

INTRODUCCIÓN Y ANTECEDENTES

En la última década, se ha revelado que la **Diabetes Mellitus Tipo 2 (DM2)** actúa como **acelerador en la progresión de la Enfermedad del Alzheimer (EA)**. La DM2 y la EA son dos enfermedades crónicas con una alta prevalencia a nivel mundial y comparten muchas características clínicas y bioquímicas.

- La **Diabetes Mellitus Tipo 2 (DM2)**, que es representada por un 90-95% de las DM, se produce como consecuencia de un aumento de la **resistencia periférica a la insulina**, y un **defecto progresivo en la secreción de insulina por fallo de las células beta** para compensar esa resistencia de forma eficiente. Esto conlleva a una **hiperinsulinemia** compensatoria, sin embargo, las células beta terminan fracasando, que resulta en una **hiperglucemia**. En los pacientes que sufren DM2, es comúnmente encontrado el **polipéptido amiloide insulina, IAPP o amilina**, en los islotes pancreáticos, que es co-secretado con la insulina.
- La **Enfermedad del Alzheimer (EA)** es la forma más común de demencia. Se caracteriza por la **pérdida neuronal** combinada con la presencia de dos marcadores neuropatológicos como son las **placas neuríticas**, por acumulación del **β -péptido amiloide ($A\beta$)** y los **ovillos neurofibrilares (NFT)**, por la **proteína Tau hiperfosforilada**. Estas dos formaciones patológicas se acumulan en pequeña cantidad durante el envejecimiento normal del cerebro, pero aparece en cantidades excesivas en la EA.

OBJETIVOS

- Conocer** los últimos avances en la investigación de la relación entre DM y EA, determinando los mecanismos bioquímicos y fisiopatología que relaciona a ambas.
- Identificar** posibles nuevas dianas terapéuticas o estrategias para prevenir o ralentizar el progreso de la EA.

