



EDITORIAL

Diabetes mellitus tipo 3. ¿El renacer de la insulina inhalada?



Type 3 diabetes mellitus. The revival of inhaled insulin?

Francesc Formiga^{a,*} y Manuel Pérez-Maraver^b

^a Programa de Geriátria, Servicio de Medicina Interna, Hospital Universitari de Bellvitge, IDIBELL, L'Hospitalet de Llobregat, Barcelona

^b Servicio de Endocrinología y Nutrición, Hospital Universitari de Bellvitge, IDIBELL, L'Hospitalet de Llobregat, Barcelona

La diabetes mellitus tipo 2 (DM) y la demencia son dos condiciones actualmente muy prevalentes y probablemente interrelacionadas. Así, se ha propuesto el término Diabetes tipo 3 para intentar dar una visión integradora de los posibles mecanismos patogénicos comunes entre la DM y la enfermedad de Alzheimer (EA)¹⁻³

En la última década se ha acumulado importante evidencia epidemiológica que relaciona la DM y la demencia¹⁻³. Recientemente en un completo metanálisis el riesgo relativo de padecer EA para los pacientes con DM se cifraba en 1.46⁴. Se ha descrito que el impacto de la diabetes sobre la demencia es mayor en las personas que además tengan predisposición genética y también cuando la diabetes se diagnostica en edades más tempranas de la vida, siendo menor el impacto en los grupos de mayor edad, aunque sigue siendo un factor de riesgo incluso en las personas de 85 años⁵. Es importante tener en cuenta que los estudios epidemiológicos actuales no fueron especialmente diseñados para evaluar la asociación diabetes-demencia y consecuentemente tienen algunas limitaciones que se espera que se solucionen con las futuras evidencias del *Edinburgh Type 2 Diabetes Study*⁶.

Se han descrito diversas hipótesis que intentan explicar la relación entre DM y demencia, que irían desde el efecto de la misma hiperglicemia aguda (puede afectar la memoria de trabajo y la atención) hasta el de la hiperglicemia crónica que puede ocasionar y agravar la enfermedad macrovascular, más relacionado con la demencia vascular, y la enfermedad microvascular¹⁻³. La hiperglicemia crónica además puede comportar un incremento del estrés oxidativo, disfunción mitocondrial y producción de productos finales de la glicación avanzada².

Una teoría muy interesante es la que considera la hiperinsulinemia y la resistencia a la insulina como un posible factor de riesgo de EA ya que pueden provocar apoptosis neuronal y favorecer la formación de los depósitos extracelulares de β -amiloide¹⁻³. En condiciones normales el exceso de β -amiloide puede ser eliminado a través de la proteína relacionada con el receptor de lipoproteína-1 (que disminuye si hay resistencia a la insulina) o bien por un proceso de degradación en que interviene la enzima degradante de la insulina (EDI). Si existe una hiperinsulinemia periférica crónica disminuirá el transporte de insulina a través de la barrera hemato-encefálica. Esto es importante porque en el cerebro entre otros efectos, la insulina favorece el aprendizaje y la memoria a largo plazo, estimula la expresión de la acetilcolintransferasa responsable de la síntesis de acetilcolina y reduce la fosforilación de las proteínas Tau^{7,8}. La insulina activa a las EDI y cuando existan niveles bajos de insulina efectiva puede haber una activación menor de la

* Autor para correspondencia.
Correo electrónico: fformiga@bellvitgehospital.cat
(F. Formiga).

EDI y consecuentemente una mayor acumulación nociva de β -amiloide². Así, se definiría la posible diabetes 3 como la situación que se da cuando la hiperinsulinemia en respuesta a la resistencia a la insulina comporta una disminución de la insulina cerebral y una mala regulación de la EDI, acumulándose β -amiloide, entre otros mecanismos, por el descenso de su degradación por la EDI^{2,9}.

Respecto al posible protagonismo de la hipoglucemia en el deterioro cognitivo hay que comentar que es un tema aún controvertido y en general bidireccional, así si las hipoglucemias de repetición parecen favorecer el deterioro cognitivo, por otro lado las personas ya con deterioro cognitivo tienen más dificultades para lograr un control de su diabetes estable y por tanto tienen más hipoglucemias².

