



FACULTAD DE FARMACIA
UNIVERSIDAD COMPLUTENSE

TRABAJO FIN DE GRADO
DIABETES Y ALZHEIMER

Autor: Beatriz Ardizone Jiménez

D.N.I.: 06013233-K

Tutor: Carlos Guillén Viejo

Convocatoria: Junio 2016

ÍNDICE

1. RESUMEN	2
ABSTRACT	2
2. INTRODUCCIÓN Y ANTECEDENTES	2
2.1 Diabetes Mellitus	2
2.2 Enfermedad de Alzheimer	4
3. OBJETIVOS	6
4. METODOLOGÍA	6
5. RESULTADOS Y DISCUSIÓN	6
5.1 La resistencia a insulina en cerebro como principal causante de la neurodegeneración ..	6
5.1.1 Acciones de la insulina y el IGF-1 sobre el SNC	6
5.1.2 “Diabetes tipo 3”: un nuevo concepto del Alzheimer.....	8
5.1.3 Consecuencias de la resistencia a insulina/IGF en cerebro	9
5.2 Amilina: posible conexión entre Diabetes Mellitus tipo 2 y Alzheimer	12
5.3 Utilidad terapéutica de la amilina y sus análogos.....	15
6. CONCLUSIONES	17
7. BIBLIOGRAFÍA	18

1. RESUMEN

La Diabetes Mellitus tipo 2 (DM2) y la enfermedad de Alzheimer (EA) son dos enfermedades crónicas cuya prevalencia ha ido creciendo de forma paralela durante las últimas décadas, situándose entre las principales causas de morbilidad y mortalidad a nivel mundial. Distintos estudios epidemiológicos han revelado que la DM2 es un factor de riesgo para el desarrollo de la EA, aunque los mecanismos que relacionan ambas patologías todavía no se conocen. Una de las hipótesis propuestas, de mayor relevancia, se sustenta en el concepto de la EA como un nuevo tipo de diabetes, diabetes tipo 3, en la que se produciría deficiencia de insulina y resistencia a la misma en el cerebro, lo cual conduciría a una progresiva neurodegeneración. Por otra parte, algunas investigaciones recientes se han centrado en el estudio de la amilina, una hormona producida por las células β pancreáticas que se encuentra implicada en la patogenia de ambas enfermedades, pero que podría presentar una utilidad terapéutica en el tratamiento de la EA. Una investigación más profunda de estos hallazgos permitirá conocer mejor la relación entre ambas patologías y encontrar nuevos tratamientos para disminuir el desarrollo de la EA en pacientes con DM2.

PALABRAS CLAVE: Alzheimer, Diabetes Mellitus tipo 2, Resistencia a insulina, Amilina.

ABSTRACT

Type 2 diabetes mellitus (T2DM) and Alzheimer's disease (AD) are both chronic diseases whose prevalence has simultaneously grown during the last decades, becoming two of the main causes of morbidity and mortality worldwide. Different epidemiological studies have characterized TDM2 as a risk factor for the development of AD, despite the molecular mechanisms that relate both diseases are still unknown. One of the most relevant hypothesis proposed is the concept of AD as a new type of diabetes, "Type 3 diabetes", which causes insulin resistance and deficiency in the brain leading to a progressive neurodegeneration. On the other hand, new research has focused in the study of amylin, a hormone produced by pancreatic β -cells, involved in the pathogeny of both disorders but, interstingly, it could provide therapeutic benefits for the treatment of AD. Further research will allow a better understanding of the connection between these diseases and the discovery of new treatments to prevent the development of AD in patients with T2DM.

KEY WORDS: Alzheimer, Type 2 Diabetes Mellitus, Insulin resistance, Amylin.

