Artículo revisión

La relación entre la diabetes mellitus y la enfermedad de Parkinson. Aspectos fisiopatológicos

The relationship between Diabetes Mellitus and Parkinson's disease. Physiopathological aspects

Silvia García Viamonte[1] https://orcid.org/0009-0001-8919-4096
Luis Arturo Fonseca Fonseca[1] https://orcid.org/0000-0001-6904-5854
Yanier Núñez Figueredo[1]* https://orcid.org/0000-0001-5633-4518

[1]Centro de Investigación y Desarrollo de Medicamentos (CIDEM). Departamento de Neurofarmacología Experimental. La Habana, Cuba.

*Autor para la correspondencia: yanier.nunez@gmail.com

RESUMEN

Introducción: La enfermedad de Parkinson es un trastorno neurodegenerativo, que presenta una compleja fisiopatología, caracterizada por una degeneración de las neuronas dopaminérgicas en la *substantia nigra pars compacta*, con la presencia de una neuroglía reactiva y agregados fibrilares proteicos llamados cuerpos de Lewy, compuestos, principalmente, por alfa-sinucleína (*α*-sin). Por otro lado, la diabetes mellitus consiste en un trastorno metabólico crónico complejo, caracterizado por niveles elevados de glucosa en la sangre y de resistencia a la insulina. La diabetes mellitus, a lo largo de los años, se ha relacionado con un mayor riesgo de desarrollar la enfermedad de Parkinson con un fenotipo más agresivo.

Objetivo: Exponer los mecanismos que sustentan que la diabetes mellitus resulta un factor de riesgo para el desarrollo de la enfermedad de Parkinson.

Esta obra está bajo una licencia: https://creativecomons.org/licenses/by-nc/4.0/deed.es_ES

Métodos: Para la elaboración de esta revisión bibliográfica se utilizó literatura obtenida de PubMed, Google Scholar y Scopus.

Resultados: Estudios preclínicos, clínicos y epidemiológicos demostraron que el riesgo de padecer la enfermedad de Parkinson resulta mayor en individuos diabéticos, y así presentar un mayor deterioro motor y cognitivo. La evidencia acumulada arrojó que estas enfermedades comparten mecanismos fisiopatológicos comunes como el estrés oxidativo, la disfunción mitocondrial, las alteraciones en la neurotransmisión, las proteinopatías, y se destacó la relación con el polipéptido amiloide de los islotes con la *α*-sin, la neuroinflamación y la disfunción de la autofagia.

Conclusiones: La diabetes mellitus constituye un factor de riesgo para el desarrollo y/o progresión acelerada de enfermedades neurodegenerativas como la enfermedad de Parkinson. Por lo tanto, esta revisión intenta fortalecer la comprensión actual de los hallazgos que vinculan a ambas enfermedades.

Palabras clave: enfermedad de Parkinson; diabetes mellitus; mecanismos fisiopatológicos comunes; polipéptido amiloide de los islotes; alfa-sinucleína.

ABSTRACT

Introduction: Parkinson's disease is a neurodegenerative disorder presenting a complex pathophysiology characterized by degeneration of dopaminergic neurons in the substantia nigra pars compacta, presence of reactive neuroglia and fibrillar protein aggregates called Lewy bodies, mainly composed of alpha-synuclein (*α*-syn). On the other hand, diabetes mellitus is a complex chronic metabolic disorder characterized by elevated blood glucose levels and insulin resistance. Diabetes mellitus, over the years, has been associated with an increased risk of developing Parkinson's disease with a more aggressive phenotype.

Objective: To expose the mechanisms that support Diabetes mellitus as a risk factor for the development of Parkinson's disease.

Methods: Literature obtained from PubMed, Google Scholar and Scopus was used to prepare this literature review.

Esta obra está bajo una licencia: https://creativecomons.org/licenses/by-nc/4.0/deed.es_ES

Results: Preclinical, clinical and epidemiological studies showed that the risk of developing Parkinson's disease is higher in diabetic individuals, as well as presenting greater motor and cognitive impairment. Accumulated evidence showed that these diseases share common pathophysiological mechanisms such as oxidative stress, mitochondrial dysfunction, alterations in neurotransmission, proteinopathies, highlighting the relationship of islet amyloid polypeptide with α-syn, neuroinflammation and autophagy dysfunction.

Conclusions: Diabetes mellitus is a risk factor for the development and/or accelerated progression of neurodegenerative diseases such as Parkinson's disease. Therefore, this review attempts to strengthen the current understanding of the findings linking both diseases.

Keywords: Parkinson's disease, Diabetes Mellitus, common pathophysiological mechanisms, islet amyloid polypeptide, alpha-synuclein.

Introducción

La enfermedad de Parkinson (EP) es la segunda enfermedad neurodegenerativa con más relevancia, después de la enfermedad de Alzheimer (EA), y afecta a más de 6 millones de personas a nivel mundial. Su incidencia va en aumento y se prevé que el número de pacientes se duplique para 2040 en todo el mundo, debido al incremento de la esperanza de vida y el consecuente envejecimiento de la población. Su prevalencia resulta de aproximadamente 1 % en la población mayor de 60 años y varía según la etnicidad, l geografía, e incluso, el género, donde es más común en los hombres que en las mujeres.[1,2]

Sus principales rasgos patológicos incluyen:

- la muerte progresiva de las neuronas dopaminérgicas (neuronas DA) en la *substantia nigra pars compacta* (SNpc), lo que ocasiona una deficiencia de dopamina estriatal

Esta obra está bajo una licencia: https://creativecomons.org/licenses/by-nc/4.0/deed.es_ES

- la aparición de cuerpos de Lewy (CBs), compuestos por numerosas proteínas, pero, principalmente, por la proteína alpha sinucleína (α-sin), la cual es propensa a plegarse de forma incorrecta, volverse insoluble y formar α-agregados de amiloides tóxicos que dan lugar a inclusiones intracelulares, que generan daño neuronal[3,4,5]
- la neuroinflamación, producto de una activación de los astrocitos y la microglía, lo que induce a la liberación de mediadores inflamatorios y a la consecuente muerte neuronal.[6,7]

Además, en la enfermedad están presentes otros componentes, que contribuyen a la muerte de las neuronas DA como la disfunción mitocondrial (DMit), el estrés oxidativo (EO) y la alteración de las vías de degradación de proteínas, entre las que se incluyen la vía del proteosoma y de la autofagia.[1]