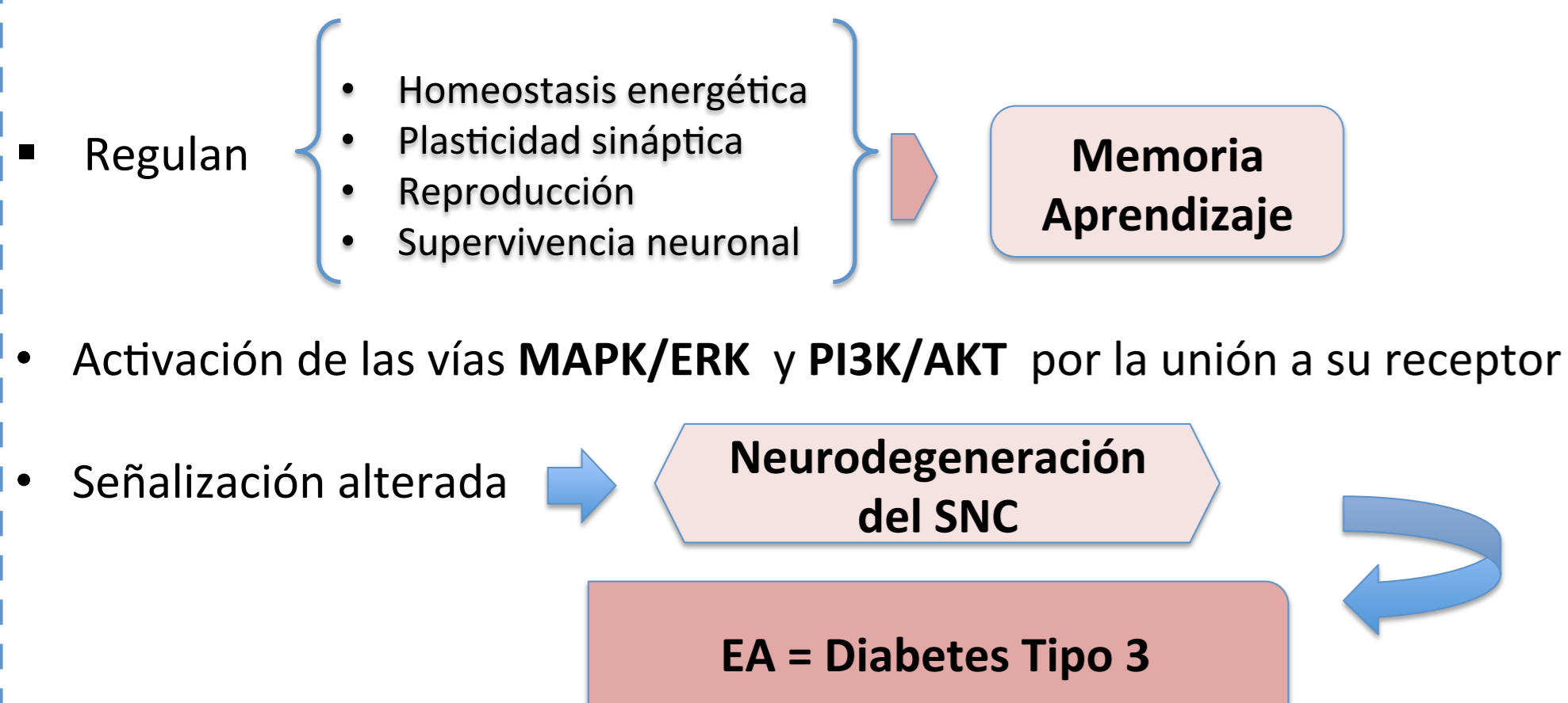
METODOLOGÍA

- Revisión bibliográfica de distintos artículos científicos mediante la búsqueda en distintas bases de datos: **PubMed, Medline, Dialnet y el buscador de Google académico**.
- Palabras clave utilizadas:** DM, Resistencia a la insulina, Alzheimer y amilina.