2. INTRODUCCIÓN Y ANTECEDENTES

2.1 Diabetes Mellitus

La Diabetes Mellitus (DM) es una enfermedad metabólica crónica que se produce cuando el páncreas no puede secretar insulina suficiente o cuando el organismo no puede utilizar

eficazmente la insulina que produce (1). La insulina es una hormona secretada por las células β pancreáticas localizadas en los islotes de Langerhans del páncreas endocrino, encargada de estimular la captación de la glucosa de la sangre por los tejidos periféricos. Por tanto, un déficit en la acción de la insulina, conduce a un aumento en los niveles de glucosa en sangre (hiperglucemia) que, progresivamente, puede dañar distintos órganos y tejidos. Como consecuencia se pueden desarrollar una serie de complicaciones entre las que destacan: problemas cardiovasculares, nefropatías, retinopatías, neuropatías y daños microvasculares. Según la Asociación Americana de Diabetes (ADA), los diferentes tipos de DM se clasifican en 4 grupos:

- **Diabetes tipo 1 (DM1):** se debe a un proceso autoinmune dirigido frente a las células β productoras de insulina del páncreas. Como resultado, estas células son progresivamente destruidas y se produce una deficiencia de insulina. Generalmente aparece en niños o adultos jóvenes.
- **Diabetes tipo 2 (DM2):** es el tipo de diabetes más común, constituyendo un 90% del total de casos de diabetes. Suele presentarse en la edad adulta. Esta enfermedad se debe a la combinación de una resistencia periférica a la acción de la insulina y una disfunción de las células β del páncreas que les incapacita para compensar la resistencia de forma eficiente. La aparición de resistencia a la insulina, hace que el páncreas produzca una hiperinsulinemia compensatoria mediante mecanismos como el aumento de la masa celular (hiperplasia) y del tamaño (hipertrofia). No obstante, la masa de células β acaba fracasando y se produce una deficiencia en la producción de insulina, lo cual conduce a la hiperglucemia y las manifestaciones clínicas de la DM2 (2). Aunque todavía no se conocen las causas que generan la resistencia a la insulina, hay varios factores de riesgo como: obesidad, mala alimentación, inactividad física, edad avanzada, antecedentes familiares y origen étnico (1).
- **Diabetes gestacional (DMG):** una mujer tiene DMG cuando se le diagnostica diabetes por primera vez durante el embarazo. En el segundo y tercer trimestre del embarazo, se produce un incremento de resistencia a la insulina de forma fisiológica debido a que las hormonas producidas por la placenta reducen la capacidad del organismo para responder a la acción de la insulina. Normalmente, esta resistencia se compensa produciendo una mayor cantidad de insulina, pero las embarazadas que no consiguen compensarla, desarrollan DMG (3). La DMG suele desaparecer después del parto, aunque las mujeres que la han padecido tendrán un mayor riesgo de desarrollar DM2 más adelante en su vida. Además los bebés que nacen de madres con DMG tienen un mayor riesgo de desarrollar obesidad y DM2 en la edad adulta temprana.

- **Otros tipos de diabetes:** en este grupo se incluyen: defectos genéticos en la función de las células β (diabetes MODY), defectos genéticos en la acción de insulina, enfermedades del páncreas exocrino, endocrinopatías, diabetes inducida por drogas o químicos, infecciones, formas no comunes de diabetes inmunomediada y otros síndromes genéticos que pueden asociarse con diabetes.

La incidencia de la diabetes, en especial la de la DM2, se está incrementando a velocidades alarmantes, en gran medida debido a los rápidos cambios sociales y culturales que se están produciendo: envejecimiento de la población, sedentarismo, aumento del consumo de azúcares y disminución de la ingesta de frutas y verduras (4). Se estima que 415 millones de personas de entre 20 y 79 años tienen diabetes, lo que representa el 8,8% de la población de esa edad. Aproximadamente el 75% vive en países de ingresos medios o bajos. Si estas tendencias continúan, en el 2040, 642 millones de personas, o uno de cada diez adultos, tendrán diabetes. Según la Organización Mundial de la Salud (OMS), la diabetes es la tercera causa de mortalidad prematura en el mundo. A pesar de que la concienciación sobre esta realidad es cada vez mayor, mucha gente con DM2 permanece sin diagnosticar porque durante las etapas tempranas de la enfermedad hay pocos síntomas y muchas veces no se relacionan con la diabetes (1).