La sintomatología típica incluye alteraciones motoras como bradicinesia, temblor en reposo y rigidez. Además, existen otros síntomas no motores de gran relevancia que van desde síntomas psicológicos (depresión, psicosis, alucinaciones o ansiedad), síntomas gastrointestinales (estreñimiento) o cardiovasculares (variaciones en la presión o arritmias), además de alteraciones del sueño, pérdida del olfato, entre otras.[1]

La etiología de la EP sigue sin estar clara, pero se sabe que, tanto factores genéticos como ambientales, así como el envejecimiento constituyen un riesgo para desarrollar la enfermedad. Dentro de los factores ambientales, se destaca la exposición a pesticidas y metales pesados, y las condiciones metabólicas como la diabetes mellitus (DM).[8]

La DM resulta una enfermedad metabólica sistémica caracterizada por hiperglucemia crónica progresiva y causada por la desregulación de la insulina. La Organización Mundial de la Salud plantea que hay 422 millones de personas con diabetes y más del 80 % de las muertes ocasionadas por esta enfermedad se registran en países de ingresos bajos a medios.[8,9,10]

La DM se clasifica en diferentes tipos, la DM Tipo 1 (DMT1) consiste en el resultado de una deficiencia de insulina, debido a la pérdida autoinmune de las células β

(cc) BY-NC Esta obra está bajo una licencia: https://creativecomons.org/licenses/by-nc/4.0/deed.es_ES

pancreáticas (las células productoras de insulina); mientras que la DM Tipo 2 (DMT2) constituye alrededor del 95 % de todos los casos de DM y se caracteriza por la aparición de resistencia a la insulina, lo que da lugar a un nivel de glucosa en sangre crónicamente elevado, lesión continua de las células β y la consecuente pérdida de estas.[9,10]

La DM consiste en un trastorno multisistémico capaz de afectar a diferentes tejidos del organismo, así como de aumentar el riesgo de diversas complicaciones de salud como alteraciones cardiovasculares, ictus, nefropatías, ceguera e incluso neuropatías. Además, la DM se ha relacionado con enfermedades neurodegenerativas como la EP, la enfermedad de Huntington, la esclerosis lateral amiotrófica y la EA.[10]

Al seguir esta idea, varias investigaciones han encontrado una relación entre la DM y la EP, donde se destaca la posibilidad de que este trastorno metabólico sea un factor de riesgo para el desarrollo de la EP, así como de la progresión acelerada de sus síntomas. Esto resulta altamente preocupante ya que los trastornos metabólicos y neurodegenerativos han aumentado su incidencia en todo el mundo. Por lo tanto, el objetivo de esta revisión constituye exponer los mecanismos que sustentan que la diabetes mellitus resulta un factor de riesgo para el desarrollo de la enfermedad de Parkinson

Métodos

Al tener en cuenta el objetivo de esta revisión, se realizó una búsqueda de artículos en PubMed, Google Académico SciELO, Elsevier, Scopus y datos estadísticos de la Organización Mundial de la Salud, y se utilizó una combinación de los siguientes términos: “enfermedad de Parkinson” y “diabetes mellitus." Se buscaron artículos publicados hasta diciembre de 2025. Se consideraron para esta revisión los estudios epidemiológicos, experimentales y clínicos, así como artículos de revisión que relacionen a ambas enfermedades.

Esta obra está bajo una licencia: https://creativecomons.org/licenses/by-nc/4.0/deed.es_ES

Consideraciones éticas

El presente artículo de revisión fue aprobado por el consejo científico del Centro de investigación y desarrollo de medicamentos (CIDEM).

Desarrollo

Mecanismos que sustentan que la diabetes mellitus es un factor de riesgo para el desarrollo de la enfermedad de Parkinson

El primer reporte, que muestra que la diabetes podría estar asociada con la EP, data de 1960, cuando se observó que la diabetes acelera la progresión de los signos motores y cognitivos en pacientes con EP.[11] Desde esa fecha hasta la actualidad, se ha acumulado numerosas evidencias epidemiológicas que corroboran este hallazgo.[11] Entre estas evidencias se destacan los estudios que demostraron que la DM constituye un factor de riesgo asociado a una mayor incidencia de la EP. Otros estudios demostraron que la DM en pacientes parkinsonianos se asocia con una progresión acelerada de la enfermedad, un mayor déficit dopaminérgico con una consecuente mayor gravedad del deterioro motor, un mayor riesgo de demencia por EP y un aumento de la mortalidad.[8,10,11,12,13,14,15,16,17,18]

Polipéptido amiloide de los islotes y su relación con la α-sinucleína

La EP y la DMT2 son trastornos crónicos con depósito sistémico y del Sistema Nervioso Central (SNC) de una proteína mal plegada, la α-sin en la EP y el polipéptido amiloide de los islotes (IAPP, *del inglés islet amyloid polypeptide*) en la DMT2.[17,19,20,22,21]

La α-sin ha sido un foco de investigación en la EP desde que se descubrió como un componente proteico prominente de los CBs.[4] Como una proteína intrínsecamente desordenada, la estructura flexible de α-sin la deja vulnerable al plegamiento incorrecto y la agregación. Además, las modificaciones postraduccionales de la proteína, como la fosforilación, también se asocian con la EP. [4,19,20] Se sabe que

Esta obra está bajo una licencia: https://creativecomons.org/licenses/by-nc/4.0/deed.es_ES

las mutaciones y los polimorfismos del gen *α*-sin, SNCA, se han vinculado a formas familiares de EP de inicio temprano, lo indica que la expresión alterada de *α*-sin en las neuronas podría ser suficiente para promover la degeneración nigral. Pero, la EP familiar representa sólo del 5-10 % de los casos lo que sugiere que existe una interacción entre la genética y el medio ambiente.[22,23]

Se ha documentado la presencia de la *α*-sin en el sistema nervioso entérico en etapas previas a cualquier cambio patológico en el cerebro y una propagación de agregados de *α*-sin desde el eje intestino-cerebro, por lo que se ha propuesto que la patología de la EP pudiera comenzar en la periferia y transmitirse al cerebro a través del nervio vago.[19] En apoyo a la transmisión del nervio vago de la *α*-sin, se ha demostrado que la vagotomía reduce el riesgo de desarrollar EP. En este sentido Heiko Braak, en 2003, formuló una hipótesis que pudiera explicar el origen de la EP.[3] Hipotéticamente, un patógeno, una toxina ambiental u otro agente pueden provocar inflamación local y EO en el sistema gastrointestinal, lo que daría lugar al depósito de *α*-sin tóxica que, posteriormente, se disemina al SNC, a través del nervio vago, que provoca la muerte de las neuronas DA.[3,24] Esta hipótesis ha sido apoyada por numerosos investigadores, los cuales han puesto de relieve vínculos entre la patogénesis de esta enfermedad y los mecanismos que subyacen al desarrollo de la DM.[21] Esto se sustenta, inicialmente, con el hallazgo de inclusiones de *α*-sin en las células de *β* pancreática de pacientes diabéticos.[19] Además, se ha observado una co-localización de la *α*-sin y el IAPP, tanto en las células *β* pancreáticas como en el cerebro (SNpc, corteza y *locus coeruleus*) de primates no humanos, roedores y humanos.[5,6,21,22,25,26]

