



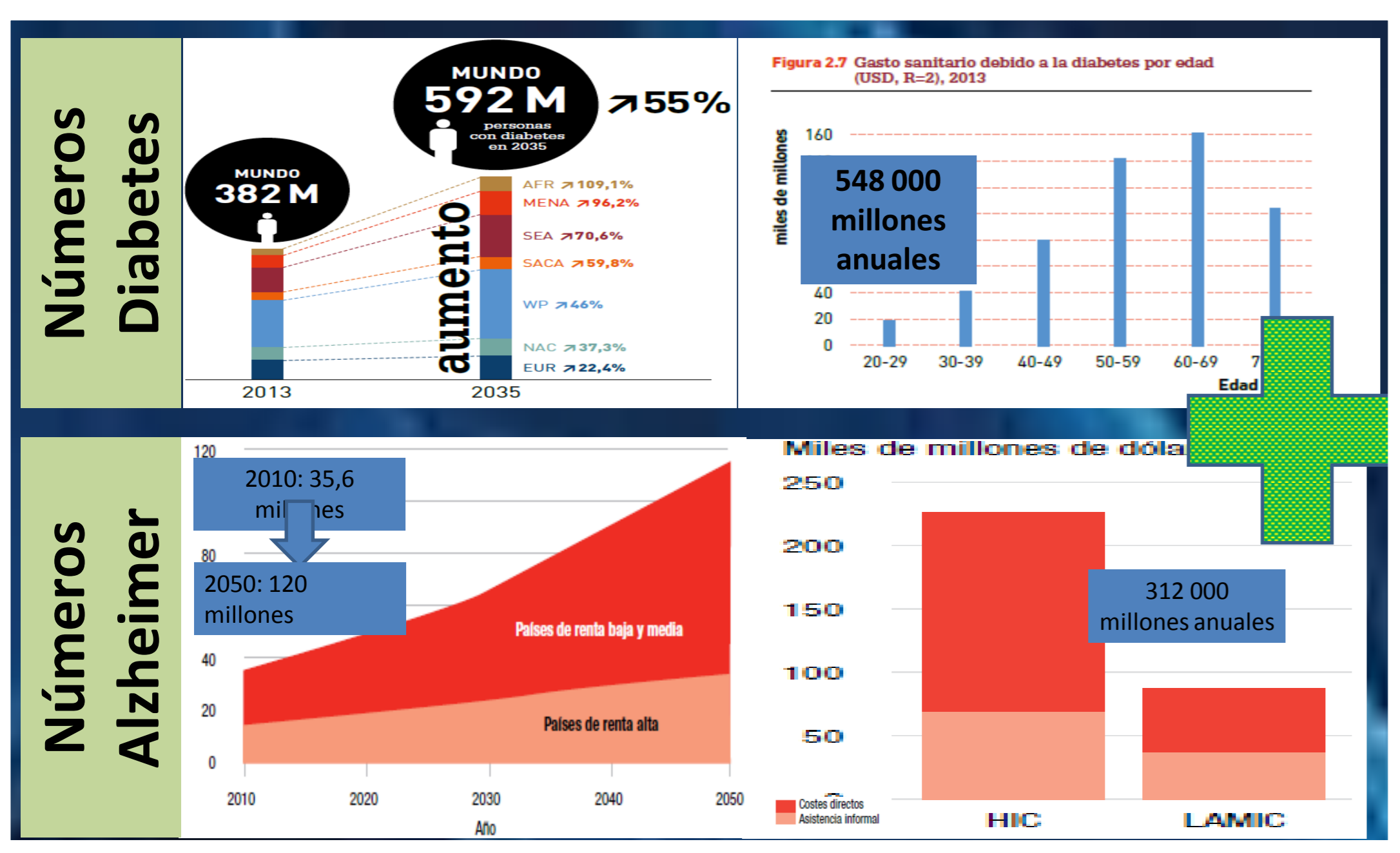
# DIABETES MELLITUS TIPO 3. UNA NUEVA VISIÓN DE LA ENFERMEDAD DE ALZHEIMER

Autor: Alberto Nieto Fernández  
TFG. UCM, Junio 2015

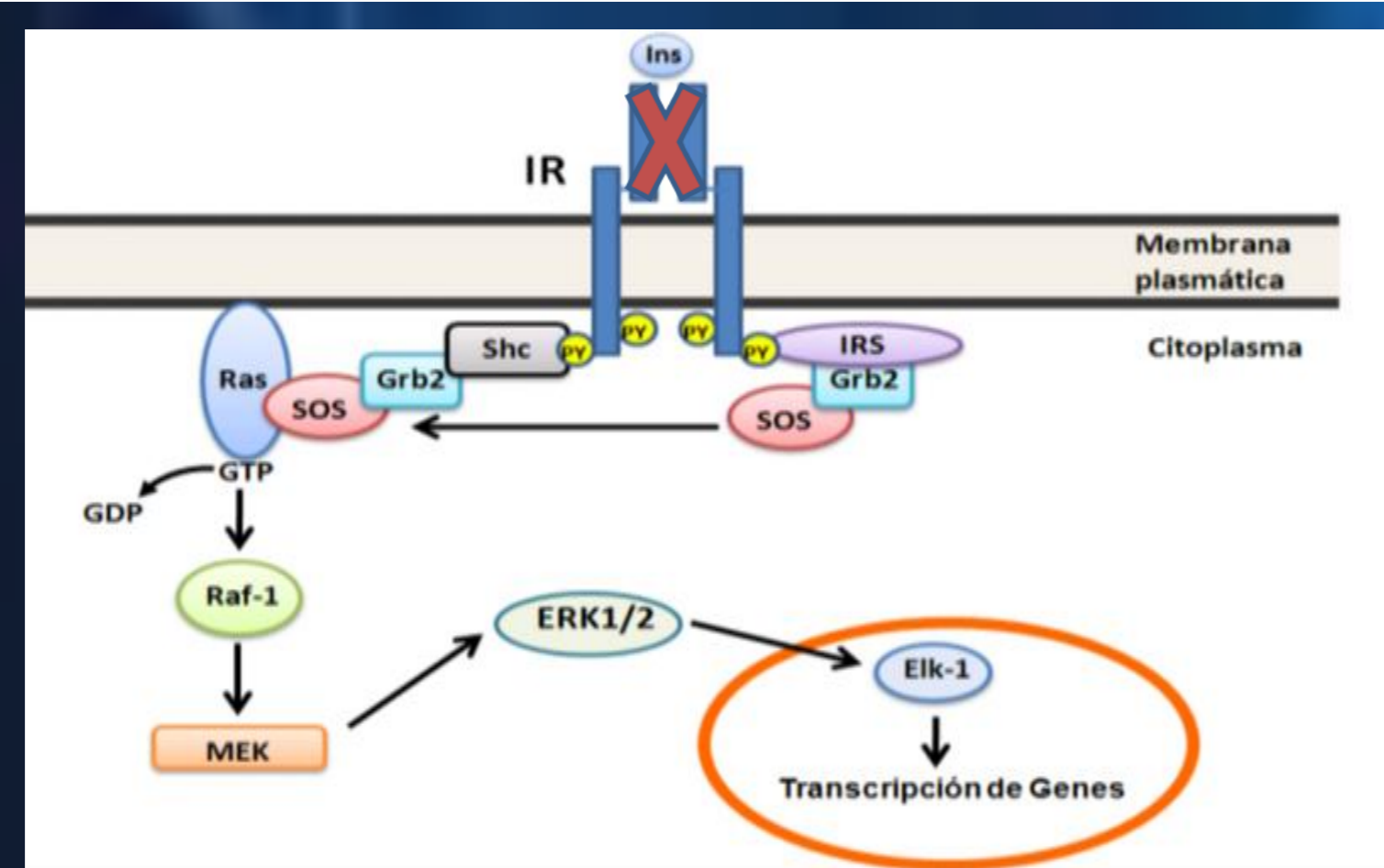
## RESUMEN

La Diabetes Mellitus (DM) y la Enfermedad de Alzheimer (EA) son dos de las enfermedades de larga duración de mayor incidencia sobre la población actual. Entre ambas suponen un gasto sanitario anual próximo al billón de dólares, y las previsiones auguran un futuro