2.2 Enfermedad de Alzheimer

La enfermedad de Alzheimer (EA) es una enfermedad neurodegenerativa que constituye la forma más común de demencia entre las personas mayores. La demencia se define como el deterioro adquirido de las capacidades cognitivas que interfiere en la realización satisfactoria de las actividades de la vida diaria (5). Los elementos neuropatológicos clave de la EA fueron descritos por Alois Alzheimer en 1906. A nivel macroscópico hay una importante atrofia del cerebro y, a nivel microscópico, se observan placas amiloides, ovillos neurofibrilares y una amplia pérdida neuronal. Las placas amiloides son depósitos de moléculas en los espacios extracelulares del cerebro cuyo principal componente es el péptido β -amiloide ($A\beta$), el cual deriva de una proteína de mayor tamaño, llamada proteína precursora amiloide (APP). Dentro de las placas, el $A\beta$ se encuentra en formas agregadas (insolubles), tanto fibrillas como oligómeros. Cuando estas placas están rodeadas de neuritas (axones y dendritas) inflamadas y degeneradas, se denominan lesiones neuríticas. También son característicos de esta patología los ovillos neurofibrilares (presentes en los cuerpos neuronales) y los hilos del neurópilo¹, estructuras intracelulares compuestas fundamentalmente por una forma hiperfosforilada y agregada de la proteína Tau. Además de éstos, hay otros marcadores neuropatológicos de la EA, como pérdida de sinapsis, muerte neuronal selectiva y disminución de ciertos

¹ El neurópilo es la red de prolongaciones axónicas, dendríticas y gliales asociadas con la sustancia gris.

neurotransmisores (glutamato, acetilcolina, noradrenalina, etc.) (6). El daño cerebral aparece inicialmente en el hipocampo, estructura que juega un papel esencial en la formación de recuerdos, por lo que el síntoma inicial más importante es la afectación de la memoria reciente. Conforme la demencia progresa, se producen trastornos de lenguaje, alteración perceptiva y espacial, cambios de humor, irritabilidad y pérdida de la memoria a largo plazo. Finalmente la persona se vuelve totalmente dependiente de sus cuidadores y, gradualmente, se produce una pérdida de las funciones biológicas que conduce a la muerte. La enfermedad suele tener una duración media de 10 años desde el diagnóstico (7). Según la edad de aparición de los síntomas, la EA puede clasificarse en Alzheimer de inicio precoz, si el comienzo es antes de los 65 años, o Alzheimer de inicio tardío o esporádico, si comienza después de los 65 años. A su vez, estas dos formas se pueden clasificar en:

- EA familiar autosómica: representa únicamente el 1% del total de casos de EA (8). Está causada, principalmente, por una sobreproducción de A β debida a mutaciones en determinados genes, como el gen APP o los genes que codifican para prenilina 1 (PSEN1) o prenilina 2 (PSEN2), componentes esenciales del complejo enzimático γ -secretasa, que es responsable del procesamiento del APP para dar lugar al péptido A β .
- EA esporádica o común: representa el 99% de los casos. Es el resultado de una combinación de factores genéticos, ambientales y de estilo de vida (5). Uno de los principales factores de riesgo es la herencia del alelo 4 de la apolipoproteína E (ApoE4), ya que esta isoforma de la ApoE produce un aumento en el depósito del péptido A β en el cerebro y una disminución en la eliminación del mismo. Además, la ApoE4 contribuye a la patogenia de la EA mediante mecanismos relacionados con la plasticidad sináptica, la homeostasis del colesterol y la función neurovascular (9).