El IAPP es una proteína altamente amiloidogénica y en los humanos resulta sintetizada, almacenada y co-secretada con la insulina en las células *β* pancreáticas.[19] En la DMT2, la secreción excesiva de insulina, causada por la resistencia a la insulina en tejidos periféricos hace que el IAPP también se encuentre en altas concentraciones locales, y provoca la formación de depósitos amiloides en los islotes pancreáticos.[21] Estos agregados generan EO, deterioro de la autofagia, activación del inflamosoma y piroptosis.[19,21]

(cc) BY-NC Esta obra está bajo una licencia: https://creativecomons.org/licenses/by-nc/4.0/deed.es_ES

Esta interesante relación entre ambas enfermedades, DMT2 y EP, desde el punto de vista de las proteinopatías, ha sido documentada en numerosos estudios, tanto en modelos animales (primates no humanos y roedores) como en humanos, en donde se ha observado una co-localización parcial entre la α-sin y el IAPP en varias zonas anatómicas, al incluir los CBs.[6,19]

Además, se ha evidenciado que los niveles de α-sin aumentan en las células β pancreáticas y la sangre asociada a la DMT2, y se ha demostrado que el IAPP interactúa con la α-sin al promover la agregación de α-sin, y forma fibrillas tóxicas con morfología y propiedades biológicas distintas en comparación con las fibrillas de α-sin puras. Por lo que estos resultados sugieren que la IAPP podría actuar como un desencadenante crucial para la agregación de α-sin y la aparición de EP, especialmente, en aquellos que tienen DMT2.[5, 6,13,25,26]

Metilglioxal. Papel del fenómeno de glicación

La hiperglucemia consiste en un sello distintivo de la DMT2 y es responsable de la mayor parte de las complicaciones asociadas.[5] Las neuronas resultan, particularmente, sensibles a los altos niveles de glucosa y de la hiperglucemia lo que conduce a una variedad de efectos neurotóxicos directos como el aumento de la acumulación y la fosforilación de la α-sin en el sistema nigroestriatal, a una disminución significativa de las neuronas dopaminérgicas (DA) y a la deficiencia en el rendimiento motor, así como una neuroinflamación severa que agrava la progresión de la EP.[26,27]

Además de sus efectos directos, los niveles más altos de glucosa también conducen a una acumulación perjudicial de azúcares reductores, que se forman, inevitablemente, como subproductos de procesos metabólicos esenciales como la glucólisis.[20] Dentro de estos subproductos se destaca el metilglioxal (MGO), que se forma, principalmente, a partir del gliceraldehído-3-fosfato y del dihidroxiacetona fosfato.[20,28,29] En individuos diabéticos, este desempeña un papel fundamental en la disfunción del endotelio, que resulta en la resistencia a la insulina, la hipertensión y la nefropatía.[29] Los niveles elevados de MGO modifican

(cc) BY-NC Esta obra está bajo una licencia: https://creativecomons.org/licenses/by-nc/4.0/deed.es_ES

químicamente los nucleótidos (alteran el ADN, al interactuar con la desoxiguanosina), los lípidos y los aminoácidos en proteínas, mediante la formación de productos finales de glicación avanzada (AGEs, del inglés *advanced glycation end products*).[20,26,27] La unión de los AGEs a su receptor aumenta el estrés oxidativo y la sobreexpresión del propio receptor, al perpetuar un ciclo que contribuye a la neuro inflamación, a través de la regulación del alza del factor nuclear potenciador de la cadena ligera kappa (NF-κB). La activación del NF-κB promueve entonces la expresión de citoquinas proinflamatorias, lo que resulta en una activación prolongada y de mecanismos de señalización que dañan a las células B activadas y promueven una inflamación sostenida y la muerte neuronal.[30]

La evidencia acumulada sugiere que la glicación proporciona un vínculo molecular entre la EP y la DMT2.[29] Varios investigadores descubrieron que la glicación modula la acumulación, la oligomerización, la agregación y la toxicidad, *in vitro* e *in vivo* de la α-sin. Conjuntamente, se ha observado que la presencia de α-sin glicada y de los niveles elevados de AGEs en los CBs en el cerebro de los pacientes con EP se ha relacionado con un deterioro cognitivo acelerado.[26,28,29,30,31,32,33,34] Además, los pacientes con EP resultan más susceptibles a los efectos perjudiciales de la glicación, debido a los niveles reducidos del glutatión y a la disminución de la enzima glioxalasa asociada a la edad, las que constituyen el catabolismo primario del MGO. Esto conduce a un incremento de los AGEs, lo que finalmente provoca EO y la pérdida de neuronas dopaminérgicas.[5,20]

Otra conexión entre el proceso de glicación y la EP se deriva en la reacción del MGO con la dopamina para producir la neurotoxina 1-acetil-6,7-dihidroxi-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinoleína (ADTIQ), que promueve la apoptosis de las neuronas dopaminérgicas. Este metabolito está presente en el tejido cerebral humano, incluso en la SNpc y, curiosamente, su estructura asemeja a la neurotoxina 1-metil-4-fenil,6-tetrahidropiridina (MPTP). Por lo tanto, el aumento de la formación de ADTIQ podría explicar el aumento de la degeneración dopaminérgica.[31]

(cc) BY-NC Esta obra está bajo una licencia: https://creativecomons.org/licenses/by-nc/4.0/deed.es_ES

Estrés oxidativo

En los desórdenes metabólicos y neurológicos, el EO resulta un tema importante. Se refiere a un desequilibrio entre la capacidad de los mecanismos de defensa naturales del organismo para contrarrestar o reparar el daño resultante y la generación de especies reactivas de oxígeno (EROs). La producción crónica de EROs puede ser perjudicial para las células, ya que daña componentes celulares clave como las proteínas, los lípidos y el ADN.[32,33]