En relación al control de la DM, se ha descrito una mejoría moderada en la memoria de aprendizaje y menos marcada en habilidades complejas motoras a las tres semanas de conseguirse un buen control glicémico, y al contrario, con valores más altos de hemoglobina glucosilada existe un peor rendimiento cognitivo y una mayor dificultad para realizar las funciones ejecutivas². No obstante, los resultados del subestudio ACCORD-MIND, no apoyan el tratamiento intensivo como estrategia para mejorar la cognición¹⁰.

Actualmente, no hay consenso acerca de con qué grupo farmacológico debemos conseguir el control de la diabetes para conseguir una posible prevención de la EA o enlentecer la pérdida cognitiva, cuando ya esta presente, aunque parece lógico que para ello se utilicen fármacos que no provoquen hipoglucemias. Así, respecto a la metformina los resultados son contradictorios. Por una parte se ha descrito resultados positivos (puede contrarrestar las alteraciones de la estructura de la proteína Tau en las células nerviosas de los ratones)¹¹ y negativos (puede provocar un incremento en la producción de β -amiloide a través de una disregulación de la B-secretasa)¹². En estudios poblacionales se ha asociado al uso crónico de metformina con un mayor riesgo de demencia aunque sin establecerse relación de causalidad entre ambos¹³. Las glitazonas como fármacos que reducen la resistencia a la insulina podrían tener un efecto neuroprotector, pero a pesar de resultados interesantes iniciales, incluso en humanos, recientemente no solo no se han confirmado en el estudio ACCORD-MIND, sino que incluso la rosiglitazona puede asociarse a resultados negativos¹⁴. Los fármacos incretínicos (análogos del GLP-1 e inhibidores de la dipeptidilpeptidasa-4) parecen tener por sus características, especialmente por su seguridad en cuanto al riesgo de hipoglicemia, claras posibilidades de ser beneficiosos para evitar la pérdida cognitiva, aunque se precisan de estudios para confirmarlo². Como última aportación y con la idea de lograr los efectos positivos atribuidos a la insulina en el sistema nervioso central sin el riesgo de las hipoglicemias y de una hiperinsulinemia periférica prolongada se están explorando las posibilidades de la insulina intranasal. Esta vía logra un paso de la insulina al sistema nervioso central de forma directa sin limitación por la barrera hematoencefálica. Actualmente y después de prometedores estudios en animales ya se conocen los resultados de un estudio piloto con el uso diario de un inhalador nasal de insulina durante cuatro meses que consiguió estabilizar o mejorar la cognición, la funcionalidad y el metabolismo cerebral de la glucosa en adultos con deterioro cognitivo leve de tipo amnésico y EA de leve a moderada¹⁵. El estudio mostró

que el tratamiento con 20 unidades de insulina mejoraba la memoria diferida y apoya la realización de futuros ensayos con insulina intranasal con un número más elevado de participantes¹⁵. Además, en un estudio recientemente publicado, la mejoría en la cognición también parece estar relacionada con la capacidad de la insulina para lograr una vasodilatación selectiva y mejorar de esta manera el flujo sanguíneo en determinadas áreas del cerebro relacionadas con funciones cognitivas. De confirmarse este mecanismo de acción sería un aspecto medible de cara a valorar y monitorizar el resultado¹⁶. En cuanto a la seguridad del procedimiento, la insulina nasal no parece afectar a la glucemia ni a la insulinemia periférica

En base a lo expuesto parece una recomendación razonable que los clínicos evalúen de manera específica la cognición en las personas con DM¹⁷. Así no parece descabellada la idea de incorporar la realización de la prueba del Minimental en la exploración anual del paciente².

En definitiva parece existir una asociación epidemiológica entre la DM y la demencia, y aunque es más evidente su existencia para demencia vascular también se ha descrito para EA. La EA podría estar condicionada, entre otros mecanismos sumatorios, por una resistencia cerebral a la insulina que podría conocerse como la diabetes tipo 3. Actualmente la posible aportación de la insulina intranasal para contrarrestar este problema es uno de los mecanismos que están creando más expectativas en el campo de futuros tratamientos de la EA.