oscuro con aumento de la incidencia de ambas enfermedades. Sin embargo los últimos estudios parecen abrir una nueva puerta para la lucha contra estas dos patologías, y es que cada vez se demuestra con más fuerza la existencia de la llamada "Diabetes de tipo 3". Este tipo de Diabetes define una cada vez más evidente asociación entre ambas enfermedades, ya que se han encontrado múltiples mecanismos que demuestran que la situación fisiopatológica de la DM puede derivar en la activación de diferentes vías de señalización que terminan con la aparición de la EA. Este trabajo resume los diferentes mecanismos de asociación, y trata de poner en evidencia el gran beneficio que supone la prevención de la aparición de la Diabetes y el correcto control del desarrollo de la misma, ya no solo para reducir los costes y el número de afectados por dicha enfermedad, sino también para reducir el número de enfermos de EA.

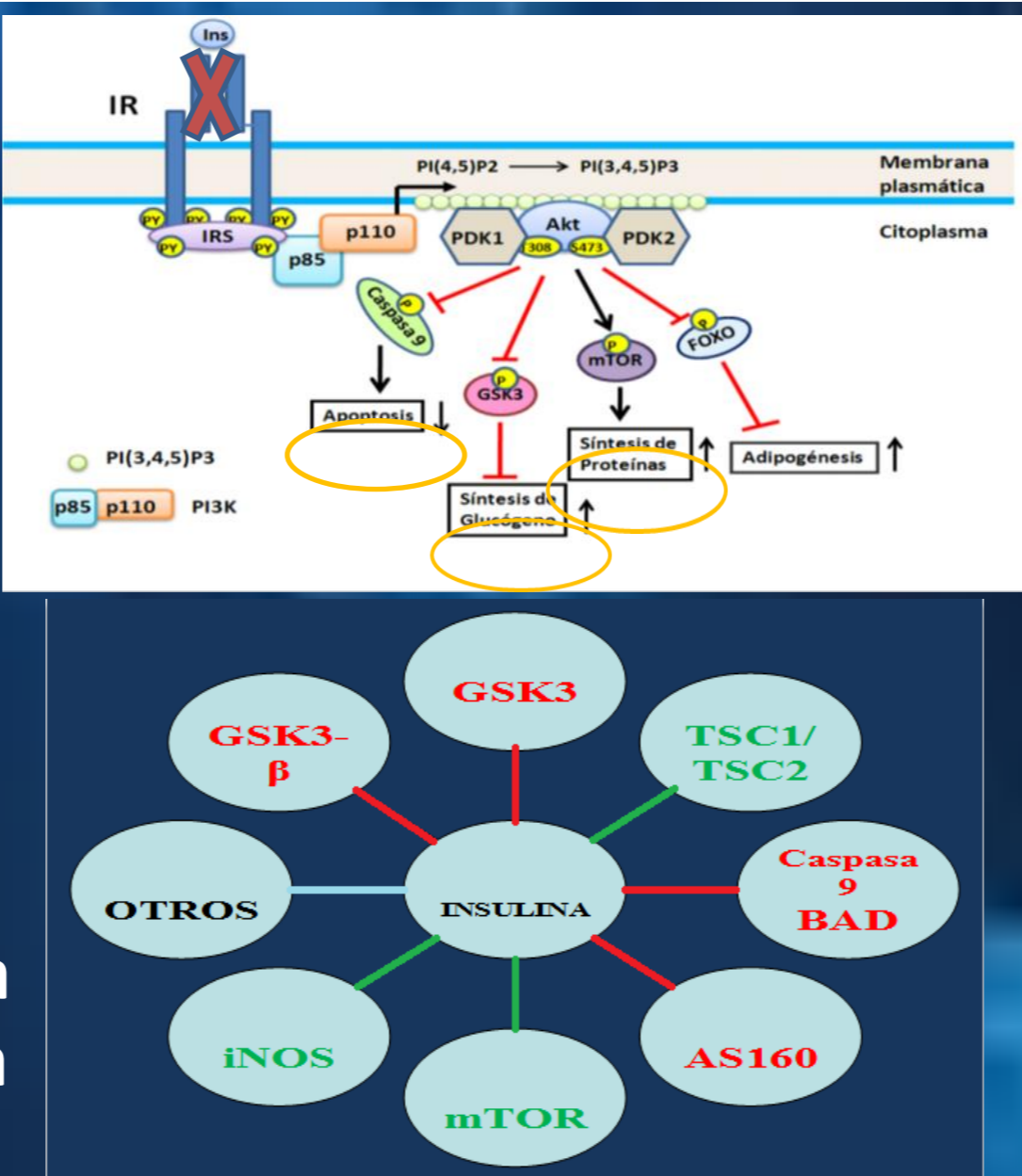
## ¿DIABETES TIPO 3?