Las EROs desempeñan un papel central en las interacciones que implican inflamación y control metabólico. En la DMT2, la hiperglucemia desencadena la formación de radicales libres y altera los sistemas endógenos de defensa antioxidante, a través de diversos mecanismos. Esta producción excesiva de estas, puede contribuir a la resistencia a la insulina y al deterioro de la secreción de insulina, y crear un ciclo de disfunción metabólica. Por otro lado, debido a su elevada tasa metabólica y al consumo de oxígeno, el cerebro consiste en un órgano, especialmente, vulnerable al EO.[32,33]

Específicamente, en las neuronas DA, el EO genera:

- disminución de la capacidad neuronal de mantener la dopamina almacenada dentro de las vesículas sinápticas
- oxidación de la dopamina en quinona y semiquinona tóxicas
- atenúa la actividad de la glucocerebrosidasa

Ambos cambios aumentan aún más los niveles de EROs. Además, el aumento del EO promueve la oxidación de la α-sin, su agregación y la propagación en forma de priones en el cerebro.[34]

Disfunción mitocondrial

La disfunción mitocondrial (Dmit), se ha descrito ampliamente en numerosas enfermedades humanas. Cuando las mitocondrias presentan disfunción, la producción de energía suele disminuir; mientras que la generación de ERO y la

(cc) BY-NC Esta obra está bajo una licencia: https://creativecomons.org/licenses/by-nc/4.0/deed.es_ES

apoptosis aumentan, en un ciclo deletéreo.[13,29] Las ERO se producen cerca del ADN mitocondrial (ADNmt) lo que aumenta la probabilidad de mutaciones y una mayor DMit, especialmente, al considerar que el ADNmt carece de mecanismos para reparar adecuadamente las mutaciones.[29,34]

La DMit puede ocurrir en caso de la DM, debido a la resistencia a la insulina (RI). Un estudio reciente explicó que la RI podría desencadenar una Dmit, al disminuir la expresión del receptor gamma activado por el proliferador de peroxisomas coactivador uno alfa, que desempeña un papel esencial en la función y formación mitocondrial.[21] Asimismo, el envejecimiento en sí desempeña un papel clave en este aspecto, ya que es uno de los factores de riesgo para el desarrollo de la EP y la DM y este está asociado con un daño acumulado en el ADNmt, la reducción de la eficiencia de la cadena de transporte de electrones y el debilitamiento de las defensas antioxidantes, lo que hace que el sistema nervioso envejezca, particularmente, vulnerable al estrés metabólico.[35]

La actividad cerebral depende críticamente del elevado soporte energético, que proporcionan las mitocondrias, por lo que una red mitocondrial disfuncional, como consecuencia de la RI, puede desencadenar y/o acelerar el declive neuronal en la EP. Numerosos estudios han demostrado este hecho, por ejemplo, se evidenciaron alteraciones bioenergéticas, generación desequilibrada de ERO y daño al ADNmt, así como la activación de mediadores proinflamatorios en ratones en los que la RI se desencadenó por una dieta alta en grasas y glucosa.[36] Por otro lado, en un modelo *in vitro* con células ganglionares de la retina, se relacionó la hiperglucemia con la generación desequilibrada de ERO y un mayor daño al ADNmt, así como con la activación de mediadores proinflamatorios y marcadores neurodegenerativos.[37]

Discusión

Sanz y otros[38] al utilizar un modelo de la EP *en Drosophila melanogaster* por exposición a rotenona e inactivación del gen DJ-1*β*, el ortólogo del DJ-1 humano,

(cc) BY-NC Esta obra está bajo una licencia: https://creativecomons.org/licenses/by-nc/4.0/deed.es_ES

cuya mutación causa la EP autosómica recesiva de aparición temprana; y otro de DMT2, al alimentar a las moscas con una dieta alta en glucógenos y carbohidratos solubles, observaron, que ambos modelos, el de las moscas exhibió fenotipos comunes como alteraciones en los niveles de carbohidratos, disfunción en las vías metabólicas, relacionadas con la producción de energía y el aumento de los niveles de ERO; al destacar que el modelo de la DMT2 desarrolló síntomas relacionados con la EP, y lo por tanto, la hiperglucemia podría ser una de las causas que desencadenen la neurodegeneración de las neuronas DA en la DMT2.

Lo anterior fue respaldado por otro estudio realizado en ratones MitoPark (inactivación del factor de transcripción mitocondrial A en las neuronas DA, que conduce a una falla de la cadena respiratoria), alimentados con una dieta alta en grasas, en el que se observaron que en el contexto de RI, la función mitocondrial deteriorada, se asocia con un aumento en la producción de ERO que, a su vez, catalizó la fosforilación de *α*-sin en su residuo Ser129, consecuentemente, al activar y aumentar la acumulación mitocondrial y nuclear de *α*-sin. Esto sugiere la existencia de un círculo vicioso de DMit en la EP, asociado a la RI.[25]

El estudio del estado de las neuronas dopaminérgicas en modelos de DMT2 y EP también se ha abordado, por ejemplo, *Su* y otros,[39] al emplear ratones diabéticos, tratados con MPTP, un inhibidor del complejo I mitocondrial en las neuronas DA, mostraron que las neuronas DA, fueron más susceptibles al daño hiperglucémico, al presenciar una mayor pérdida de neuronas positivas para tirosina hidroxilasa (TH) en la SNpc de los ratones que modelaban DMT2, lo que intensificó la bradicinesia, inducida por MPTP. Los autores también demostraron que la hiperglucemia inhibió significativamente la mitofagia en el mesencéfalo de ratones diabéticos, lo que contribuyó aún más a la DMit, y conectaron todos estos procesos. ,

Igualmente, en los mesencéfalos de ratones en los que se modeló la DMT1, mediante tratamiento con estreptozotocina (STZ), un agente alquilante, que destruye un alto porcentaje de las células beta endógenas y, por lo tanto, hubo poca producción endógena de insulina, lo que condujo a la hiperglucemia, *Parikh* y

Esta obra está bajo una licencia: https://creativecomons.org/licenses/by-nc/4.0/deed.es_ES

otros,[40] mostraron una regulación positiva de la proteína interactuante con tiorredoxina (proteína involucrada en la regulación de la captación celular de glucosa) y que desempeña un papel en el equilibrio redox celular, un aumento de la generación de ERO y en la inhibición de la autofagia, así como una mayor pérdida de neuronas dopaminérgicas.

Por último, alutilizar ratas y modelos farmacológicos de DMT1 (STZ) y EP (MPTP), *Elbassuoni* y otros,[41] expusieron los efectos nocivos de la DMT1, preexistente en la gravedad de la EP, lo que fue evidente por una cantidad significativamente disminuida de neuronas dopaminérgicas estriatales en los cerebros de los animales EP-DMT1 en comparación con los cerebros con solo EP.