El aumento de la esperanza de vida que se ha producido en las últimas décadas está contribuyendo a que la proporción de adultos mayores en la población sea cada vez más elevada, lo que conlleva una mayor prevalencia de enfermedades crónicas como la EA. Según el Informe Mundial sobre la EA de 2015, se estima que 46.8 millones de personas padecen esta enfermedad u otros tipos de demencia. Se proyecta que este número se duplique cada 20 años, alcanzando 131.5 millones en el 2050. El 58% de estas personas vive en países de bajos y medianos ingresos según la clasificación del Banco Mundial (10). En EEUU, la EA es la quinta causa de muerte entre las personas ancianas y genera un gasto de unos 200 billones de dólares anuales en el cuidado de estos enfermos (11).

Durante las últimas tres décadas, numerosos estudios epidemiológicos han mostrado una clara asociación entre la DM2 y un riesgo aumentado de desarrollar EA. Según algunos autores, la

demencia es dos veces más frecuente en las personas diabéticas que en sujetos no diabéticos. Además, las condiciones relacionadas con la DM2 como obesidad, hiperinsulinemia y síndrome metabólico, también pueden ser factores de riesgo en el desarrollo de la EA (12). Una explicación podría ser que las complicaciones vasculares ocasionadas por la diabetes favorecen la aparición de la neurodegeneración observada en la EA, ya que el daño cerebrovascular se asocia con un daño en la función cognitiva. No obstante, este mecanismo sólo puede explicar parcialmente el aumento de la incidencia de la EA que se observa en las personas con DM2 (13). En los últimos años, las investigaciones sobre esta relación se han centrado en el papel de la insulina, ya que parece tener importantes efectos en las funciones cerebrales. La resistencia a insulina y al factor de crecimiento similar a insulina-1 (IGF-1) en cerebro, es uno de los mecanismos propuestos que explica el riesgo aumentado de padecer EA entre los diabéticos (14). Por otra parte, otra hormona peptídica sintetizada por el páncreas, la amilina, también se está estudiando como un factor clave que podría relacionar ambas enfermedades. Estas son las dos principales líneas de investigación que se analizan en este trabajo.

3. OBJETIVOS

El objetivo principal de este trabajo es realizar una revisión sobre los últimos avances en la investigación de la relación entre DM2 y EA, poniendo especial énfasis en los mecanismos bioquímicos que se proponen como conexión entre ambas patologías. Con este trabajo también se pretende identificar posibles nuevas dianas terapéuticas o estrategias que permitan prevenir o ralentizar el progreso de la EA.

4. METODOLOGÍA

Para la realización de este trabajo se llevó a cabo una amplia revisión bibliográfica de distintos artículos científicos sobre Diabetes Mellitus y Alzheimer. Se empleó para ello la base de datos bibliográfica Medline (PubMed) y el buscador Google Académico, restringiendo las búsquedas a los años 2007-2016 y excluyendo aquellos artículos que no estuvieran escritos en inglés o español. Por otra parte, se consultaron las páginas web oficiales e informes de organizaciones como la International Diabetes Federation (IDF), Alzheimer's Disease International (ADI) o el National Institute on Aging (NIA), para conocer los datos epidemiológicos actuales de estas dos enfermedades.

5. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

5.1 La resistencia a insulina en cerebro como principal causante de la neurodegeneración

5.1.1 Acciones de la insulina y el IGF-1 sobre el SNC

La insulina es sintetizada, de forma casi exclusiva, por las células β pancreáticas. Numerosas evidencias indican que la insulina presente en el SNC procede de la insulina periférica, que

atraviesa la barrera hematoencefálica (BHE) mediante un proceso regulado por transportador, no obstante, también existen pruebas consistentes con una síntesis local de insulina en cerebro. Así, en 1978, Havrankova demostró que la insulina estaba presente en cerebro de rata en una alta concentración y que ésta era independiente de los niveles periféricos de insulina. Además, se detectó en cerebro el péptido C (parte integral de la molécula de pro-insulina) y también mRNA para insulina (13). Estos hallazgos han permitido llegar a la conclusión de que, aunque la mayor parte de la insulina en el SNC procede de la insulina pancreática, una parte se puede producir localmente. Por su parte, el IGF-1 es sintetizado por el hígado en respuesta a la hormona de crecimiento (GH), sin embargo, también hay otros tejidos que son capaces de sintetizarlo de forma local, sin el control de la GH, entre ellos el cerebro (14). El IGF-1 se produce en el SNC principalmente durante el desarrollo del mismo y, en una menor proporción, en el cerebro maduro. A pesar de la expresión local de IGF-1, estudios recientes sugieren que el IGF-1 podría cruzar la BHE de forma similar a la insulina (14).

