más riesgo de hipoglicemia, la meta control de la Hb A1c entre 6,5% y 7,5%. Se recomienda la SU a manera de monoterapia en última opción después de la metformina, GLP.1, Isglt2, Idpp4, tiazolidinedionas (TZD) y la acarbosa⁵⁰.

La última guía de la Asociación Latinoamericana de Diabetes (ALAD), del 2019, menciona que las SU se consideran una opción para reemplazar la metformina; en el caso de presentar intolerancia, no recomiendan usarlo como monoterapia, y evitar el uso de la glibenclamida en personas con diabetes y falla renal⁵⁰.

Figura 21. Clasificación de las Sulfonilureas

		Vida media	Duración de acción
Primera Generación	Clorpropamida	28 - 48 horas	24 - 72 horas
	Tolazamida	más de 7h	16 - 24 horas
	Acetohexamida	1.3 horas	12 - 78 horas
	Tolbutamida	4 - 5 horas	6 - 12 horas
Segunda y *Tercera Generación	Glipizida	1 - 5 horas	16 - 24 horas
	Glibenclamida o Gliburide	2 - 4 horas	16 - 24 horas
	Glicazida	8 - 20 horas	4 - 11 horas
	Glimepirida*	5 - 9 horas	24 horas

Fuente: imagen tomada de la referencia ⁵⁰.

En un metaanálisis realizado, los autores mencionan acerca del uso de las sulfonilureas y el riesgo de demencia, donde, en un estudio, se observó que “el uso de una sulfonilurea se asoció con un mayor riesgo de demencia en comparación con la metformina. El otro encontró una tendencia hacia un riesgo reducido de demencia con el uso de sulfonilurea”⁶⁰.

Insulina

Si bien la insulina es uno de los hipoglucemiantes más conocidos y utilizados, considerándose una piedra angular, al no conseguir objetivos de control glucémico con múltiples pacientes, la insulino terapia depende del equilibrio existente entre la insulina y la resistencia a ella.

Craft et al. realizaron un estudio, en el cual mencionan que “en humanos, los primeros estudios sugirieron que la administración aguda de insulina tiene efectos protectores en sujetos afectados por EA”¹¹.

Boccardi et al. concluyeron que “la administración sistémica de insulina se asocia con un mayor riesgo de hipoglucemia. Para subsanar este inconveniente, se ha recurrido a la vía intranasal”¹¹.

Por lo que Castaño, en el 2021, menciona lo siguiente:

Se puede observar que el uso de insulina intranasal puede ser un tratamiento beneficioso frente a ciertos síntomas de la EA. En la mayoría de estos estudios se da una mejora de la memoria y las funciones cognitivas. Observándose también que la insulina detemir no es útil para el tratamiento de EA¹¹.

En otro estudio realizado, Maruri menciona lo siguiente acerca del uso de insulina intranasal:

En un ensayo clínico (estudio en fase II) de 3 semanas de duración, aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo en adultos diagnosticados de deterioro cognitivo leve amnésico (Amci) y EA y con estudio del alelo APOE-E4. Un total de 60 participantes (Amci n=39 y EA n=21) fueron asignados aleatoriamente en 3 grupos para recibir 1) 1 dosis diaria de 20 UI de insulina detemir (10 UI detemir b.i.d.), 2) 40 UI de insulina detemir (20 UI b.i.d.) o 3) placebo (salino b.i.d.) durante 21 días. La insulina o el salino se administraron vía intranasal tras el desayuno o la cena con un ViaNase. La medida primaria de evaluación de la eficacia fue la memoria verbal compuesta. En la tercera semana, se observó una mejoría significativa en el grupo tratado con 40 UI en comparación con el grupo placebo. Esta mejoría sólo (sic) se observó en los portadores APOE-E4. En conclusión, el tratamiento diario con 40 UI de insulina detemir intranasal modulan la cognición en adultos con deterioro cognitivo y podría ser un tratamiento efectivo para los individuos diagnosticados de Amci y EA, y en particular para los portadores de APOE-E4⁵⁹.

En un metaanálisis se menciona que: “El tratamiento con insulina se asoció con un aumento del 21 % en el riesgo de incidencia de demencia en comparación con otras terapias o placebo”⁶⁰.

Dado el efecto hipoglucemiante de la insulina sistémica, se menciona que esta puede verse relacionada con agravamiento del deterioro cognitivo⁶¹.

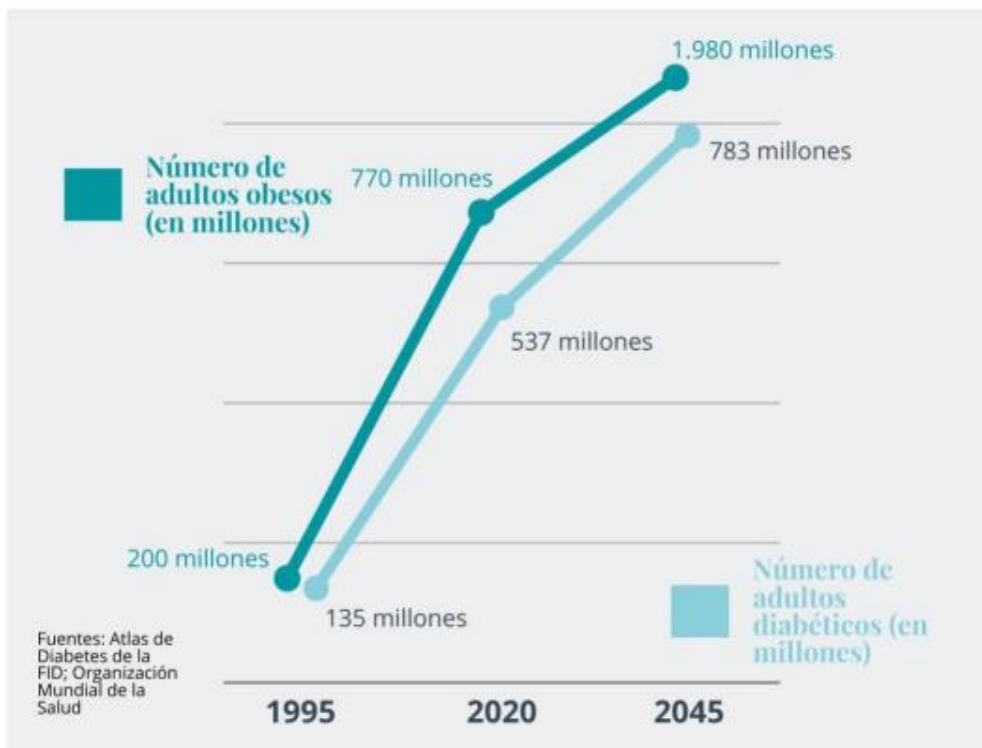
Con lo mencionado anteriormente se ha investigado:

(...) la asociación entre uno o más episodios de hipoglucemia y la función cognitiva. Tres de ellos informaron sobre hipoglucemia grave (es decir, que requirieron asistencia médica inmediata). El riesgo de desarrollar demencia fue casi el doble con la aparición de hipoglucemia grave⁶⁰.

El último objetivo del presente trabajo de investigación es: determinar la utilización de protocolo de tamizaje en pacientes adultos mayores con insulinoresistencia para enfermedad de Alzheimer, en la práctica clínica.

Con respecto a este, se realizó una investigación, la cual refleja la incidencia que se presenta actualmente a nivel mundial en pacientes con una proyección hacia el año 2045, observándose lo siguiente:

Gráfico 2. Incidencia mundial de obesidad y diabetes



Fuente: imagen tomada de la referencia ⁵⁶.

Costa Rica:

A continuación, se mencionarán diversos protocolos y estudios realizados con base en el objetivo mencionado.

Ministerio de Salud:

Se encontró en la literatura que, en el año 2022, se realizó un protocolo de vigilancia para la valoración nutricional de la persona mayor de 65 años en Costa Rica, el cual se creó a nivel institucional, dirigido al personal médico, donde se abordan temas relacionados con el adulto mayor, la diabetes e insulinoresistencia, y su contenido es:

El envejecimiento viene acompañado de cambios fisiológicos que pueden afectar el estado nutricional. La mayoría de los problemas de salud de las personas mayores son el resultado de enfermedades crónicas, muchas de las cuales es posible prevenir o retrasar con hábitos saludables. De hecho, incluso a edad muy avanzada, la actividad física y la buena nutrición pueden tener grandes beneficios para la salud y el bienestar⁶³.

Caja Costarricense del Seguro Social:

En el año 2020, la CCSS elaboró una guía para la atención de la persona con diabetes mellitus tipo 2, orientada a profesionales en salud, creada a nivel institucional, abarcando temas como la diabetes, en la cual expresa que:

Costa Rica no se escapa de la elevada prevalencia de patologías crónicas no transmisibles, las cuales son una de las principales amenazas para el bienestar de la población mundial, la cual debe manejarse de forma integral y multidisciplinaria debido a las dificultades que esta genera a nivel nacional, es fundamental determinar desde el punto de vista social, económico y cultural cuáles son los factores que influyen en ese incremento. Dentro de esos determinantes destaca el ingreso económico de la persona, que permite conocer conductas alimentarias y de actividad

física. Quienes tienen un bajo nivel por lo general consumen grandes cantidades de alimentos ricos en grasa y azúcar, que aceleran la obesidad, la cual es el factor más importante para desarrollar DM2⁶⁴.