Otros tipos de estudios se han centrado en la reposición de fármacos, empleados, en un principio, para tratar la diabetes y que ahora se ha demostrado su potencial neuroprotector. Un ejemplo lo constituye la investigación realizada por *Iravanpour* y otros,[42] los cuales estudiaron los efectos del tratamiento con dosis bajas de insulina intranasal, durante 14 días, en ratas inyectadas con 6-hidroxidopamina (otra herramienta farmacológica para modelar la EP en animales, ya que produce una destrucción selectiva de neuronas catecolaminérgicas). Específicamente, abordaron la fisiología mitocondrial y la muerte celular dopaminérgica, así como el rendimiento motor en los animales. Sus resultados expusieron que el tratamiento con insulina intranasal, no solo redujo la disfunción motora y la muerte celular dopaminérgica, sino que también mejoró la función mitocondrial, y promovió la biogénesis y la fisión mitocondrial.

En el mismo manuscrito, los autores abordaron el papel del péptido similar al glucagón 1 en sus modelos y demostraron que los efectos positivos de este péptido en las neuronas estriatales podrían ejercerse, a través de sus propiedades antioxidantes y, por lo tanto, sus efectos positivos contra el estrés oxidativo, en lugar de su efecto hipoglucémico directo.[42]

Otro potencial fármaco neuroprotector lo constituye la metformina, un hipoglucemiante oral, comúnmente, utilizado en el tratamiento de la DMT2. La metformina estimula la proteína quinasa activada por AMP (AMPK), y modula así

Esta obra está bajo una licencia: https://creativecomons.org/licenses/by-nc/4.0/deed.es_ES

el metabolismo energético celular, incluida la fisiología mitocondrial.[43] Al manejar a ratones tratados con MPTP y probenecid (un agente uricosúrico conocido por incrementar la concentración de MPTP en el cerebro murino al reducir el aclaramiento renal del fármaco), *Lu* y otros,[44] demostraron que la administración oral de metformina protege a las neuronas DA en la SNpc, como consecuencia de la mejora de la autofagia, mediada por AMPK y la eliminación de ERO. En consecuencia, la metformina mejoró considerablemente el daño motor y reprimió la inflamación inducida por sobreactivación microglial, inducida por MPTP.

Por otro lado, *Catalán-García* y otros, [45] al utilizar células SH-SY5Y inactivadas para DJ-1, demostraron que el tratamiento con metformina aumenta la viabilidad celular. En el este estudio, al emplear el modelo de DMT2 en Drosophila, los autores señalaron que la metformina disminuía el estrés oxidativo y suprimía la actividad locomotora deteriorada.

Neuroinflamación

Estudios recientes sugieren que la inflamación resulta un factor importante, asociado al desarrollo de afecciones patológicas como la EP. Se ha demostrado que un aumento de la intensidad de la inflamación crónica se correlaciona con una progresión de los síntomas motores y no motores de la enfermedad.[46,47]

En modelos animales genéticos e inducidos por toxinas y en cerebros *post-mortem* de pacientes con EP, se ha evidenciado la existencia de microglía y astroglía activada, así como niveles elevados de citocinas proinflamatorias como factor de necrosis tumoral α (TNF- α), interleucina 1β (IL-1β) e interleucina 6 (IL-6), particularmente en el cuerpo estriado, lo que conduce a la muerte neuronal.[13,48] Al mismo tiempo, numerosos estudios han probado que las células microgliales, se convierten en promotoras o contribuyentes de la patología α-sin, ya que los astrocitos absorben la proteína y la transfieren a otras células. Por tanto, la progresión de la EP está estrechamente relacionada con la regulación dinámica de microglía.[46]

Esta obra está bajo una licencia: https://creativecomons.org/licenses/by-nc/4.0/deed.es_ES

En la búsqueda del origen de la neuroinflamación en la EP, se ha propuesto a la hiperglucemia como causante, y al vincularla, de esta manera a la DM y la EP, pero ¿cómo causa la hiperglucemia la neuroinflamación?

Varios estudios, tanto en roedores como en humanos, han establecido que la DM se caracteriza por un estado de inflamación crónica.[26] Los niveles elevados de glucosa en sangre y la RI pueden inducir EO, DMit y, consecuentemente, una inflamación periférica, mediante la activación de las cascadas del NF-κB y de las proteínas cinasas activadas por mitógenos (PKC, JNK y p38).

Sin embargo, cuando se mantiene un nivel elevado de glucosa, durante tiempo prolongado, el aumento del EO y de citocinas inflamatorias, pueden interrumpir la integridad de la barrera hematoencefálica (BHE), lo que conduce a la difusión de factores proinflamatorios periféricos al cerebro (IL-1β, IL-6, y TNF-α) y quimiocinas (CCL3, CCL2 y CXCL3), la microglía se activa, y se produce la neuroinflamación, lo que podrían contribuir a la aparición de la EP.[5,13,21,28,47,48,49]

Específicamente, en la SNpc de ratones transgénicos que sobreexpresan α-sin y son alimentados con una dieta alta en grasas, se ha descubierto que la hiperglucemia puede aumentar el número de microglías activadas, elevar los niveles de TNF-α e IL-6 y dañar así las neuronas DA.[27]

En otro estudio en ratones con DMT2 (ratones db/db deficientes en el receptor de leptina) y EP (inducida con MPTP), se demostró que la inflamación metabólica exacerba la vulnerabilidad de las neuronas DA, en respuesta a la neurotoxicidad con MPTP.[50]

En este modelo se observó una neuroinflamación como consecuencia del estrés del retículo endoplasmático y el aumento del nivel de los oligómeros tóxicos de α-sin, tanto en el páncreas como en el mesencéfalo de los ratones. También, en un estudio con ratones con DMT1 (inducida con STZ) y EP (línea transgénica BAC-α-sin-GFP), se evidenció una severa neuroinflamación, un aumento de la fosforilación y una acumulación de α-sin en la nigra, así como un severo daño motor.[27]

Esta obra está bajo una licencia: https://creativecomons.org/licenses/by-nc/4.0/deed.es_ES

Alteraciones en la neurotransmisión

La hiperglucemia observada en pacientes con DM, también contribuye a las patologías de EP, a través de la inhibición de la síntesis, la liberación y la recaptación de dopamina en la SNpc, lo que desencadena alteraciones en los procesos de neurotransmisión.[18,47] Por otro lado, algunos estudios experimentales han demostrado que la RI podría afectar la síntesis y el aclaramiento de dopamina, a través de la desregulación de la expresión de la TH y el transportador de dopamina.[27,48,49]