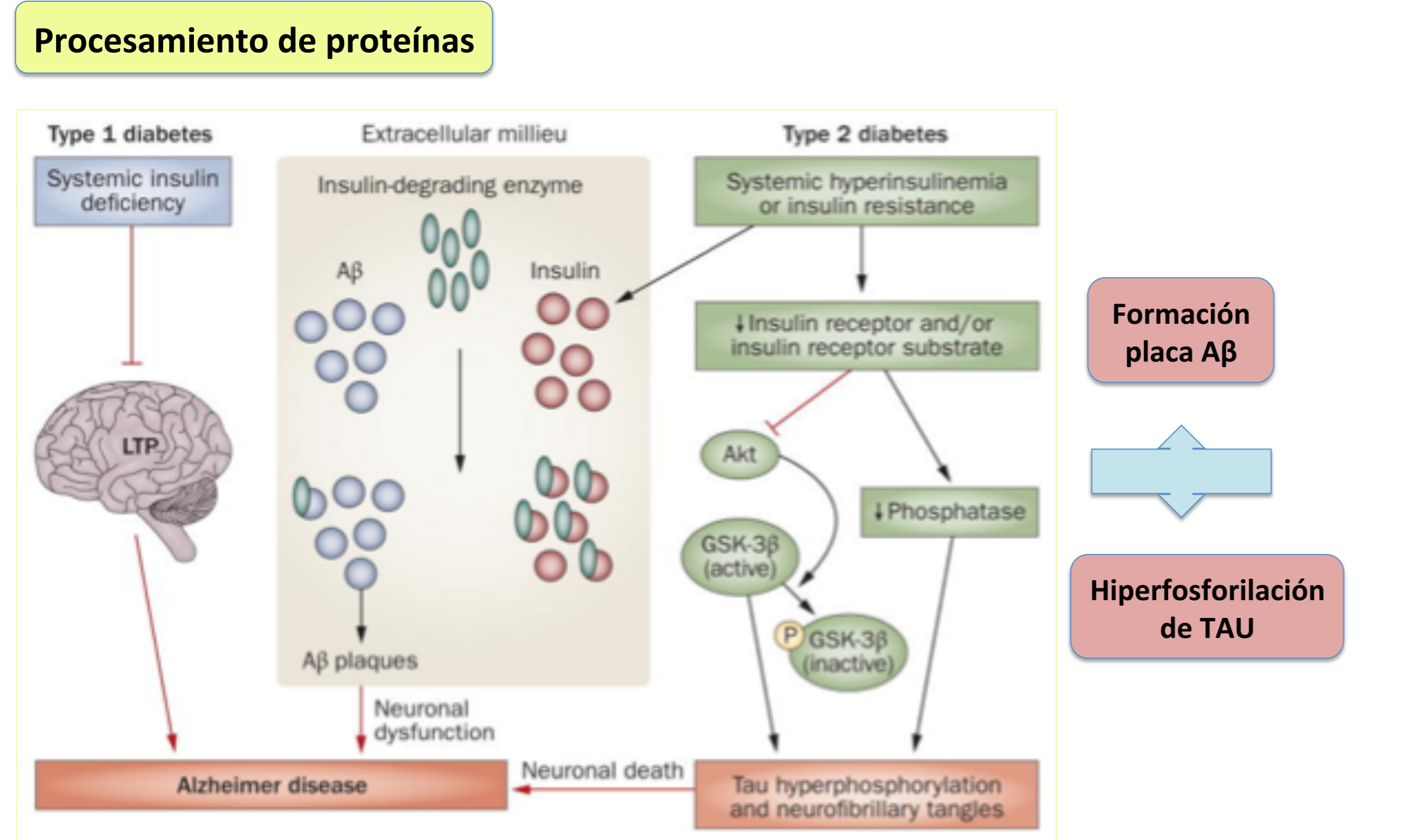
RESULTADOS Y DISCUSIÓN

Se ha propuesto, como hipótesis central, a la **“resistencia a la insulina”** como inductora de una serie de cambios en los mecanismos moleculares que en conjunto conducen a la neurodegeneración y muerte celular observada en la EA.

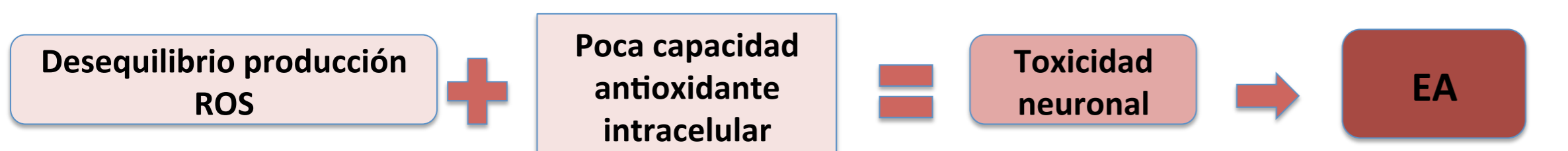
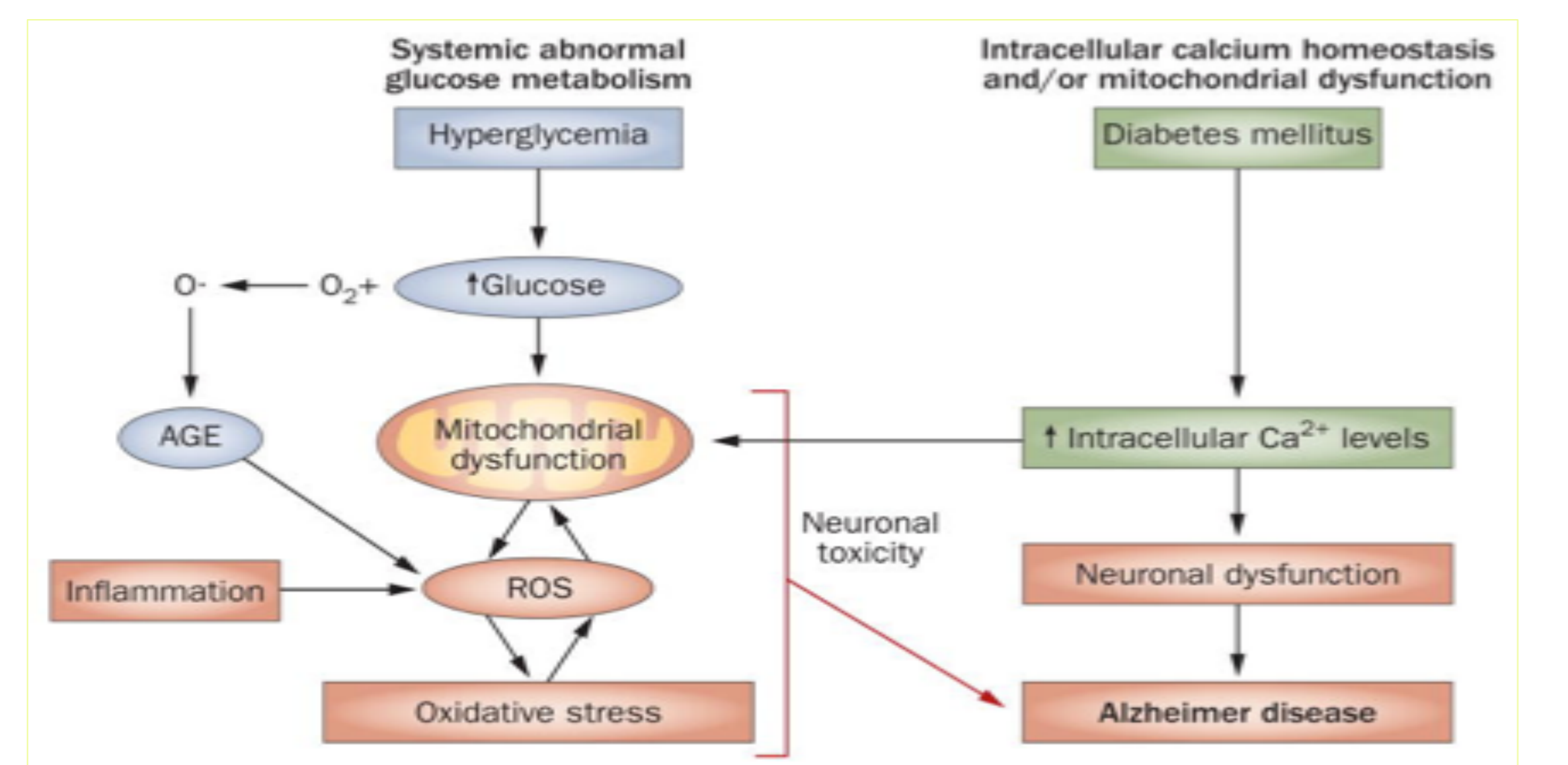
1. Mecanismos y efectos fisiológicos de la insulina e IGF en SNC