La CCSS realizó una serie de factores que influyen con la progresión hacia la DM tipo 2, la cual se observa a continuación:

Tabla 7. Factores que inciden en el control metabólico

Personales	<ul style="list-style-type: none"> - Edad. - Deterioro de la función de la célula beta pancreática, en la historia natural de la enfermedad. - Incremento de la insulinoresistencia, por ejemplo, secundario al aumento de peso.
Tratamiento	<ul style="list-style-type: none"> - Fecha de caducidad del fármaco. - Errores en el almacenamiento de la insulina. - Variabilidad en la absorción de la insulina: ejercicio, factores locales como lipodistrofias. - Errores en la administración y en la dosificación de la insulina, técnica de inyección, manipulación y conservación.
Hábitos	<ul style="list-style-type: none"> - No seguimiento de alimentación saludable: transgresión dietética habitual, irregularidad de horarios. - Falta de actividad física. - Déficit en adherencia: transgresión de los medicamentos, técnica de autoanálisis incorrecta. - Autocontrol inadecuado: equipo de monitoreo averiado o no calibrado correctamente, técnica incorrecta, desconocimiento de la enfermedad y falta de apoyo familiar.
Otros	<ul style="list-style-type: none"> - Utilización de fármacos hiperglicemiantes: diuréticos, beta-bloqueadores, betaadrenérgicos, antibióticos (sulfonamidas, rifampicina, gentamicina), corticoesteroides, análogos de somatostatina u hormona del crecimiento, analgésicos a altas dosis (salicilatos, paracetamol), anticonceptivos orales, colestiramina e interacciones medicamentosas. - Procesos intercurrentes: fiebre, infecciones. - Enfermedad concomitante: hepatopatía crónica, ERC, hipertiroidismo, síndrome de Cushing, acromegalia, entre otros. - Trastornos psiquiátricos y problemática sociofamiliar, especialmente déficit de apoyo por parte de la familia. Valorar tanto accesibilidad geográfica como social a servicios de salud, discapacidades, barreras estructurales, nivel educativo, fallo en proceso educativo.

Fuente: tabla tomada de la referencia ⁵⁸.

Se elaboró una tabla, en la cual se muestran ejemplos de cómo adaptar componentes de la condición física con variables, con el fin de que el personal de salud logre dar las recomendaciones más adecuadas de acuerdo con la necesidad del paciente, la cual se observa a continuación:

Tabla 8. Frecuencia, intensidad, tiempo y tipos de ejercicios para la población en general

EJERCICIO	FRECUENCIA	INTENSIDAD	TIEMPO DIARIO	TIPO	RECOMENDACIONES
Aeróbico	Mínimo tres veces por semana.	De baja a moderada.	Mínimo: – 30 min: adulto y adulto mayor. – 60 min: niños y jóvenes.	<ul style="list-style-type: none"> – Caminata en calle o en caminadora. – Trote. – Bicicleta estacionaria. – Máquinas elípticas. – Bailar. 	El tiempo entre sesiones no debe sobrepasar las 48 horas. Cada sesión debe durar un mínimo de 10 a 15 minutos. Utilizar calzado adecuado y vestimenta apropiada. Revisar constantemente los pies.
Anaeróbico	Mínimo dos veces por semana.	De baja a moderada.	Mínimo: – 30 min: adulto y adulto mayor. – 60 min: niños y jóvenes.	<ul style="list-style-type: none"> – Ejercicios con peso corporal, ligas, máquinas y peso externo. – Trepar árboles. – Saltar. – Playground, pasamanos. 	Priorizar el trabajo de grandes grupos musculares.
Flexibilidad	Mínimo tres veces por semana.	Baja.	Mínimo: – Estiramiento de 10 a 20 min al día.	<ul style="list-style-type: none"> – Ejercicios específicos para músculos y para articulaciones (para estirar cuello, brazos, piernas y tobillos). 	Se debe realizar diariamente, incorporando ejercicios dentro de las actividades cotidianas o de la rutina de ejercicio aeróbico o anaeróbico, tanto en la fase inicial de calentamiento como en la fase final de recuperación. Se debe evitar el rebote; al estirar hacerlo de manera pausada y sin exigir los movimientos.
Equilibrio y coordinación	Mínimo tres veces por semana.	De baja a moderada.	Inmerso en las actividades diarias y rutinas de ejercicio.	<ul style="list-style-type: none"> – Caminar. – Bailar. – Andar en bicicleta. – Correr. – Otras. 	Se deben realizar diariamente, incorporando ejercicios dentro de las actividades cotidianas o dentro de la rutina de ejercicio aeróbico o anaeróbico. Se deben realizar ejercicios de equilibrio y coordinación, con calzado que brinde buena estabilidad.

Fuente: tabla tomada de la referencia ⁵⁸.

En la guía elaborada por la Caja Costarricense del Seguro Social, también se resalta la importancia de una alimentación adecuada, y balanceada, recalando que:

La nutrición de las personas con Diabetes Mellitus, está basada en una alimentación saludable; por lo tanto, se deben aportar los macronutrientes (carbohidratos, proteínas y grasas) y micronutrientes (vitaminas y minerales), así como la fibra y el agua en cantidades necesarias⁵⁸.

Sobre los cuales se pueden mencionar:

1. Carbohidratos
2. Fibra
3. Proteínas
4. Grasas
5. Vitaminas
6. Minerales

Se resalta la importancia de concientizar a la población sobre el autocuidado, de la siguiente manera:

1. Promoción de la salud
2. Prevención de la enfermedad

Estados Unidos de América:

La FLCCC, en el año 2023, realizó un protocolo en el que se presentó una guía para el manejo de resistencia a la insulina, el síndrome metabólico y la diabetes, dirigido al personal de salud y la población, en el cual menciona que:

La intervención más importante para revertir la resistencia a la insulina es adoptar una dieta saludable y rica en nutrientes, baja en carbohidratos, alta en grasas, evitando los alimentos procesados y limitando la cantidad de tiempo dedicado a consumir alimentos, evitando los aceites vegetales poliinsaturados⁶⁵.

Se basó en resaltar la importancia de mantener adecuada alimentación y estilo de vida saludable para mantener la salud correctamente, destacando una serie de factores importantes por tomar en cuenta de manera individualizada y adecuada para cada paciente, en los cuales mencionan:

1. Dieta baja en carbohidratos
2. Ejercicio físico
3. Evitar el estrés excesivo

Se menciona en el protocolo, también, el índice glicémico, el cual clasifica los alimentos que contienen carbohidratos según su capacidad para aumentar los niveles de azúcar en sangre, los alimentos con un alto índice tienden a aumentar los niveles de azúcar en sangre más rápidamente que los alimentos con un índice glicémico más bajo.

El índice glicémico (o glucémico) es un valor asignado a los alimentos en función de la rapidez con la que esos alimentos provocan aumentos en los niveles de glucosa en sangre y la altura a la que alcanzan. El índice glicémico (IG) clasifica los alimentos en una escala de 0 a 100. A la glucosa pura se le asigna arbitrariamente un valor de 100, que representa el aumento relativo del nivel de glucosa en sangre después de dos horas. El IG de un determinado alimento va a depender principalmente de la cantidad y tipo de carbohidratos que este contiene. Si este es bajo tienen (sic) a liberar glucosa de forma lenta y constante, si este mismo es alto liberan glucosa rápidamente, manera adjunta⁶⁶.

La Alianza FLCCC, en dicho protocolo describe una serie de alimentos recomendados y saludables para los pacientes que presentan insulinoresistencia, los cuales son adecuados según la necesidad de cada paciente. Así como también, enumera varios alimentos, los cuales recomienda que si es posible se eliminen o reduzcan de la dieta de estos pacientes, para obtener mejores resultados a corto y largo plazo, llamándolos “los 10 peores alimentos”⁶⁶.

México:

La revista de la Asociación Latinoamericana de Diabetes (ALAD), en el año 2019, elaboró una guía ALAD sobre el diagnóstico, control y tratamiento de la diabetes mellitus tipo 2 con medicina basada en evidencias, la cual va dirigida única y exclusivamente a los profesionales de la salud, en la cual resalta que:

Se recomienda que en individuos con disglucemia pero sin diabetes, se inicie una intervención estructurada de cambios en estilo de vida en forma inmediata y persistente, basada en la obtención de metas específicas, que incluya pérdida (sic) moderada de peso y actividad física regular, y se les aconseja que a los individuos con riesgo de DM2 pero sin disglucemia, se les realice educación con relación a (sic) cambios terapéuticos con el objetivo de alcanzar metas particulares⁶⁶.

Esto demuestra que si se mantiene una calidad de vida adecuada (en este caso nutricional) durante su vida, se evitará el desarrollo de afecciones que se beneficiarían de un control inadecuado y, por tanto, una evaluación adecuada es importante. La nutrición tiene como objetivo evitar que los pacientes geriátricos experimenten RI, que luego puede conducir a un deterioro cognitivo.