## VÍAS DE SEÑALIZACIÓN DE LA INSULINA Y ALZHEIMER



Durante la diabetes la inhibición de esta vía produce muerte neuronal y alteración de la sinapsis.



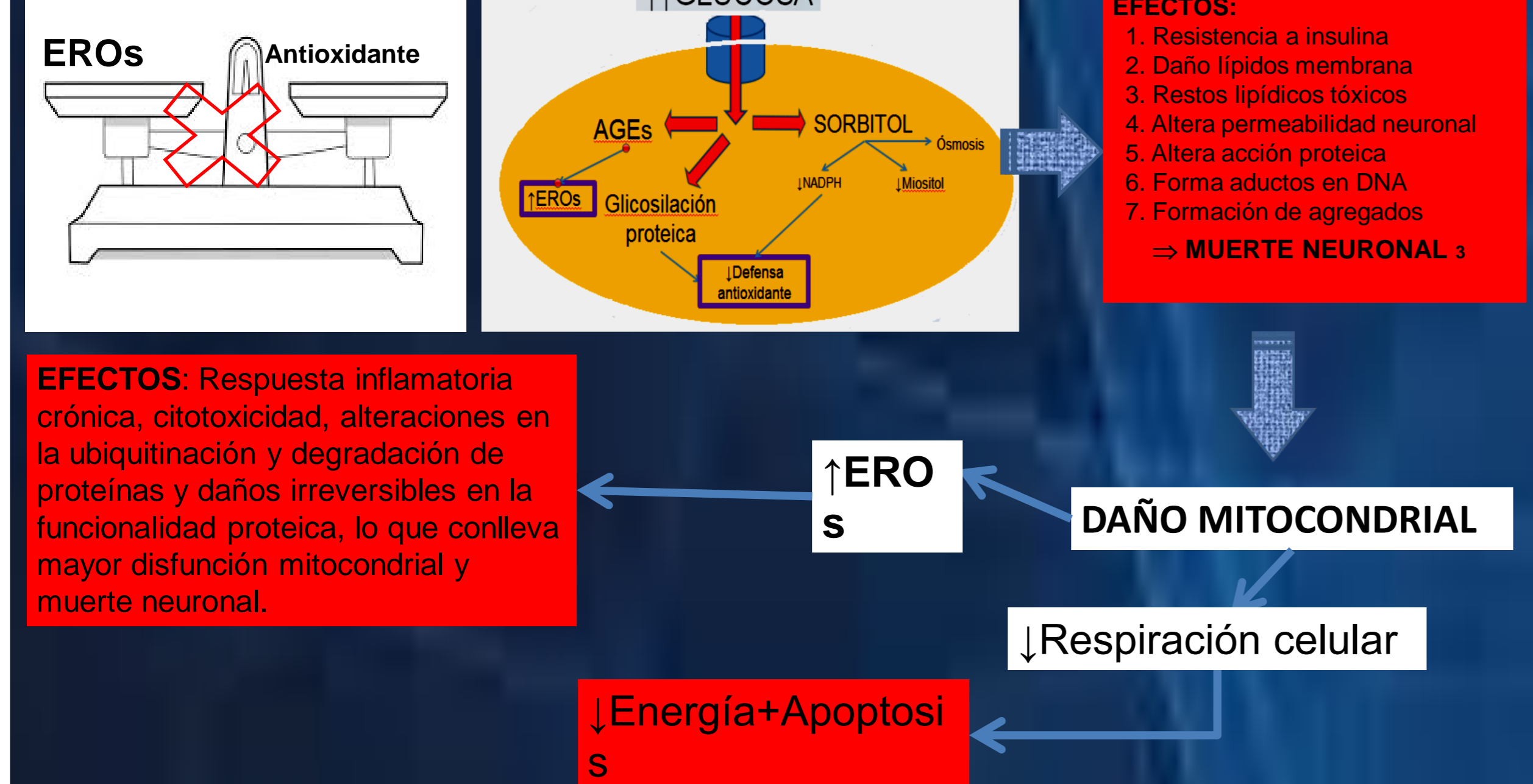
## RESISTENCIA A INSULINA

1. Aumento de la actividad apoptótica de la caspasa 9 y BAD.
2. Reducción de la síntesis proteica por inhibición de la vía activada por mTOR
3. Reducción en la síntesis de glucógeno por aumento de la actividad de GSK3 y descenso de la activación de TSC1/TSC2
4. Aumento de la fosforilación de TAU por descenso de inhibición de GSK3β.
5. Descenso en el transporte de glucosa al interior de las células por el aumento de la actividad de AS160.
6. Reducción de los niveles de NO, el cual actúa evitando la formación de agregados β amiloides.
7. Alteración en el metabolismo glucídico y lipídico.