Conjuntamente, debido a que el aumento de los niveles de MGO, se promueve la oligomerización y la agregación de la α-sin, que esta interrumpe la neurotransmisión normal y contribuye a la pérdida de las neuronas DA, lo que conduce aún más a la disminución de los niveles de dopamina.[5,47]

Se ha observado, también, que el MGO modifica y. por tanto. afecta la correcta funcionalidad de varias proteínas que pertenecen a la vía glutamatérgica (la glutaminasa, el transportador vesicular de glutamato 1 y el transportador de aminoácidos excitatorios astrocíticos 1), lo que puede reflejar un posible aumento de la señalización glutamatérgica. Estos hallazgos en modelos animales apoyan aún más la hipótesis de que el MGO puede provocar hiperactividad glutamatérgica, y causar un fenómeno excitotóxico, que puede desencadenar una neuropatía generalizada.[20,47]

Desregulación de la autofagia

Tanto la DMT2 como la EP están asociadas con la acumulación de proteínas mal plegadas, donde la autofagia contribuye a la degradación de estas proteínas dañinas. En particular, la autofagia se ve interrumpida en ambas enfermedades y conduce a una agregación abrumadora de IAPP y α-sin, respectivamente.[13,17] Específicamente, la RI y la hiperglucemia conducen a una reducción de la actividad del sistema ubiquitina-proteasoma y de la autofagia, lo que proporciona un mecanismo adicional, por el cual, la DM puede conducir a un aumento de los niveles de péptidos mal plegados y agregantes.[29]

(cc) BY-NC Esta obra está bajo una licencia: https://creativecomons.org/licenses/by-nc/4.0/deed.es_ES

Por otro lado, se ha evidenciado que los elevados niveles de MGO modifican varias proteínas asociadas al proteasoma y la autofagia (Psmc2/3, Usp35, Ube3d, Usp17l2, Atg2b), y afectan los sistemas de control de calidad de las proteínas. En particular, estas proteínas son actores vitales en los mecanismos de limpieza de proteínas que están altamente comprometidos en la EP.[20]

Conclusiones

En la actualidad, la DM se ha convertido en una de las enfermedades más comunes que afectan a la salud pública en todo el mundo y la tasa de incidencia aumenta rápidamente en la sociedad moderna. Esta suele ir acompañada de una serie de complicaciones, entre ellas alteraciones neuropatológicas. Estudios preclínicos, clínicos y epidemiológicos han demostrado que el riesgo de padecer la EP resulta mayor en los pacientes diabéticos, así como presentar un mayor deterioro motor y cognitivo. Lo anterior se debe a que hiperglucemia y la resistencia a la insulina conducen a la disfunción de una variedad de procesos esenciales para mantener la supervivencia neuronal, incluida la autofagia, la inflamación, el estrés oxidativo, la disfunción mitocondrial, la agregación, y la acumulación de la α-sin y la alteración de la neurotransmisión; todos los cuales se irrumpen en la EP y, por lo tanto, pueden ser exacerbados/desencadenados por la DM comórbida.

Referencias bibliográficas

1. Jankovic J, Tan E. Parkinson's Disease: Etiopathogenesis and Treatment. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 2020;91(8):795-808. DOI: https://doi.org/10.1136/jnnp-2019-322338

2. Gillies G, Pienaar I, Vohra S, Qamhawi Z. Sex Differences in Parkinson's Disease. Front Neuroendocrinol. 2014;35(3):370-84. DOI https://doi.org/10.1016/j.yfrne.2014.02.002

Esta obra está bajo una licencia: https://creativecomons.org/licenses/by-nc/4.0/deed.es_ES

3. Braak H, Del Tredici K, Rub U, de Vos R, Jansen E, Braak E. Staging of Brain Pathology Related to Sporadic Parkinson's Disease. Neurobiol Aging. 2003;24(2):197-211. DOI: https://doi.org/10.1016/s0197-4580(02)00065-9

4. Spillantini M, Crowther R, Jakes R, Hasegawa M, Goedert M. Alpha-Synuclein in Filamentous Inclusions of Lewy Bodies from Parkinson's Disease and Dementia with Lewy Bodies. Proc Natl Acad Sci U S A. 1998;95(11):6469-73. DOI: https://doi.org/10.1073/pnas.95.11.6469

5. Ribaric S. The Contribution of Type 2 Diabetes to Parkinson's Disease Aetiology. Int J Mol Sci. 2024;25(8). DOI: https://doi.org/10.3390/ijms25084358

6. Horvath I, Wittung-Stafshede P. Cross-Talk Between Amyloidogenic Proteins in Type-2 Diabetes and Parkinson's Disease. Proc Natl Acad Sci U S A. 2016;113(44):12473-7. DOI: https://doi.org/10.1073/pnas.1610371113

7. Xu K, Li Y, Zhou Y, Zhang Y, Shi Y, Zhang C, *et al*. Neuroinflammation in Parkinson's Disease: Focus on the Relationship between Mirnas and Microglia. Front Cell Neurosci. 2024;18:1429977. DOI: https://doi.org/10.3389/fncel.2024.1429977

8. Zhong Q, Wang S. Association between Diabetes Mellitus, Prediabetes and Risk, Disease Progression of Parkinson's Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis. Front Aging Neurosci. 2023;15:1109914. DOI: https://doi.org/10.3389/fnagi.2023.1109914

9. Macho A, Martínez J, Sánchez-Muñiz F. Autophagy, a Relevant Process for Metabolic Health and Type-2 Diabetes. Nutr Hosp. 2023;40(2):457-64. DOI: https://doi.org/10.20960/nh.04555

10. Sanz F, Martínez-Carrión G, Solana-Manrique C, Paricio N. Evaluation of Type 1 Diabetes Mellitus as a Risk Factor of Parkinson's Disease in a Drosophila Model. J Exp Zool A Ecol Integr Physiol. 2023;339(8):697-705. DOI: https://doi.org/10.1002/jez.2726

11. Vicente H, Szego E, Oliveira L, Breda C, Darendelioglu E, de Oliveira R, *et al*. Glycation Potentiates Alpha-Synuclein-Associated Neurodegeneration in

Esta obra está bajo una licencia: https://creativecomons.org/licenses/by-nc/4.0/deed.es_ES

Synucleinopathies. Brain. 2017;140(5):1399-419. DOI: https://doi.org/10.1093/brain/awx056