Esta revista muestra una tabla que abarca 21 países y más de 569 millones de habitantes, basada en la prevalencia de la diabetes mellitus tipo 2, lo cual se enfoca en la importancia de controlar adecuadamente estas patologías, revelando que este es uno de los mayores problemas para los sistemas de salud, en este caso de Latinoamérica.

Tabla 9. Prevalencia de diabetes tipo 2 en Latinoamérica

Pais	Número de casos (20-79 años)	Prevalencia de acuerdo a la IDF (%)	Muertes por diabetes/año (20-79 años)	Número de personas con diabetes no diagnosticada
Argentina	1,757,500	6.2	15,545	629,800
Bolivia	391,000	6.2	4,403	108,600
Brazil	12,65,800	8.7	108,587	5,734,300
Chile	1,199,800	9.3	7,103	258,100
Colombia	2,671,400	8.1	17,037	957,300
Costa Rica	319,100	9.5	1,711	114,400
Cuba	897,600	10.68	7,060	321,700
Ecuador	554,500	5.5	3,007	198,700
El Salvador	332,700	8.7	2,926	119,200
Guyana Francesa	13,100	8.1	-	4,700
Guatemala	752,700	8.4	7,709	269,700
Honduras	285,800	6.0	1,818	102,400
México	12,030,000	14.8	85,931	4,504,100
Nicaragua	373,400	10.0	2,925	133,800
Panamá	215,900	8.5	1,318	77,400
Paraguay	298,000	7.4	2,654	106,800
Perú	1,130,800	5.6	7,129	452,300
Puerto Rico	400,600	15.4	-	124,000
República Dominicana	520,800	8.1	6,541	186,600
Uruguay	152,800	6.6	1,095	47,300
Venezuela	1,311,400	6.6	10,241	469,900

Fuente: tabla tomada de la referencia ⁶⁶.

La ALAD, junto con la Federación Internacional de Diabetes, Oficina Panamericana de Salud y la industria farmacéutica, implementaron planes propuestos en esta revista, resaltando:

- 1- Reconocer a la diabetes como un problema de salud pública serio, común, creciente y costoso.
- 2- Desarrollar estrategias nacionales de diabetes que incluyan metas específicas y mecanismos de evaluación de resultados.
- 3- Elaborar e implementar programas nacionales de salud.
- 4- Destinar recursos adecuados, apropiados y sostenibles a la prevención y manejo de la diabetes.
- 5- Desarrollar e implementar un modelo de atención de la diabetes que incluya educación a la población.
- 6- Asegurar la disponibilidad de insulina, otros medicamentos para el autocontrol.
- 7- Asegurar que la persona con diabetes pueda adquirir los conocimientos y habilidades necesarias para cuidarse a sí misma.
- 8- Desarrollar organizaciones nacionales que alerten a la comunidad sobre la importancia de la diabetes y la involucren en los programas⁶⁶.

Según el protocolo clínico para tratamiento y diagnóstico de la diabetes, es importante evaluar una historia clínica completa, índice de masa corporal, exámenes de laboratorio e historia familiar. De igual manera, recalcan los cambios de estilo de vida como pilares importantes en la prevención de la prediabetes⁶⁷.

Además, en dicho protocolo se menciona lo siguiente, acerca de la población de riesgo y, por ello, la importancia de contar con protocolos:

En la población que tiene un alto riesgo de padecer DM para evitar la aparición de la enfermedad; se proponen las siguientes acciones: educación para la salud principalmente a través de folletos, revistas, boletines, prevención y corrección de la obesidad promoviendo el consumo de dietas con bajo contenido graso y azúcares

refinados y con una alta proporción de fibra, precaución en la indicación de fármacos diabetogénicos (p. ej. Esteroides), estimulación de la actividad física⁶⁷.

En dicho protocolo se hace relevancia en que:

El objetivo del tratamiento nutricional para prevenir complicaciones de la insulinoresistencia es hacer los cambios de alimentación necesarios y/o reforzar aquéllos (sic) que le van a ayudar al control de la enfermedad. Algunos de los factores que se deben controlar con el tratamiento nutricional son: Mantener los niveles de glucosa en sangre en valores normales, tener niveles normales de lípidos en sangre, consumo adecuado de energía para lograr y mantener el peso correcto del paciente, en el caso de personas jóvenes contemplar crecimiento y desarrollo normales, así como los requerimientos de la mujer embarazada. El tratamiento nutricional consiste en tener comunicación directa del licenciado en nutrición con el médico tratante para establecer el plan de alimentación, evaluación del estado de nutrición, indicación del plan de alimentación a seguir, indicación del manejo dietético de acuerdo al (sic) tratamiento indicado por el médico tratante para evitar hipoglicemia e hiperglicemia, orientación alimentaria al paciente y/o familiares⁶⁷.

La Universidad Veracruzana, en su protocolo de investigación dirigido al personal de salud, menciona que:

El tratamiento de la diabetes está dirigido a aliviar los síntomas, mejorar la calidad de vida y prevención de complicaciones agudas y crónicas. La asociación americana de diabetes y el grupo de vigilancia europeo para la diabetes, recomienda corregir las alteraciones en todos los pacientes diabéticos, a través de criterios bioquímicos para evaluar el control metabólico. Estudios controlados randomizados apoyan y concluyen que el buen control de la glucosa retrasa las complicaciones microvasculares y macrovasculares (sic). Ya sea encaminado a la aplicación de insulina o con antidiabéticos orales. Los beneficios del ejercicio en la diabetes son, (sic) mejorar el metabolismo de carbohidratos y la sensibilidad a la insulina,

modificando los factores de riesgo cardiovascular, según lo han demostrado estudios a largo plazo⁶⁸.

Argentina:

Se elaboró una guía NICE 2022, la cual es una actualización en el manejo de la diabetes mellitus tipo 2 en personas adultas, orientada a la atención de pacientes con DMT2 y recomendaciones sobre la importancia de mantener atención individualizada, educación al paciente, asesoramiento dietético. Se enfoca en:

La elección de tratamientos farmacológicos debe estar basada en:

- 1- Las circunstancias clínicas individuales de la persona, por ejemplo: comorbilidades, contraindicaciones, peso, riesgos de polifarmacia.
- 2- Las preferencias y necesidades individuales de la persona.
- 3- La eficacia de los tratamientos farmacológicos, en términos de respuesta metabólica, protección cardiovascular y renal.
- 4- La seguridad y tolerabilidad del tratamiento farmacológico.
- 5- Los requisitos de supervisión.
- 6- Las indicaciones o combinaciones autorizadas disponibles.
- 7- El costo⁶⁹.

República Dominicana:

Se elaboró en el 2021, por el Ministerio de Salud Pública y Asistencia Social, un protocolo dirigido al personal de salud, el cual habla acerca de la importancia, igualmente, de una buena historia clínica, examen físico, para determinar signos de insulinoresistencia en la población adulta mayor. Como se observa, este protocolo, así como los demás, hacen énfasis en el tratamiento no farmacológico como primer pilar de manejo en estos pacientes, como se menciona:

Se basa en la modificación de los estilos de vida y el tratamiento de la resistencia a la insulina. Es imperativo el tratamiento de las condiciones asociadas para disminuir

el riesgo cardiovascular, y la identificación de los pacientes en quienes el riesgo de progresión es mayor. Para ello es necesario la evaluación y determinación del estado nutricional a través del índice de masa corporal, composición corporal y toma de medidas antropométricas. Se debe fijar como objetivo primario de tratamiento en los pacientes con sobrepeso/obesidad, reducir el peso corporal en un 7-10%. Como objetivo secundario lograr una normalización en las cifras de IMC ($IMC \leq 25$ kg/m²). Se recomienda implementar estrategias educativas, ya sean individuales o grupales, con el objetivo de mantener el apego a estas y que se conviertan en costumbres transmitidas a su familia y comunidad, con base en la evidencia que existe sobre su beneficio al ser aplicable a otras enfermedades no transmisibles, así como determinar la presencia de factores externos que sean condicionantes del logro de metas y apego terapéutico, como entorno social, educativo, económico y cultural, entre otros. A los individuos con alto riesgo se les debe recomendar también adherirse a un plan dietético y de actividad física personalizado como parte del cambio en estilo de vida, para crear un cambio de comportamiento y de hábitos de la vida diaria de manera duradera y cuyo objetivo principal es la reducción de la severidad de alteraciones relacionadas con el monitoreo de la glucosa sanguínea en ayunas, circunferencia de cintura, PAS, PAD y triglicéridos⁷⁰.

Venezuela:

En la revista venezolana de endocrinología y metabolismo del año 2021 se recomienda de igual manera que protocolos anteriores que la piedra angular para la insulinorresistencia es el tratamiento no farmacológico ya que hace referencia a que la insulinorresistencia es un enfermedad crónica, compleja, progresiva y recidivante por lo que acerca de esto se menciona lo siguiente:

El tratamiento no farmacológico es bien reconocido como la piedra angular, el cual consiste en el cambio del estilo de vida, que incluye modificaciones en los hábitos alimentarios y el incremento de la actividad física⁷¹.

Honduras:

En un protocolo realizado en Honduras, en el año 2022, dirigido al personal de salud, acerca del manejo de la insulinoresistencia, recalcan que la RI es una condición patológica, de la cual mencionan lo siguiente: “las medidas no farmacológicas hasta ahora son las más recomendadas para el manejo inicial de la RI”⁷².