La insulina y el IGF-1 tienen importantes efectos en el SNC, regulando procesos clave como la homeostasis energética, la supervivencia neuronal, el aprendizaje y la memoria (13). Ambas moléculas se unen a receptores tirosina quinasa, IR e IGF-1R respectivamente, que se encuentran distribuidos por todo el cerebro, con una mayor densidad en el bulbo olfatorio, el hipotálamo y en dos de las áreas más afectadas por la EA: hipocampo y corteza cerebral. La unión de la insulina o el IGF-1 a su receptor induce un cambio conformacional en éste que conduce a su autofosforilación en residuos de tirosina específicos de las subunidades β . Esto da lugar al reclutamiento de los sustratos del receptor de insulina 1 y 2 (IRS-1 e IRS-2) que, al ser fosforilados en residuos de Tyr, activan dos vías de señalización principales (Figura 1):

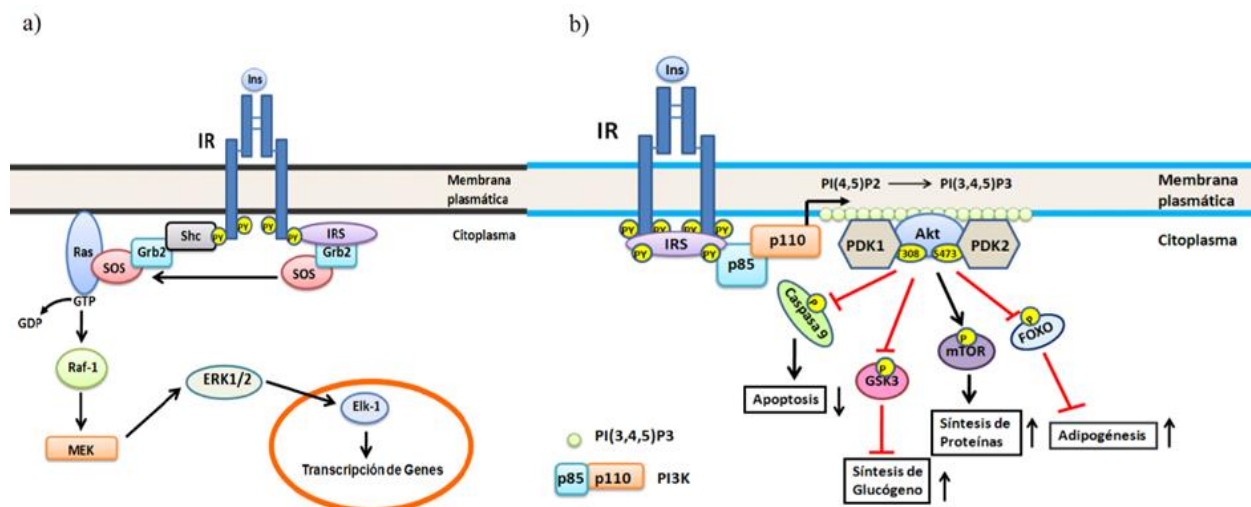


Figura 1. Activación de las vías MAPK/ERK (a) y PI3K/AKT (b) por la unión de insulina a su receptor (IR) (15).