12. Aune D, Schlesinger S, Mahamat-Saleh Y, Zheng B, Udeh-Momoh C, Middleton L. Diabetes Mellitus, Prediabetes and the Risk of Parkinson's Disease: A Systematic Review And Meta-Analysis of 15 Cohort Studies with 29.9 Million Participants and 86,345 Cases. Eur J Epidemiol. 2023;38(6):591-604. DOI: https://doi.org/10.1007/s10654-023-00970-0

13. Cheong J, de Pablo-Fernández E, Foltynie T, Noyce A. The Association between Type 2 Diabetes Mellitus and Parkinson's Disease. J Parkinsons Dis. 2020;10(3):775-89. DOI: https://doi.org/10.3233/JPD-191900

14. Labandeira C, Fraga-Bau A, Arias D, Álvarez-Rodríguez E, Vicente-Alba P, Lago-Garma J, *et al.* Parkinson's Disease and Diabetes Mellitus: Common Mechanisms and Treatment Repurposing. Neural Regen Res. 2022;17(8):1652-8. DOI: https://doi.org/10.4103/1673-5374.332122

15. Pezzoli G, Cereda E, Amami P, Colosimo S, Barichella M, Sacilotto G, *et al*. Onset And Mortality of Parkinson's Disease in Relation to Type II Diabetes. J Neurol. 2023;270(3):1564-72. DOI: https://doi.org/10.1007/s00415-022-11496-y

16. Pagano G, Polychronis S, Wilson H, Giordano B, Ferrara N, Niccolini F, *et al*. Diabetes Mellitus and Parkinson Disease. Neurology. 2018;90(19):e1654-e62. DOI: https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000005475

17. Wang Y, Bergstrom J, Ingelsson M, Westermark G. Studies on Alpha-Synuclein and Islet Amyloid Polypeptide Interaction. Front Mol Biosci. 2023;10:1080112. DOI: https://doi.org/10.3389/fmolb.2023.1080112

18. Pérez-Taboada I, Alberquilla S, Martín E, Anand R, Vietti-Michelina S, Tebeka N, *et al*. Diabetes Causes Dysfunctional Dopamine Neurotransmission Favoring Nigrostriatal Degeneration in Mice. Mov Disord. 2020;35(9):1636-48.DOI: https://doi.org/10.1002/mds.28124

19. Martínez-Valbuena I, Amat-Villegas I, Valenti-Azcarate R, Carmona-Abellan M, Marcilla I, Tunon M, *et al*. Interaction of Amyloidogenic Proteins in Pancreatic Beta

Esta obra está bajo una licencia: https://creativecomons.org/licenses/by-nc/4.0/deed.es_ES

Cells From Subjects with Synucleinopathies. Acta Neuropathol. 2018;135(6):877-86.DOI: https://doi.org/10.1007/s00401-018-1832-0

20. Chegao A, Guarda M, Alexandre B, Shvachiy L, Temido-Ferreira M, Marques-Morgado I, *et al*. Glycation Modulates Glutamatergic Signaling and Exacerbates Parkinson's Disease-Like Phenotypes. NPJ Parkinsons Dis. 2022;8(1):51. DOI: https://doi.org/10.1038/s41531-022-00314-x

21. Hassan A, Sharma R, Mishra R, Gautam J, Alaref A, Jahan N. Diabetes Mellitus and Parkinson's Disease: Shared Pathophysiological Links and Possible Therapeutic Implications. Cureus. 2020;12(8):e9853. DOI: https://doi.org/10.7759/cureus.9853

22. Meng L, Li Y, Liu C, Zhang G, Chen J, Xiong M, *et al*. Islet Amyloid Polypeptide Triggers Alpha-Synuclein Pathology in Parkinson's Disease. Prog Neurobiol. 2023;226:102462. DOI: https://doi.org/10.1016/j.pneurobio.2023.102462

23. Dehay B, Fernagut P. Alpha-Synuclein-Based Models of Parkinson's Disease. Rev Neurol (Paris). 2016;172(6-7):371-8. DOI: https://doi.org/10.1016/j.neurol.2016.04.003

24. Athauda D, Evans J, Wernick A, Virdi G, Choi M, Lawton M, *et al*. The Impact of Type 2 Diabetes in Parkinson's Disease. Mov Disord. 2022;37(8):1612-23 DOI: https://doi.org/10.1002/mds.29122

25. Hong C, Chen K, Wang W, Chiu J, Wu D, Chao T, *et al*. Insulin Resistance Promotes Parkinson's Disease Through Aberrant Expression of Alpha-Synuclein, Mitochondrial Dysfunction, and Deregulation of the Polo-Like Kinase 2 Signaling. Cells. 2020;9(3). DOI: https://doi.org/10.3390/cells9030740

26. Farzadfard A, Konig A, Petersen S, Nielsen J, Vasili E, Dominguez-Meijide A, *et al.* Glycation Modulates Alpha-Synuclein Fibrillization Kinetics: A Sweet Spot for Inhibition. J Biol Chem. 2022;298(5):101848. DOI: https://doi.org/10.1016/j.jbc.2022.101848

27.Lv Y, Yuan L, Sun Y, Dou H, Su J, Hou Z, *et al*. Long-Term Hyperglycemia Aggravates Alpha-Synuclein Aggregation and Dopaminergic Neuronal Loss in a

Esta obra está bajo una licencia: https://creativecomons.org/licenses/by-nc/4.0/deed.es_ES

Parkinson's Disease Mouse Model. Transl Neurodegener. 2022;11(1):14. DOI: https://doi.org/10.1186/s40035-022-00288-z

28. Sabari S, Balasubramani K, Iyer M, Sureshbabu H, Venkatesan D, Gopalakrishnan A, *et al*. Type 2 Diabetes (T2DM) and Parkinson's Disease (PD): a Mechanistic Approach. Mol Neurobiol. 2023;60(8):4547-73. DOI: https://doi.org/10.1007/s12035-023-03359-y

29. Konig A, Outeiro T. Diabetes and Parkinson's Disease: Understanding Shared Molecular Mechanisms. J Parkinsons Dis. 2024;14(5):917-24. DOI: https://doi.org/10.3233/JPD-230104

30. Rowan S, Bejarano E, Taylor A. Mechanistic Targeting of Advanced Glycation End-Products in Age-Related Diseases. Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis. 2018;1864(12):3631- . DOI: https://doi.org/10.1016/j.bbadis.2018.08.036