Nicaragua:

El Ministerio de Salud, en el 2020, elaboró un protocolo para la atención de enfermedades crónicas cardiovasculares y endocrinas, donde abarca sobre el tema de insulinoresistencia dirigido para el personal de salud, tanto público como privado, donde se menciona que la educación en salud es un componente esencial en la lucha contra enfermedades crónicas no transmisibles, por lo que es importante tomar medidas educativas de promoción de salud, estableciendo un trato adecuado con el paciente, manteniendo una conducta empática, animándole a utilizar recursos disponibles para lograr, así, un estilo de vida orientado a la salud.

En este protocolo, lo que busca es implementar una adecuada comunicación para la prevención de la insulinoresistencia mediante:

1. Programas de educación continua a través de medios televisivos, radiales y digitales a nivel local y nacional. Implementar campañas de comunicación y promoción de la salud en los diferentes medios de comunicación televisivos, radiales y plataformas sociales⁷³.
2. Promover la realización de medios audiovisuales sobre promoción de estilos de vida saludable para ser divulgados⁷³.
3. Capacitar a los comunicadores y responsables de promoción, sobre las herramientas tecnológicas que faciliten la divulgación del mensaje sobre la prevención de las enfermedades cardiovasculares y endocrinas y la práctica de estilos de vida⁷³.

Además, menciona cambios en el estilo de vida y factores que disminuyen la incidencia de insulinoresistencia y que pueden mejorar la calidad de vida del paciente.

Tabla 10. Factores de riesgo que disminuyen la incidencia de insulinoresistencia

Cambios de estilo de vida importantes
Reducción de peso corporal
Actividad física
Disminución de grasas saturadas
Dieta rica en frutas y verduras

Fuente: elaboración propia, 2024.

Además, también menciona acerca de la importancia de lo siguiente:

1. Brindar charlas educativas sobre los beneficios que trae a la salud una alimentación sana, exponer murales creativos destacando las ventajas de la alimentación saludable. En las visitas domiciliarias a pacientes con enfermedades crónicas, se debe conversar con las familias la importancia que tiene para la salud el llevar una buena alimentación, enfatizando que el cambio dietético debe ser para toda la familia.
2. Realizar asambleas comunitarias con las familias, utilizando lenguaje sencillo y de forma práctica, enfatizando que el cuidado de la salud comienza desde el embarazo y continúa hasta la vejez, sobre la importancia de llevar una alimentación balanceada, buena preparación de los alimentos, la reducción del consumo de sal y de grasa animal, y recomendando el consumo de frutas y vegetales de la temporada.
3. Formar círculos de personas con enfermedades crónicas y realizar cronograma de reuniones de ellos, para facilitar lazos solidarios entre pacientes y familiares, manteniendo la educación permanente sobre estilos de vida saludable.
4. Cada municipio debe contar con un cronograma de los encuentros que se llevan a cabo en las casas, para personas con necesidades especiales, como espacio, educación en salud de la población.

En el año 2020, el Ministerio de Salud elaboró una guía dietoterapéutica para personal de salud, mencionando que:

La resistencia a la insulina se manifiesta funcionalmente como intolerancia a los carbohidratos. Por lo tanto, un individuo con resistencia a la insulina tiene mayor propensión a convertir los carbohidratos en grasas, lo que exacerbará aún más el fenotipo resistente a la insulina⁷⁴.

Mencionan ciertos objetivos por seguir respecto a esto; sin embargo, no existe una dieta exclusiva para RI.

1. Promover y respaldar patrones de alimentación saludables, enfatizando una variedad de alimentos densos en nutrientes en porciones adecuadas, para mejorar la salud
2. Alcanzar y mantener las metas de peso corporal.
3. Alcanzar objetivos glucémicos, de presión arterial y de lípidos individualizados.
4. Retrasar o prevenir las complicaciones de la diabetes.
5. Abordar las necesidades de nutrición individuales basadas en las preferencias personales y culturales, el acceso a alimentos saludables, la disposición y la capacidad para realizar cambios de comportamiento y las barreras al cambio.
6. Mantener el placer de comer, proporcionando consejería sobre la elección de alimentos.

CAPÍTULO V- CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES

5.1 Conclusiones

1. La insulinoresistencia contribuye por distintos mecanismos, como lo son la neuroinflamación, el estrés oxidativo y la degradación de la proteína β amiloide, a la propensión de desarrollar enfermedad de Alzheimer.
2. Los adultos mayores presentan múltiples cambios fisiológicos, lo que conduce a modificaciones en la composición corporal y que se han relacionado con mayor predisposición a generar una insulinoresistencia, por lo que son los que se ven más afectados por estas dos patologías mencionadas.
3. Los estudios documentados relacionados con fármacos hipoglucemiantes han demostrado que las distintas familias conocidas, como la Metformina, los Agonistas del receptor GLP-1, los Inhibidores de la dipeptidil peptidasa-4 (DPP-4), los Inhibidores del cotransportador de sodio-glucosa 2 (SGLT-2), las Sulfonilureas, generan protección neuronal, evitando el deterioro cognitivo que produce la enfermedad de Alzheimer.
4. Por otra parte, la insulina intranasal puede ser un tratamiento beneficioso frente a ciertos síntomas de la EA. En la mayoría de los estudios se da una mejora de la memoria y las funciones cognitivas.
5. A nivel de Costa Rica y Latinoamérica, no existen protocolos que orienten o brinden información acerca del manejo de la insulinoresistencia en pacientes adultos mayores con enfermedad de Alzheimer.
6. A nivel de Estados Unidos de América, se encontró un protocolo que orienta más que todo sobre medidas de prevención, manejo de la insulinoresistencia, en función de medidas en estilo de vida saludable y alimentación balanceada, documentando los alimentos que pueden incluirse dentro de la dieta de estos pacientes, así como los que se deberían evitar.

5.2 Recomendaciones

Recomendaciones para la universidad

1. Promover grupos de apoyo que permitan concientizar acerca de la importancia de medidas de cuidado de salud, para así evitar los distintos factores de riesgo que promueven a la insulinoresistencia.
2. Realizar charlas que informen sobre la relación de la insulinoresistencia con la enfermedad de Alzheimer, para conocer sobre la relación de estas dos patologías.
3. Incentivar a investigar a los médicos, profesores y estudiantes acerca de los distintos fármacos hipoglucemiantes utilizados en pacientes con estas dos patologías, que ayuden en su estado cognitivo.

Recomendaciones al sistema de salud de Costa Rica

1. En Costa Rica no existe ningún protocolo o guía acerca del manejo de la insulinoresistencia en pacientes con enfermedad de Alzheimer, especialmente en la población adulta mayor, por lo que se recomienda la realización de uno con este enfoque.
2. Promover campañas de concientización y educación pública para manejar la RI, mediante grupos de profesionales que aborden el tema adecuadamente, por ejemplo, profesionales en nutrición, actividad física, entre otros.

Recomendaciones para el personal de salud en general

1. Promover la colaboración entre diversos especialistas médicos, para dar un manejo más integral a los pacientes que presenten RI.
2. Incentivar a la investigación actualizada por diversos medios, en la cual se ponen al tanto sobre la relación de la RI y la EA, y la importancia de tratar adecuadamente al paciente adulto mayor portador de estas dos patologías.
3. Apoyar nuevas ideas o actividades que se puedan elaborar, para que las personas conozcan más sobre estos temas y se traten adecuadamente cuando así se requiera.

CAPÍTULO VI- REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Hómez B. Posibles relaciones entre enfermedad de Alzheimer, insulinoresistencia y diabetes mellitus tipo 2. *Revista Venezolana de Endocrinología y Metabolismo*. 2017; 15(1): 11–9.
2. Dereck Kellar SC. Resistencia cerebral a la insulina en la enfermedad de Alzheimer y trastornos relacionados: mecanismos y enfoques terapéuticos. *Neurol de lanceta*. 2020; 19(9): 758–766.
3. Ramesk K, Vani Thirumala P, Hemachandra R. Es la enfermedad de Alzheimer una diabetes tipo 3. *Biochim Biophys Acta*. 2017; 1863(5): 1078–1089.
4. Olivares DYR. Calidad de vida en el adulto mayor. *Varona*. 2015; 61: 1–7.
5. Universidad de Costa Rica, CCP, PIAM, CONAPAM. II Informe estado persona adulta mayor en Costa Rica de situación de la. 2020. https://archivo.cepal.org/pdfs/ebooks/segundo_Informe_estado_persona_adulta_mayor_CostaRica.pdf.
6. Hernández-Contreras KA, Martínez-Díaz JA, Hernández-Aguilar ME, Herrera-Covarrubias D, Rojas-Durán F, Aranda-Abreu G. Mecanismos de asociación entre enfermedad de Alzheimer y diabetes mellitus: la paradoja de la insulina. *Arch Neurocién (Mex)*. 2020; 25(4): 45–54.
7. Rojas J, Bermúdez V, Leal E, Cano R, Luti Y, Acosta L, et al. Insulinoresistencia e hiperinsulinemia como factores de riesgo para enfermedad cardiovascular. *Diabetes Internacional y Endocrinología*. 2010; II(3).
8. Calderón R, Villena J, Manrique H, Garmendia F, Arbañil H, Gamarra, et al. Resistencia a la insulina. Rocca Nación J, editor. Lima: Talleres Gráficos de Perú Offset Editores E.I.R.L; 2015.
9. Llibre Guerra JJ, García Arjona L, Díaz Marante JP. Demencias y enfermedad de Alzheimer un recorrido por la historia. *Geroinfo*. 2014; 9(1).