- a) **Vía MAPK/ERK:** esta vía regula la expresión génica en los tejidos sensibles a insulina (15). A nivel cerebral, es responsable de la traducción de genes necesarios para los procesos de crecimiento, mantenimiento y reparación neuronal. Así mismo, esta vía actúa como moduladora de la plasticidad sináptica del hipocampo, que sustenta el aprendizaje y la memoria (13).
- b) **Vía PI3K/AKT:** las respuestas biológicas generadas por esta vía consisten en un aumento del crecimiento celular, la supervivencia, el metabolismo energético e inhibición de la apoptosis. Algunos de los mecanismos apoptóticos que son inhibidos por insulina/IGF-1 a través de fosforilación mediada por Akt son: caspasa 9, BAD (inhibidor de la proteína antiapoptótica Bcl-2), Forkhead Box O (FoxO), glucógeno sintasa quinasa 3 (GSK3) y factor nuclear kappa B (NF-κB) (16). Además, a nivel cerebral, esta vía está implicada en el mantenimiento de la plasticidad sináptica, la consolidación de la memoria y la síntesis de óxido nítrico (NO) (13).

A través de los procesos descritos podemos concluir que insulina e IGF-1, tienen un papel fundamental en la función cognitiva. Por tanto, la deficiencia en la señalización de insulina/IGF-1 en cerebro tiene efectos deletéreos sobre la integridad estructural y funcional del SNC, pudiendo conducir a procesos neurodegenerativos.

5.1.2 “Diabetes tipo 3”: un nuevo concepto del Alzheimer

Existe un número creciente de pruebas que apoyan la idea de que la EA podría ser considerada como una enfermedad metabólica mediada por la deficiencia y resistencia a insulina e IGF en cerebro (17). Este concepto surgió de estudios *post mortem* en cerebros de enfermos de Alzheimer, que mostraron evidencias moleculares y bioquímicas de un déficit en la señalización de insulina e IGF en cerebro: la resistencia a insulina/IGF en cerebro se reflejó en la disminución de la unión de insulina e IGF a sus receptores y la baja respuesta a la estimulación producida por ambas señales; mientras que la deficiencia de insulina/IGF se asoció a una expresión reducida de insulina e IGF en cerebro y fluido cerebroespinal (16). Desde un punto de vista molecular, la falta de interacción entre insulina e IR está asociada con un incremento de la fosforilación de los sustratos del receptor de insulina (IRS 1/2) en Ser 312, 616 y 636, lo cual produce la inactivación de los mismos y tiene un impacto negativo en las dos cascadas de señalización mediadas por insulina que se describieron anteriormente: la vía ERK/MAPK y la vía PI3K/AKT. A la luz de estas evidencias, el Alzheimer podría verse como un desorden cerebral que comparte características con la diabetes tipo 1 (deficiencia de insulina) y la diabetes tipo 2 (resistencia a insulina), por lo que se ha propuesto su denominación como “Diabetes tipo 3” (16).

Por otra parte, se ha descubierto que niveles altos de insulina en sangre de forma persistente, como los que se observan durante la primera fase de la DM2, pueden ejercer una influencia negativa en la memoria y otras funciones cognitivas. Esto podría deberse a que la hiperinsulinemia periférica prolongada produce una regulación a la baja de los receptores de insulina de la BHE, proceso que consiste en la internalización del complejo receptor-insulina mediante endocitosis, seguida de la degradación del mismo por la acción de enzimas lisosomales. Como consecuencia, se produce una disminución del número de receptores de insulina en la BHE, lo cual hace que se reduzca la sensibilidad a esta hormona (resistencia a insulina) y disminuya el transporte de la misma al cerebro (13). Por tanto, esta hipótesis sugiere que la resistencia periférica a insulina es un factor de riesgo para el desarrollo de la EA, estableciendo así una conexión entre DM2 y EA.

En resumen, numerosas evidencias pre-clínicas y clínicas han respaldado la idea de que la EA está dirigida o empeora por la aparición de resistencia a insulina. No obstante, la explicación de cómo se desarrolla esta resistencia y deficiencia de insulina en cerebro aún no se ha comprendido por completo.