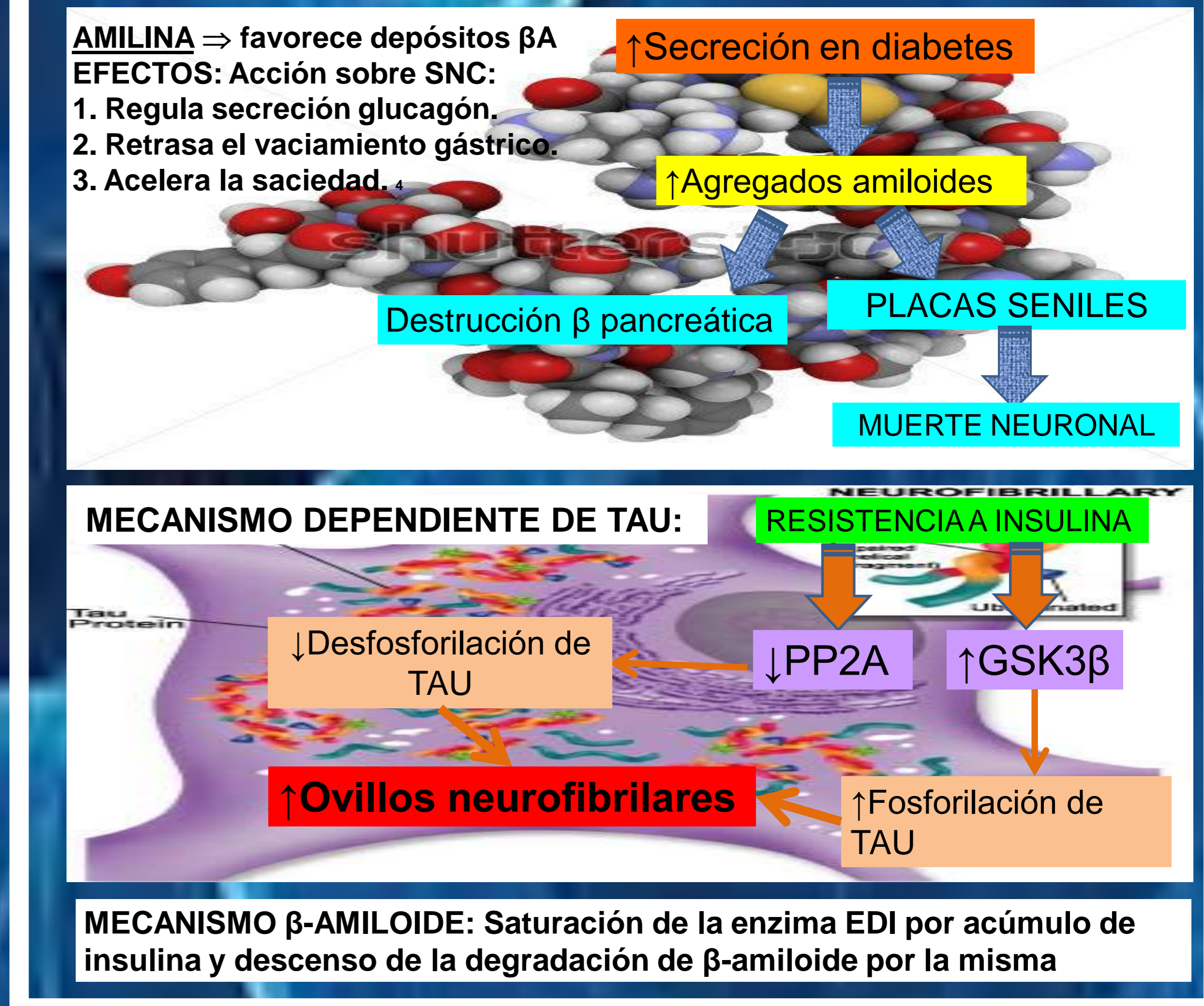
## MECANISMOS INDEPENDIENTES DEL ALZHEIMER

- MECANISMO VASCULAR:** Peor irrigación cerebral con daño en la función cognitiva y atrofia del cerebro.
- MECANISMO METABÓLICO:**
- HIPOGLUCEMIA:** Alteración del metabolismo, y déficit energético en las neuronas.
  - HIPERGLUCEMIA:**
    - a) Alteración del flujo sanguíneo
    - b) Ósmosis neuronal
    - c) Estrés oxidativo y AGEs
    - d) Glicosilación proteica
    - e) Enfermedades macro/microvasculares
    - f) Inhibición de la vía JAK/STAT3
- HIPOINSULINEMIA CENTRAL:** Disminución de los niveles centrales y aumento de la resistencia a su acción. Esto disminuye su efecto neuroprotector y favorece el desarrollo de agregados amiloides por el descenso de la acción del enzima degradante de insulina (EDI) y del receptor de lipoproteína 1 (LPR1) que se encargan de su eliminación.
- DESCENSO O RESISTENCIA A IGF-1:** Disminuye su acción neurogénica, y favorece la formación de agregados βA y de ovillos neurofibrilares por aumento de la fosforilación de proteínas TAU.