10. Jiménez BA. Diabetes y Alzheimer. [Facultad de Farmacia]: Universidad Complutense; 2016.
11. Castaño Navarro AC. Insulina y enfermedad de Alzheimer. [Facultad de Farmacia]: Universidad de Sevilla; 2021.
12. Fornaguera Trías J, Segura Salas N, Montero Herrera B. Enfermedad de Alzheimer en Costa Rica. Una realidad poco investigada. *Neuroeje*. 2018; 31(2): 5–19.
13. Carvajal Carvajal C. Tejido adiposo, obesidad e insulino resistencia. *Medicina Legal de Costa Rica*. 2015; 32(2).
14. Leyva Montero MdIA, Rodríguez Moldón Y, Rodríguez Duque R, Niño Escofet S, María, M. Mecanismos moleculares de la secreción de insulina. *SciELO*. 2020; 24(2): 764–780.
15. Diabetes Teaching Center at the University of California. Diabetes Education Online. [Online]; 2012. Acceso el 30 de enero de 2024. Disponible en: <https://dtc.ucsf.edu/es/tipos-de-diabetes/diabetes-tipo-2/compreension-de-la-diabetes-tipo-2/como-procesa-el-azucar-el-cuerpo/control-del-azucar-en-sangre/>
16. Sędzikowska LS. Insulina y resistencia a la insulina en la enfermedad de Alzheimer. *Revista internacional de ciencias moleculares*. 2021; 22(9987): 1–23.
17. Mújica FG. Insulina. Estructura, síntesis, secreción, depuración y degradación (revisión). *VITAE*. 2017; 71: 1-13.
18. González Mujica F. *Vitae*. [Online]; 2017. Acceso el 19 de enero de 2024. Disponible en: https://vitae.ucv.ve/index_pdf.php?module=articulo_pdf&n=5600&rv=134
19. Gutiérrez Rodelo C, Roura Guiberna A, Olivares-Reyes JA. Mecanismos moleculares de la resistencia a la insulina: una actualización. *Gaceta Médica de México*. 2017; 153(2): 214–28.
20. Mayoli FGD. Resistencia a la insulina. Estudio, diagnóstico y tratamiento. *Recimundo*. 2020; 4(4): 488–94.

21. Pollak F. Resistencia a la insulina: verdades y controversias. *Med Clin Condes*. 2016; 27(2): 171–8.
22. Llopis CZ. Envejecimiento y resistencia a la insulina. Más allá del síndrome metabólico. *Rev Esp Geriatr Gerontol*. 2007; 42(5): 302–11.
23. National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases. Resistencia a la insulina y la prediabetes [Internet]. National Institutes of Health. 2018 [citado 1 de diciembre de 2023]. Disponible en: <https://www.niddk.nih.gov/health-information/informacion-de-la-salud/diabetes/informacion-general/ques/resistencia-insulina-prediabetes>
24. Martínez Basila A, Maldonado Hernández J, López Alarcón M. Diagnostic methods of insulin resistance in a pediatric population. *Bol Med Hosp Infant Mex*. 2011; 68(5): 397-404.
25. Quesada Chaves D, Coto Yglesias F, González Volio M, Herrera Martínez D, Herrera Peraza HK, Jiménez Montero JG, et al. Tratamiento farmacológico (oral y parenteral). *Revista Costarricense de Cardiología*. 2022; 24(1).
26. Ramírez-Reyes AY, Esparza-Guerrero M, Ramírez-Villafaña JL, Valdez-Balderrama CA, Chavero-Flores C, Ordoñez-Pérez A, Citlalli Olivares-Ochoa XC, Rojo-Ruvalcaba BE, Pérez-Guerrero EE, Saldaña-Cruz AM. Sarcopenia y resistencia a la insulina. *Medigraphic*. 2019; 14(2): 47-54.
27. García Salcedo JJ, Serrano Gallardo LB, Recio Vega R, Calderón Salinas JV. Tolerancia a la glucosa en personas mayores de 60 años. *Redalyc*. 2011; 30(1): 3-1
28. Escobar Cornejo GS, Ramos Vargas LF. Breve historia del deterioro cognitivo leve. *Revista Peruana de Historia de la Psicología*. 2018; 4: 73-79.
29. Carvajal CC. Biología molecular de la enfermedad de Alzheimer. *Med Leg Costa Rica*. 2016; 33(2): 1–19.
30. Toro Paca MJ, Parra Parra DR, Pacheco Mena NV, Alvarado Galarza AG. Enfermedad de Alzheimer. *Recimundo*. 2022; 6(4): 68–76.

31. Mestizo-Gutiérrez SL, Hernández-Aguilar ME, Rojas-Durán F, Manzo-Denes J, Aranda Abreu GE. La enfermedad de Alzheimer y la diabetes mellitus. *Revista eNeurobiología*. 2014; 5(10): 1–14.
32. Fornaguera Trías J, Segura Salas N, Montero Herrera B. Enfermedad de Alzheimer en Costa Rica. Una realidad poco investigada. *Neuroeje*. 2018; 31(2): 5–19.
33. Kinney JW, Bemiller SM, Murtishaw AS, Leisgang AM, Salazar AM, Lamb BT. La inflamación como mecanismo central en la enfermedad de Alzheimer. Elsevier. 2018; 1-16.
34. García González C. Fisiopatología y tratamiento en la enfermedad de Alzheimer [Trabajo de fin de grado]. Universidad de la Laguna, Departamento de Ciencias Médicas Básicas. 2021;1-21.
35. Álvarez Castillo A, Rodríguez Alfaro J, Salas Boza A. Influencia de la enfermedad de Alzheimer en los sistemas de neurotransmisión sináptica. *Revista Médica Sinergia*. 2020; 5(4).
36. Llibre-Rodríguez DJ, Gutiérrez Herrera R, Guerra MA, Hernández J. Enfermedad de Alzheimer: actualización en su prevención, diagnóstico y tratamiento. *Rev haban cienc méd*. 2022; 21(3): 1-7.
37. Gómez Virgilio L, Reyes Gutiérrez G, Silva Lucero MdC, López Toledo G, Cárdenas Aguayo. 2022; 1-8. https://www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0016-38132022000400244
38. Sanabria Castro A, Alvarado Echeverría I, Monge Bonilla C. Estrategias terapéuticas en la enfermedad de Alzheimer. *Neurobiología*. 2016; VII(5): 4-10.
39. Milstein HAF. El cerebro como órgano metabólico sensible a la insulina. *Molecular Metabolism*. 2021; 1-17).

40. Agrawal R, Reno CM, Sharma S, Christensen C, Huang Y, Fisher SJ. La acción de la insulina en el cerebro regula funciones centrales y periféricas. *American Journal of Physiology*. 2021; 156-63.
41. Sánchez-Zúñiga dJ, Carrillo-Esper R, Sánchez-Pérez H, González-Chávez A, Elizondo-Argueta S, M. Circuito insulinérgico cerebral. De las bases a su impacto en la clínica. *Cir Cir*. 2020; 88(1): 100-6.
42. Cruz R. Bases bioquímico-moleculares de la resistencia a la insulina [Internet]. *Nutrición para profesionales*. 2015 [citado el 18 de diciembre de 2023]. Disponible en: <https://nutricionparaprofesionales.wordpress.com/2015/12/02/bases-bioquimico-moleculares-de-la-resistencia-a-la-insulina/>.
43. Hou a LS. Insulina y resistencia a la insulina en la enfermedad de Alzheimer. *Revista internacional de ciencias moleculares*. 2020; 22(9987): 1–30.
44. Wei Z, Koya J, Reznik SE. La resistencia a la insulina se exagera. *Enfermedad de Alzheimer a través de múltiples mecanismos. Fronteras en Neurociencia*. 2021; 15:10.
45. Złotek M, Kurowska A, Herbet M, Piątkowska-Chmiel I. GLP-1 Analogs, SGLT-2, and DPP-4 Inhibitors: a triad of hope for Alzheimer’s disease therapy. *Biomedicines* [Internet]. 2023; 11(3035): 1–34. [Disponible en: http://dx.doi.org/10.3390/biomedicines11113035](http://dx.doi.org/10.3390/biomedicines11113035)
46. Bendlin BB. Antidiabetic therapies and Alzheimer disease. *Dialogues in Clinical Neuroscience*. 2019; 21(1): 83–91.
47. Rabiei Poor S, Ettcheto M, Cano A, Sanchez-Lopez E, Manzine PR, Olloquequi J, Camins A, Javan M. Metformin a Potential pharmacological strategy in late onset Alzheimer’s disease treatment. *Pharmaceuticals*. 2021; 14(890): 2–22.
48. Chaudhari K, Reynolds CD, Shao-Hua Y. Metformin and cognition from the perspectives of sex, age, and disease. *GeroScience*. 2020; 42(97): 97–116.