Bibliografía

1. Domínguez RO, Pagano MA, Marschoff ER, González SE, Repetto MG, Serra JA. Enfermedad de Alzheimer y deterioro cognitivo asociado a la diabetes mellitus de tipo 2: relaciones e hipótesis. *Neurología*. 2013; <http://dx.doi.org/10.1016/j.nrl.2013.05.006>.
2. Formiga F, Reñe R, Pérez-Maraver M. Demencia y diabetes: ¿relación casual o causal? *Med Clin (Barc)*. 2014; <http://dx.doi.org/10.1016/j.medcli.2014.01.026>.
3. Regalado Doña PJ, Azpiazu Artigas P, Sánchez Guerra ML, Almenar Monfort C. Factores de riesgo vascular y enfermedad de Alzheimer. *Rev Esp Geriatr Gerontol*. 2009;44:98-105.
4. Cheng G, Huang C, Deng H, Wang H. Diabetes as a risk factor for dementia and mild cognitive impairment: a meta-analysis of longitudinal studies. *Intern Med J*. 2012;42:484-91.
5. Formiga F, Ferrer A, Chivite D, Alburquerque J, Olmedo C, Mora JM, et al. Predictors of cognitive decline in 85-year-old patients without cognitive impairment at baseline: 2-year follow-up of the Octabaix study. *Am J Alzheimers Dis Other Demen*. 2013;28:147-53.
6. Feinkohl I, Keller M, Robertson CM, Morling JR, Williamson RM, Nee LD, et al. Clinical and subclinical macrovascular disease as predictors of cognitive decline in older patients with type 2 Diabetes: The Edinburgh Type 2 Diabetes Study. *Diabetes Care*. 2013;36:2779-86.
7. Exalto LG, Whitmer RA, Kappelle LJ, Biessels GJ. An update on type 2 diabetes, vascular dementia and Alzheimer's disease. *Exp Gerontol*. 2012;47:858-64.
8. Luchsinger JA. Type 2 diabetes and cognitive impairment: linking mechanisms. *J Alzheimers Dis*. 2012;30 Suppl 2:S185-98.
9. Accardi G, Caruso C, Colonna-Romano G, Camarda C, Monastero R, Candore G. Can Alzheimer disease be a form of type 3 diabetes? *Rejuvenation Res*. 2012;15:217-21.
10. Launer LJ, Miller ME, Williamson JD, Lazar RM, Gerstein HC, Murray AM, et al. Effects of intensive glucose lowering on

- brain structure and function in people with type 2 diabetes (ACCORD MIND): a randomised open-label substudy. *Lancet Neurol.* 2011;10:969–77.
11. Kickstein E, Krauss S, Thornhill P, Rutschow D, Zeller R, Sharkey J, et al. Biguanide metformin acts on tau phosphorylation via mTOR/protein phosphatase 2 A (PP2A) signaling. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2010;107:21830–5.
 12. Chen Y, Zhou K, Wang R, Liu Y, Kwak YD, Ma T, et al. Antidiabetic drug metformin (GlucophageR) increases biogenesis of Alzheimer's amyloid peptides via up-regulating BACE1 transcription. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2009;106:3907–12.
 13. Imfeld P, Bodmer M, Jick SS, Meier CR. Metformin, other antidiabetic drugs, and risk of Alzheimer's disease: a population-based case-control study. *J Am Geriatr Soc.* 2012;60:916–21.
 14. Seaquist ER, Miller ME, Fonseca V, Ismail-Beigi F, Launer LJ, Punthakee Z, et al. Effect of thiazolidinediones and insulin on cognitive outcomes in ACCORD-MIND. *J Diabetes Complications.* 2013;27:485–91.
 15. Craft S, Baker LD, Montine TJ, Minoshima S, Watson GS, Claxton A, et al. Intranasal insulin therapy for Alzheimer disease and amnesic mild cognitive impairment: a pilot clinical trial. *Arch Neurol.* 2012;69:29–38.
 16. Novak V, Milberg W, Hao Y, Munshi M, Novak P, Galica A, et al. Enhancement of vasoreactivity and cognition by intranasal insulin in type 2 diabetes. *Diabetes Care.* 2014;37:751–9.
 17. Formiga F, Rodríguez Mañas L. Diabetes mellitus tipo 2 en el anciano, nueva evidencia para aplicar el conocimiento a la práctica clínica diaria. *Rev Esp Geriatr Gerontol.* 2013;48:53–4.