## ESTRÉS OXIDATIVO:



## MECANISMOS DEPENDIENTES DEL ALZHEIMER



## CONCLUSIONES

Todos estos mecanismos reflejan una asociación cada vez más evidente entre la Diabetes y el Alzheimer, lo que nos da una visión nueva sobre como enfrentarnos a estas dos enfermedades. De esta forma el uso de campañas preventivas de educación sanitaria frente a la diabetes, y el control de la glucemia y el correcto tratamiento de los pacientes diabéticos, se tornan en medidas de vital importancia para prevenir la aparición del Alzheimer.

**BIBLIOGRAFÍA:**

1. Olivares Reyes JA, y Arellano Plancarte A. Bases moleculares de las acciones de la insulina. Departamento de Bioquímica, Centro de Investigación y de Estudios Avanzados del IPN. 27:9-18 (2008).
2. Bruggs MP, Van Duijn CM, Hofman A, Koudstaal PJ, Arfan Ikram M, Janssen J et al. Insulin-Like growth factor-I receptor stimulating activity is associated with dementia. Journal of Alzheimer's disease. 42: 137-142 (2014).
3. Butterfield DA, Di Domenico F & Barone E. Elevate risk of type 2 diabetes for development of Alzheimer disease: A key role for oxidative stress in brain. Biochim et Biophys Acta. 1842:1693-1706 (2014).
4. Jackson K, Barisone GA, Diaz E, Jin LW, Decarli C & Despa F. Amylin deposition in the brain: A second amyloid in Alzheimer disease?. Ann Neurol. 74: 517-526 (2013).