31. Xie B, Lin F, Ullah K, Peng L, Ding W, Dai R, *et al.* A Newly Discovered Neurotoxin ADTIQ Associated with Hyperglycemia and Parkinson's Disease. Biochem Biophys Res Commun. 2015;459(3):361-6. DOI: https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2015.02.069

32. Dash U, Bhol N, Swain S, Samal R, Nayak P, Raina V, *et al*. Oxidative Stress and Inflammation in the Pathogenesis of Neurological Disorders: Mechanisms and Implications. Acta Pharm Sin B. 2025;15(1):15-34. DOI: Yang https://doi.org/10.1016/j.apsb.2024.10.004

34.Baduini I, Castro J, Kavehmoghaddam S, Kilic F, Nadeem S, Nizama J, *et al*. Type 2 Diabetes Mellitus and Neurodegenerative Disorders: The Mitochondrial Connection. Pharmacol Res. 2024;209:107439. DOI: https://doi.org/10.1016/j.phrs.2024.107439

35.Yang H. Mitochondrial Dysfunction in Neurodegenerative Diseases. Cells. 2025;14(4). DOI: https://doi.org/10.3390/cells14040276

36. Bonnard C, Durand A, Peyrol S, Chanseaume E, Chauvin M, Morio B, *et al*. Mitochondrial Dysfunction Results from Oxidative Stress in the Skeletal Muscle of Diet-Induced Insulin-Resistant Mice. J Clin Invest. 2008;118(2):789-800.DOI: https://doi.org/10.1172/JCI32601

Esta obra está bajo una licencia: https://creativecomons.org/licenses/by-nc/4.0/deed.es_ES

37. Pal S, Rao G, Pal A. High Glucose-Induced ROS Accumulation is a Critical Regulator Of ERK1/2-Akt-Tuberin-Mtor Signalling In RGC-5 Cells. Life Sci. 2020;256:117914. DOI: https://doi.org/10.1016/j.lfs.2020.117914

38. Sanz F, Solana-Manrique C, Lilao-Garzon J, Brito- Y, Muñoz-Descalzo S, Paricio N. Exploring the Link Between Parkinson's Disease and Type 2 Diabetes Mellitus In Casillas Drosophila. FASEB J. 2022;36(8):e22432. DOI: https://doi.org/10.1096/fj.202200286R

39. Su C, Shen Z, Cui R, Huang Y, Xu D, Zhao F, *et al*. Thioredoxin-Interacting Protein (TXNIP) Regulates Parkin/PINK1-Mediated Mitophagy in Dopaminergic Neurons Under High-Glucose Conditions: Implications For Molecular Links Between Parkinson's Disease and Diabetes. Neurosci Bull. 2020;36(4):346-58. DOI: https://doi.org/10.1007/s12264-019-00459-5

40. Parikh H, Carlsson E, Chutkow W, Johansson L, Storgaard H, Poulsen P, *et al*. TXNIP Regulates Peripheral Glucose Metabolism In Humans. PLoS Med. 2007;4(5):e158. DOI: https://doi.org/10.1371/journal.pmed.0040158

41. Elbassuoni E, Ahmed R. Mechanism of the Neuroprotective Effect of GLP-1 in a Rat Model of Parkinson's with Pre-Existing Diabetes. Neurochem Int. 2019;131:104583. DOI: https://doi.org/10.1016/j.neuint.2019.104583

42. Iravanpour F, Dargahi L, Rezaei M, Haghani M, Heidari R, Valian N, *et al*. Intranasal Insulin Improves Mitochondrial Function and Attenuates Motor Deficits in a Rat 6-OHDA Model of Parkinson's Disease. CNS Neurosci Ther. 2021;27(3):308-19. DOI: https://doi.org/10.1111/cns.13609

43. Li Y, Long W, Gao M, Jiao F, Chen Z, Liu M, *et al.* TREM2 Regulates High Glucose-Induced Microglial Inflammation via the NLRP3 Signaling Pathway. Brain Sci. 2021;11(7). DOI: https://doi.org/10.3390/brainsci11070896

44. Lu M, Su C, Qiao C, Bian Y, Ding J, Hu G. Metformin Prevents Dopaminergic Neuron Death in MPTP/P-Induced Mouse Model of Parkinson's Disease via Autophagy and Mitochondrial ROS Clearance. Int J Neuropsychopharmacol. 2016;19(9) DOI: https://doi.org/10.1093/ijnp/pyw047

(cc) BY-NC Esta obra está bajo una licencia: https://creativecomons.org/licenses/by-nc/4.0/deed.es_ES

45. Catalán-García M, García-García F, Moreno-Lozano P, Alcarraz-Vizan G, Tort-Merino A, Milisenda J, *et al*. Mitochondrial Dysfunction: A Common Hallmark Underlying Comorbidity between sIBM and Other Degenerative and Age-Related Diseases. J Clin Med. 2020;9(5). DOI: https://doi.org/10.3390/jcm9051446

46. Araujo B, Caridade-Silva R, Soares-Guedes C, Martins-Macedo J, Gomes E, Monteiro S, *et al*. Neuroinflammation and Parkinson's Disease-From Neurodegeneration to Therapeutic Opportunities. Cells. 2022;11(18). DOI: https://doi.org/10.3390/cells11182908

47. Szablewski L. Associations Between Diabetes Mellitus and Neurodegenerative Diseases. Int J Mol Sci. 2025;26(2). DOI: https://doi.org/10.3390/ijms26020542

48. Wang Y, Gao P, Wu Z, Jiang B, Wang Y, He Z, *et al.* Exploring the Therapeutic Potential of Chinese Herbs on Comorbid Type 2 Diabetes Mellitus and Parkinson's Disease: a Mechanistic Study. J Ethnopharmacol. 2025;338(Pt 3):119095. DOI: https://doi.org/10.1016/j.jep.2024.119095

49. Vicente H, El-Agnaf O, Outeiro T. Glycation in Parkinson's disease and Alzheimer's disease. Mov Disord. 2016;31(6):782-90. DOI: https://doi.org/10.1002/mds.26566

50. Du X, Xie X, Liu R. The Role of alpha-Synuclein Oligomers in Parkinson's Disease. Int J Mol Sci. 2020;21(22). DOI: https://doi.org/10.3390/ijms21228645

Conflicto de intereses

Todos los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Agradecimientos

Sonia de la Caridad García Lago, Anabel Campos Cisneros, Thalía Sánchez Miralles, Sheyla Fernández Fuentes, Kamila Morin Fanego.

Esta obra está bajo una licencia: https://creativecomons.org/licenses/by-nc/4.0/deed.es_ES