49. Pando-Álvarez RM. Sulfonilureas, su uso actual en el tratamiento de la diabetes mellitus tipo 2. Diagnóstico [Internet]. 13 de octubre de 2020 [citado el 8 de marzo de 2024]; 59(1): 16-22. Disponible en: <http://142.44.242.51/index.php/diagnostico/article/view/203>
50. López Simarro F, Cols Sagarra C, Mediavilla Bravo JJ, Canís Olivé J, Hernández Teixidó C, González Mohíno LB. Actualización en el uso de insulinas para el médico de familia. SEMERGEN. 2021; 48.
51. Hernández R, Méndez S, Mendoza C, Cuevas A. Fundamentos de investigación. México: McGraw-Hill; 2017; 1-165.
52. Manterola TO. Estudios observacionales. Los diseños utilizados con mayor frecuencia en investigación clínica. Int J Morphol. 2014; 32(2): 634–45.
53. Berlanga Acosta J, Guillén Nieto G, Rodríguez Rodríguez N. La resistencia a la insulina una encrucijada de la patología de la enfermedad de Alzheimer: una revisión. Fronteras en Endocrinología. 2020; 11: 1–22.
54. Athanasaki A, Melanis K, Tsantzali I, Stefanou MI, Ntymenou S, Paraskevas SG, et al. Type 2 diabetes mellitus as a risk factor for Alzheimer’s disease: review and meta-analysis. Biomedicines [Internet]. 2022 [citado el 6 de mayo de 2024]; 10(4): 778. Disponible en: <https://www.mdpi.com/2227-9059/10/4/778>.
55. Shi, Xu He. Metabolism: a novel shared link between diabetes mellitus and Alzheimer’s disease. Revista de investigación de la diabetes. 2020; 1–12.
56. De la Monte SM. Contributions of brain insulin resistance and deficiency in amyloid-related neurodegeneration in Alzheimer’s disease. Drugs [Internet]. 2012 [citado el 15 de mayo de 2024]; 72(1): 49–66. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.2165/11597760-000000000-00000>.
57. Burillo J, Marqués P, Jiménez B, González-Blanco C, Benito M, Guillén C. Insulin resistance and diabetes mellitus in Alzheimer’s disease. Cells [Internet]. 2021

- [citado el 29 de abril de 2024]; 10(5): 1236. Disponible en: <https://www.mdpi.com/2073-4409/10/5/1236>
58. De La Monte SM. Insulin resistance and Alzheimer's disease. *BMB Rep* [Internet]. 2009 [citado el 15 de mayo de 2024]; 42(8): 475–81. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.5483/bmbrep.2009.42.8.475>.
 59. Maruri AL. Potencial terapéutico de los fármacos antidiabéticos en la enfermedad de Alzheimer. [Facultad de Medicina y Enfermería]. UPV; 2018.
 60. McMillan JM, Mele BS, Hogan DB, Leung AA. Impact of pharmacological treatment of diabetes mellitus on dementia risk: systematic review and meta-analysis. *BMJ Open Diabetes Res Care* [Internet]. 2018 [citado el 6 de mayo de 2024]; 6(1): e000563. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1136/bmjdr-2018-000563>.
 61. Zhang Q-Q, Li W-S, Liu Z, Zhang H-L, Ba Y-G, Zhang R-X. Metformin therapy and cognitive dysfunction in patients with type 2 diabetes: a meta-analysis and systematic review. *Medicine (Baltimore)* [Internet]. 2020 [citado el 6 de mayo de 2024]; 99(10): e19378. Disponible en: https://journals.lww.com/md-journal/fulltext/2020/03060/Metformin_therapy_and_cognitive_dysfunction_in.39.aspx.
 62. Li Q, Jia M, Yan Z, Li Q, Sun F, He C, et al. Activation of glucagon-like peptide-1 receptor ameliorates cognitive decline in type 2 diabetes mellitus through a metabolism-independent pathway. *J Am Heart Assoc* [Internet]. 2021 [citado el 6 de mayo de 2024]; 10(14). Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1161/jaha.120.020734>.
 63. Ministeriodesalud.go.cr. [citado el 29 de abril de 2024]. 2022. Disponible en: <https://www.ministeriodesalud.go.cr/index.php/biblioteca-de-archivos-left/documentos-ministerio-de-salud/vigilancia-de-la-salud/normas-protocolos-guias-y-lineamientos/vigilancia-nutricional/normas-y-protocolos-vigilancia/5835-protocolo-vigilancia-nutricional-adulto-mayor/file>.

64. CCSS. Guía para la atención de la persona con diabetes mellitus tipo 2. 2020; 1-125. Disponible en: <https://www.binasss.sa.cr/protocolos/diabetes.pdf>.
65. I-CARE. una guía para el manejo de la resistencia a la insulina, el síndrome metabólico y la diabetes. 2023. Disponible en: https://semst.org/wp-content/uploads/2023/04/guia-diabetes2023_.pdf
66. Revistaalad.com. [citado el 29 de abril de 2024]. 2019. 1-125. Disponible en: https://www.revistaalad.com/guias/5600AX191_guias_alad_2019.pdf
67. De Salud S. Protocolo clínico para el diagnóstico y tratamiento de la diabetes [Internet]. gob.mx. [citado el 19 de mayo de 2024]. 2020. Disponible en: <https://www.gob.mx/salud/documentos/protocolo-clinico-para-el-diagnostico-y-tratamiento-de-la-diabetes>.
68. Tellez IG. Prevalencia del inicio de tratamiento con insulina glargina en pacientes con diagnóstico de diabetes mellitus tipo 2 después de 5 años de diagnóstico en un hospital de segundo nivel. 2020. Disponible en: <https://www.uv.mx/blogs/favem2014/files/2014/06/Protocolo-Bere.pdf>.
69. Kojdamanian Favetto V. Guía NICE 2022: actualización en el manejo de la diabetes mellitus tipo 2 en personas adultas. Evidencia, Actualización en la práctica Ambulatoria, 2022; 25(2): e007015. <https://doi.org/10.51987/evidencia.v25i3.7015>.
70. De Salud Pública y Asistencia Social M. Protocolo de manejo del síndrome metabólico en la población adulta en atención primaria. 2021. Disponible en: <https://repositorio.msp.gob.do/bitstream/handle/123456789/2267/9789945621556.pdf?sequence=1&isAllowed=y>.
71. Revista Venezolana de Endocrinología y Metabolismo [Internet]. Svemonline.org. Sociedad Venezolana de Endocrinología; 2023 [citado el 19 de mayo de 2024]. Disponible en: <https://www.svemonline.org/revista-venezolana-de-endocrinologia-y-metabolismo/>.

72. Vista de resistencia a insulina: revisión de literatura [Internet]. Camjol.info. [citado el 19 de mayo de 2024]. 2022. Disponible en: <https://camjol.info/index.php/RMH/article/view/13824/17082>.
73. Gob.ni. [citado el 19 de mayo de 2024]. 2020. Disponible en: <https://www.minsa.gob.ni/sites/default/files/2022-10/Normativa-%20157%20Prptocolos%20para%20la%20atenci%C3%B3n%20de%20enfermedades%20cronicas%20cardiovasculares%20y%20endocrinas%20en%20atenci%C3%B3n%20primaria%202020.pdf>.
74. De Salud M. Guías dietoterapéuticas para personas con riesgo y/o con enfermedad cardiovascular: HTA, diabetes, y enfermedad renal crónica. 2020. Disponible en: <https://www.minsa.gob.ni/sites/default/files/202210/Normativa%20168%20Guia%20Dietorapeutica%20para%20personas%20con%20Enfermedades%20Cronicas.pdf>.

CAPÍTULO VII- ANEXOS

Anexo 1. Tablas

Tabla 1. Índices estimadores de la resistencia a la insulina

Índices de ayuno	
Índice ^(Referencia)	Fórmula
Insulina plasmática	Determinación directa (uU/ml)
Recíproca de la insulina ⁴⁵	1/Insulina de ayuno (mU/l)
Raynaud ⁴⁶	40/Insulina (uU/ml)
Glucemia de ayuno / Insulina de ayuno (FGIR) ⁴⁷	Glucemia(mg/dl)/Insulina (mU/l)
QUICKI ⁴⁸	1/[log insulina de ayuno (uU/ml) + log glucemia de ayuno (mg/dl)]
HOMA-IR1 ⁴⁹ HOMA-IR2	[Glucemia de ayuno (mg/dl) x 18] x insulina de ayuno (mU/l) /22.5 Programa informático Disponible en http://homa-calculator.software.informer.com/
Índices derivados del test de sobrecarga oral a glucosa	
Índice ^(Referencia)	Fórmula
ISI (compuesto). Matsuda ⁵⁰	$10,000/[(\text{Glucosa basal}(\text{mg/dl}) \times \text{Insulina basal}(\mu\text{U/mL})) \times (\text{Glucosa promedio} \times \text{insulina promedio})]^2$ Programa informático disponible en http://matsuda.diabetes-smc.jp/Minde.htm
ISI (glicémico) ⁵¹	$2/[(\text{Área de insulina} \times \text{Área de glucosa}) + 1]$