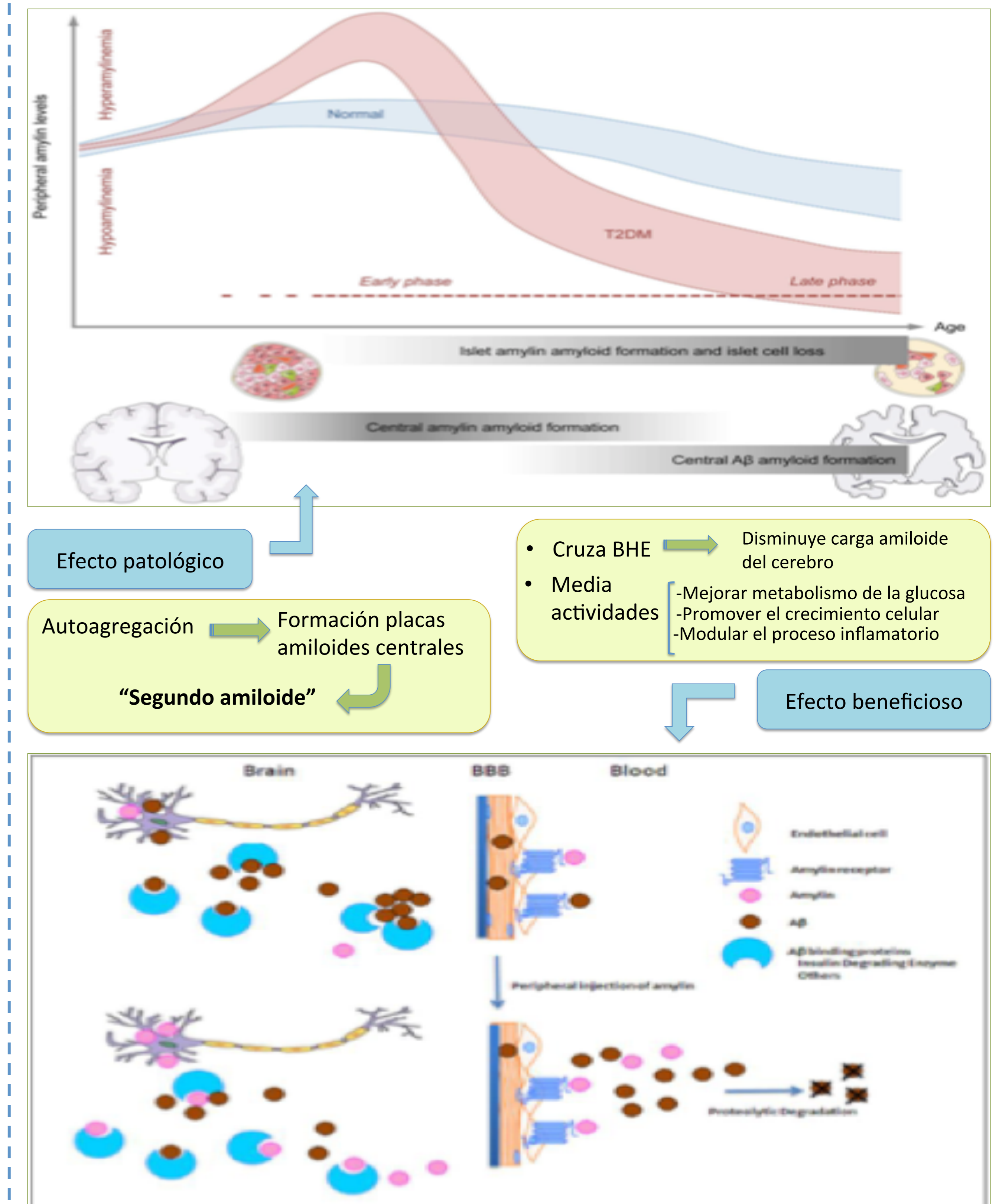
2. Mecanismos subyacentes de la resistencia a la insulina/IGF en el cerebro