Tabla 2. Factores de riesgo de la EA, su relación afectaciones e interacciones con el desarrollo de la patología

Factor de riesgo	Relación con la EA	Afectaciones o interacciones con la EA
Genético	Las mutaciones en los genes <i>APP</i> , <i>PSEN1</i> y <i>PSEN2</i> favorecen la aparición temprana de la EA y los polimorfismos en el gen <i>APOE</i> (alelo ε4) se pueden asociar a la aparición tardía de la EA.	La mayoría de las mutaciones en <i>APP</i> y <i>PSEN1/2</i> provocan aumento de la relación Aβ42/Aβ40, que propicia la deposición temprana de Aβ. La presencia de ε4 en heterocigosis aumenta tres veces el riesgo de desarrollar EA, mientras que el riesgo aumenta hasta 12 veces en homocigosis.
Envejecimiento	Principal factor de riesgo para desarrollar demencia tipo EA esporádica.	En el sistema nervioso central implica reducción en el volumen y peso del cerebro, pérdida de sinapsis y agrandamiento de los ventrículos.
Menor educación	El mayor grado educativo alcanzado durante la vida (reserva cognitiva) de un individuo reduce el riesgo de demencia.	Los individuos cuyos trabajos son más exigentes cognitivamente tienden a mostrar menor deterioro cognitivo (aumenta la reserva cognitiva), en comparación con individuos cuyos trabajos son de poca demanda cognitiva.
Enfermedades cerebrovasculares	Incrementan el riesgo de demencia. La presencia de enfermedad vascular parenquimatosa se puede encontrar como brotes hemorrágicos e infartos cerebrales en más de 50 % de los pacientes con EA.	Una lesión vascular conduce a una mayor expresión y procesamiento de APP, lo que resulta en aumento del péptido Aβ. El daño a la barrera hematoencefálica produce disminución en la eliminación del Aβ y favorece su acumulación en el sistema nervioso central.
Lesión cerebral traumática	Activa el procesamiento de APP y genera Aβ, que se deposita predominantemente en la corteza temporo-parietal, el cuerpo calloso y el hipocampo. Una deposición excesiva de Aβ, acompañada de un exceso de marañas neurofibrilares, contribuye al desarrollo de la EA.	Causa aumento de los depósitos de elementos neurodegenerativos en las conexiones sinápticas, acelerado por la actividad proinflamatoria general específica de la depresión y otras condiciones somáticas asociadas al envejecimiento.
Hipertensión arterial	La hipertensión puede aumentar el riesgo de desarrollar EA cuando está presente durante la mediana edad e impacta negativamente al rendimiento cognitivo en edades avanzadas.	Provoca cambios en las paredes vasculares que pueden conducir a hipoperfusión, isquemia e hipoxia cerebral, contribuyendo a desajustar el desarrollo de la EA, así como a disfunción en la barrera hematoencefálica, asociada a la génesis de la EA.
Obesidad	Curar con obesidad (aumento del índice de masa corporal) se asocia a riesgo de padecer demencia.	Una masa corporal mayor en edades tempranas al desarrollo de la enfermedad (etapa preclínica y prodrómica de la demencia) se asocia a mayor riesgo de padecerla.
Diabetes	Se asocia a mayor deterioro cognitivo.	La resistencia a la insulina está asociada a la presencia de placas neuríticas en los cerebros de los pacientes con EA.
Inactividad física	La actividad física habitual reduce el riesgo de demencia en adultos mayores.	Los niveles más altos de actividad física se asocian a una reducción de 14 a 21 % en el riesgo de padecer demencia.
Depresión	Asociada a la incidencia de demencia, con una variedad de posibles mecanismos psicológicos y fisiológicos.	Forma parte de la etapa prodrómica y de las primeras etapas de la demencia.
Aislamiento social	Un menor contacto social aumenta el riesgo de desarrollar demencia.	Puede ocurrir también como parte de la etapa prodrómica de la demencia. Aumento significativo de estrés y ansiedad.
Tabaquismo y alcoholismo	Los fumadores presentan mayor riesgo de desarrollar demencia que los no fumadores, y mayor riesgo de muerte prematura. El consumo en exceso de alcohol se ha relacionado con mayor riesgo de desarrollar demencia tipo EA.	La exposición pasiva al humo puede causar un mayor deterioro de la memoria. El consumo de alcohol en exceso puede dañar las neuronas, contribuyendo al desarrollo de la demencia tipo EA.

Tabla 3. Clasificación de insulinoresistencia

RI primaria	<ul style="list-style-type: none"> - Mutaciones del gen del receptor de insulina - Inhibidores celulares de la kinasa del receptor de la insulina - Defectos en otros genes (IRS-1, Glut)
RI secundaria	<ul style="list-style-type: none"> - Gestación - Envejecimiento - Obesidad - Sedentarismo - Hipertensión arterial - Acromegalia, feocromocitoma, S. Cushing - Antecedentes familiares de DM 2 - Medicamentos
RI severa de origen congénito	<ul style="list-style-type: none"> - Acantosis nigricans - Hiperandrogenismo ovárico - Leprechaunismo - Síndrome Rabson-Mendelhall - Pseudoacromegalia - Lipoatrofia - Anticuerpos antireceptores de insulina

Tabla 4. Criterios de inclusión y exclusión

Criterios de inclusión	Criterios de exclusión
Población adulta mayor	Población joven, pediátrica
Artículos que incluyan insulinoresistencia y enfermedad de Alzheimer	Artículos que relacionen insulinoresistencia con otras demencias diferentes al Alzheimer
Artículos publicados en el continente americano	Artículos con poca evidencia científica
Artículos publicados entre los años 2015 y el 2023	
Artículos publicados en los idiomas inglés y español	

Tabla 5. Variables de investigación

Objetivos	Variable	Concepto	Indicador	Instrumento o técnica
Describir las principales relaciones e hipótesis entre la insulinoresistencia y la enfermedad de Alzheimer en pacientes adultos mayores en América entre 2015 y 2022.	Insulinoresistencia	Condición en la que las células de los músculos, grasa e hígado no responden bien a la insulina y no pueden absorber la glucosa de la sangre fácilmente.	Características de los mecanismos relacionados entre la insulinoresistencia y la enfermedad de Alzheimer en adultos mayores.	Revisión documental o bibliográfica.

	Alzheimer Adulto mayor	Enfermedad neurodegenerativa más frecuente en el adulto mayor. Persona que tiene más de 60 años.		
Examinar la evidencia de los estudios relacionados de fármacos hipoglucemiantes que previenen la declinación cognitiva en función de la insulinoresistencia.	Hipoglucemiantes Declinación cognitiva	Sustancias que reducen los niveles de glucosa en la sangre. Condición caracterizada por la pérdida o el deterioro de las funciones mentales.	Fármacos hipoglucemiantes que actúen en la declinación cognitiva.	Revisión documental o bibliográfica.
Determinar la utilización de protocolo de tamizaje en pacientes adultos mayores con insulinoresistencia para enfermedad de Alzheimer en la práctica clínica.	Tamizaje	Las pruebas de tamizaje determinan los riesgos que tienen las personas o poblaciones de padecer una enfermedad.	El tamizaje como protocolo en pacientes con insulinoresistencia.	Revisión documental o bibliográfica.
	Protocolo	El protocolo refiere a un conjunto de reglas y especificaciones sobre la realización de un tipo de actividad determinada.		

Tabla 6. Clasificación de artículos según nivel de evidencia encontrados

Nivel de evidencia	Tipo de estudio	Cantidad según tipo de estudio	Cantidad según nivel de evidencia	%
1	Metaanálisis	5	7	24%
	Revisión sistemática	2		
2	Cohortes prospectivas	3	3	10%
	Cohortes retrospectivas	0		
	ECA	0		
3	Casos y controles de estudios observacionales analíticos	5	5	16%
4	Transversales	0	0	0%
5	Revisión bibliográfica	15	15	50%
Total		30	30	100%

Tabla 7. Características de las Sulfonilureas

Secretagogo de insulina	acción sobre la célula beta
Reducción de la HbA1c	1 - 2%
Metabolizada e inactiva metabolitos	Por el hígado
Excreción	Por la orina y bilis
Efectos secundarios	Hipoglicemia
Ganancia de peso	Si
Contraindicaciones	Insuficiencia renal y hepática
Alergias	Raro
Costo	Bajo

Tabla 8. Factores que inciden en el control metabólico

Personales	<ul style="list-style-type: none"> – Edad. – Deterioro de la función de la célula beta pancreática, en la historia natural de la enfermedad. – Incremento de la insulinoresistencia, por ejemplo, secundario al aumento de peso.
Tratamiento	<ul style="list-style-type: none"> – Fecha de caducidad del fármaco. – Errores en el almacenamiento de la insulina. – Variabilidad en la absorción de la insulina: ejercicio, factores locales como lipodistrofias. – Errores en la administración y en la dosificación de la insulina, técnica de inyección, manipulación y conservación.
Hábitos	<ul style="list-style-type: none"> – No seguimiento de alimentación saludable: transgresión dietética habitual, irregularidad de horarios. – Falta de actividad física. – Déficit en adherencia: transgresión de los medicamentos, técnica de autoanálisis incorrecta. – Autocontrol inadecuado: equipo de monitoreo averiado o no calibrado correctamente, técnica incorrecta, desconocimiento de la enfermedad y falta de apoyo familiar.
Otros	<ul style="list-style-type: none"> – Utilización de fármacos hiperglicemiantes: diuréticos, beta-bloqueadores, betaadrenérgicos, antibióticos (sulfonamidas, rifampicina, gentamicina), corticosteroides, análogos de somatostatina u hormona del crecimiento, analgésicos a altas dosis (salicilatos, paracetamol), anticonceptivos orales, colestiramina e interacciones medicamentosas. – Procesos intercurrentes: fiebre, infecciones. – Enfermedad concomitante: hepatopatía crónica, ERC, hipertiroidismo, síndrome de Cushing, acromegalia, entre otros. – Trastornos psiquiátricos y problemática sociofamiliar, especialmente déficit de apoyo por parte de la familia. Valorar tanto accesibilidad geográfica como social a servicios de salud, discapacidades, barreras estructurales, nivel educativo, fallo en proceso educativo.

Tabla 9. Frecuencia, intensidad, tiempo y tipos de ejercicios para la población en general

EJERCICIO	FRECUENCIA	INTENSIDAD	TIEMPO DIARIO	TIPO	RECOMENDACIONES
Aeróbico	Mínimo tres veces por semana.	De baja a moderada.	Mínimo: <ul style="list-style-type: none"> – 30 min: adulto y adulto mayor. – 60 min: niños y jóvenes. 	<ul style="list-style-type: none"> – Caminata en calle o en caminadora. – Trote. – Bicicleta estacionaria. – Máquinas elípticas. – Bailar. 	El tiempo entre sesiones no debe sobrepasar las 48 horas. Cada sesión debe durar un mínimo de 10 a 15 minutos. Utilizar calzado adecuado y vestimenta apropiada. Revisar constantemente los pies.
Anaeróbico	Mínimo dos veces por semana.	De baja a moderada.	Mínimo: <ul style="list-style-type: none"> – 30 min: adulto y adulto mayor. – 60 min: niños y jóvenes. 	<ul style="list-style-type: none"> – Ejercicios con peso corporal, ligas, máquinas y peso externo. – Trepár árboles. – Saltar. – Playground, pasamanos. 	Priorizar el trabajo de grandes grupos musculares.
Flexibilidad	Mínimo tres veces por semana.	Baja.	Mínimo: <ul style="list-style-type: none"> – Estiramiento de 10 a 20 min al día. 	<ul style="list-style-type: none"> – Ejercicios específicos para músculos y para articulaciones (para estirar cuello, brazos, piernas y tobillos). 	Se debe realizar diariamente, incorporando ejercicios dentro de las actividades cotidianas o de la rutina de ejercicio aeróbico o anaeróbico, tanto en la fase inicial de calentamiento como en la fase final de recuperación. Se debe evitar el rebote; al estirar hacerlo de manera pausada y sin exigir los movimientos.
Equilibrio y coordinación	Mínimo tres veces por semana.	De baja a moderada.	Inmerso en las actividades diarias y rutinas de ejercicio.	<ul style="list-style-type: none"> – Caminar. – Bailar. – Andar en bicicleta. – Correr. – Otras. 	Se deben realizar diariamente, incorporando ejercicios dentro de las actividades cotidianas o dentro de la rutina de ejercicio aeróbico o anaeróbico. Se deben realizar ejercicios de equilibrio y coordinación, con calzado que brinde buena estabilidad.

Tabla 10. Prevalencia de diabetes tipo 2 en Latinoamérica

Pais	Número de casos (20-79 años)	Prevalencia de acuerdo a la IDF (%)	Muertes por diabetes/año (20-79 años)	Número de personas con diabetes no diagnosticada
Argentina	1,257,600	6.2	15,545	629,800
Bolivia	391,000	6.2	4,403	108,600
Brasil	12,65,800	8.7	108,587	5,734,300
Chile	1,199,800	9.3	7,103	258,100
Colombia	2,671,400	8.1	17,037	957,300
Costa Rica	319,100	9.5	1,711	114,400
Cuba	897,600	10.68	7,060	321,700
Ecuador	554,500	5.5	3,907	198,200
El Salvador	332,700	8.7	2,926	119,300
Guyana Francesa	13,100	8.1	-	4,200
Guatemala	752,700	8.4	7,209	269,700
Honduras	285,800	6.0	1,818	102,400
México	12,030,000	14.8	85,991	4,504,100
Nicaragua	373,400	10.0	2,925	133,800
Panamá	215,900	8.5	1,318	77,400
Paraguay	298,000	7.4	2,654	106,800
Perú	1,130,800	5.6	7,109	452,300
Puerto Rico	400,600	15.4	-	124,000
República Dominicana	520,800	8.1	6,541	186,600
Uruguay	152,800	6.6	1,095	47,300
Venezuela	1,311,400	6.6	10,241	469,900

Tabla 11. Factores de riesgo que disminuyen la incidencia de insulinoresistencia

Cambios de estilo de vida importantes
Reducción de peso corporal
Actividad física
Disminución de grasas saturadas
Dieta rica en frutas y verduras

Anexo 2. Figuras

Figura 1. Producción de la insulina en la célula beta pancreática

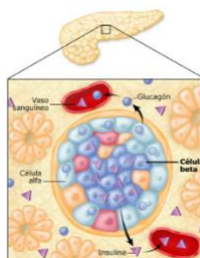


Figura 2. Composición de la estructura de la molécula de insulina

Figura 6. Secreción de insulina por las células β mediada por incretinas e independiente de los canales K^+_{ATP}

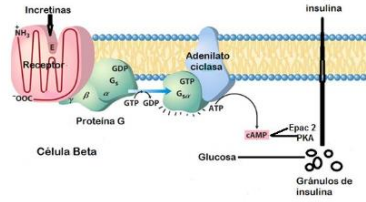


Figura 7. Vías de señalización de la insulina

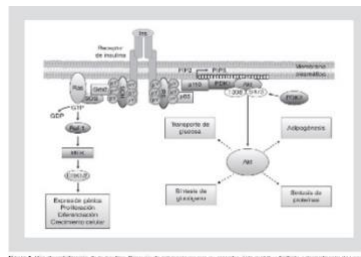


Figura 7. Vías de señalización de la insulina. Después de interaccionar con su receptor, esta hormona y también, particularmente el páncreas.

Figura 8. Fórmula para estimar el índice de resistencia a la insulina

$$\text{HOMA-IR} = \frac{\text{glicemia (mg/dl)} \times \text{insulinemia (\mu UI/ml)}}{405}$$

Figura 9. Cerebro sano (izquierda) vs. Cerebro con placas amiloides en EA (derecha)

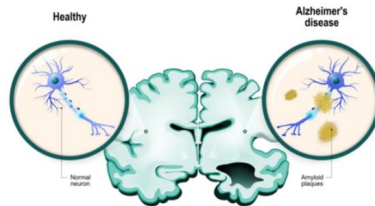


Figura 10. Factores de riesgo no genéticos asociados a la EA



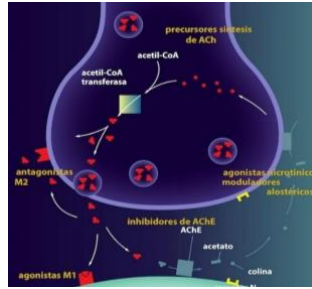


Figura 15. Estructura del receptor de insulina

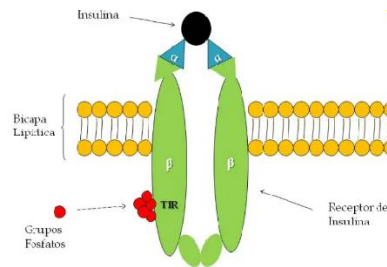


Figura 16. Proceso de selección de la información

Figura 17. Estabilización de la proteína tau asociada a los microtúbulos controlada por quinasas



Figura 22. Clasificación de las Sulfonilureas

Generación	Nombre	Dosis	Efecto
Segunda y Tercera Generación	Glimepirida	2 - 8 mg	54 horas
	Gliclazida	8 - 50 mg	11 - 14 horas
	Glibenclamide o glibenclamide	5 - 4 mg	10 - 54 horas
	Gliclazida	1 - 2 mg	10 - 54 horas
Primera Generación	Glibenclamide	4 - 2 mg	8 - 15 horas
	Glibenclamide	1 - 2 mg	15 - 18 horas
	Glibenclamide	1 - 2 mg	10 - 14 horas
	Glibenclamide	1 - 2 mg	10 - 14 horas

Anexo 3. Gráficos

Gráfico 1. Concentración de insulina plasmática durante la prueba de tolerancia a la glucosa estándar con 100 g de glucosa en varios grupos de sujetos

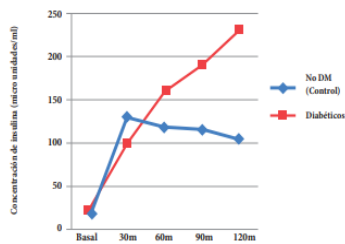


Gráfico 2. Incidencia mundial de obesidad y diabetes