Estrés oxidativo, AGEs, Disfunción mitocondrial, Inflamación



3. Dualidad de la amilina. ¿Efecto beneficioso o patológico?



4. Otras estrategias terapéuticas

- Insulina \rightarrow
 - Sensibilizadores a la insulina
 - Insulina intranasal
 - Insulina intravenosa
- Metformina
- Sulfonilurea
- Agonistas de los receptores activados por proliferadores de peroxisomas (PPARs)
- Análogos del péptido similar al glucagón tipo 1 (GLP-1)

CONCLUSIONES

- Los estudios epidemiológicos han establecido una clara asociación entre los trastornos metabólicos y neurodegenerativos en general, y entre la Diabetes Mellitus 2 (DM2) y la enfermedad de Alzheimer (EA) en particular.
- La **resistencia a la insulina** es la principal característica que vincula ambas características.
- La **amilina** es un factor importante entre ambas patologías, ya que puede presentar una acción patológica autoagregándose y actuando como un “segundo amiloide”, alterando las funciones del SNC y presenta ventajas en cuanto a su administración exógena y la de sus análogos, ya que elimina el $A\beta$ del cerebro reduciendo la patología de la EA.
- La EA pueda considerarse como una especie de “diabetes cerebral” denominada **diabetes de tipo 3**.

BIBLIOGRAFÍA

- Sims-Robinson C, Kim B, Rosko A, Feldman EL. How does diabetes accelerate Alzheimer disease pathology? Nat Rev Neurol. 2010; 6(10): p.551-559.
- Qiu QW, Zhu H. Amylin and its analogs: a friend or foe for the treatment of Alzheimer's disease? Front Aging Neurosci. 2014; 6: Article 186.
- Lutz TA, Meyer U. Amylin at the interface between metabolic and neurodegenerative disorders. Frontiers in Neuroscience. 2015;9.