5.1.3 Consecuencias de la resistencia a insulina/IGF en cerebro

A) **Efectos en el metabolismo de glucosa:** la reducción de la señalización por insulina tiene como consecuencia una disminución en la captación y utilización de glucosa por el cerebro. Esto se debe a que la insulina estimula la translocación del transportador de glucosa GLUT 4 desde el citosol a la membrana plasmática. GLUT 4 se expresa abundantemente, junto con los receptores de insulina, en el lóbulo medio temporal, el cual es una diana importante de la EA (15). Las deficiencias en el metabolismo de la glucosa dan lugar también a una alteración de los procesos mitocondriales implicados en la producción de energía, como veremos en el siguiente epígrafe.

B) **Estrés oxidativo:** las deficiencias en la función mitocondrial, ocasionadas por la falta de señalización por insulina, dan lugar a una disminución en la producción de energía y un incremento de la formación de especies reactivas de oxígeno y nitrógeno (ROS y RNS respectivamente). Estas especies pueden dañar diferentes orgánulos celulares como las mitocondrias, contribuyendo a la disfunción de estas. Los ataques moleculares dan lugar a la formación de aductos estables con DNA, RNA, lípidos y proteínas que comprometen la integridad neuronal (17). Por otra parte, el estrés oxidativo promueve la fosforilación de IRS-1/2 en Ser-312, -616 y -636 (aumentando la resistencia a insulina) y produce alteraciones en las proteínas implicadas en glicolisis, ciclo de Krebs y síntesis de ATP, lo cual reduce aún más el metabolismo de la glucosa. Todo esto da lugar a un mayor aumento del estrés oxidativo, por lo

que se incrementa el daño celular y, finalmente, se produce la muerte neuronal. Además cabe destacar que la acumulación del péptido β amiloide que se produce en la EA, también promueve la disfunción mitocondrial (Figura 2).

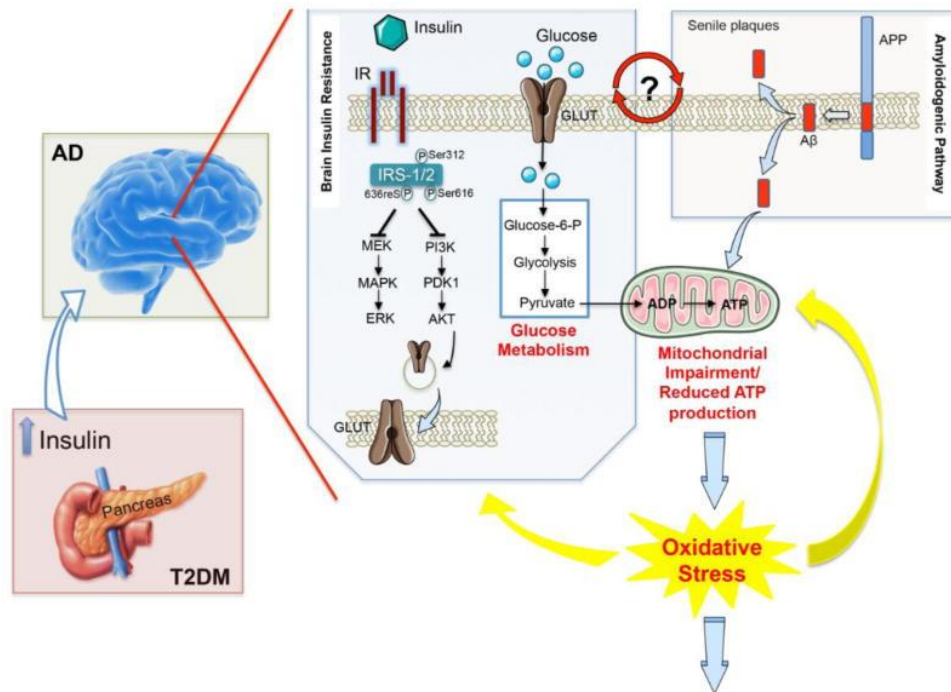


Figura 2. Efectos de la hiperinsulinemia (característica de la primera fase de la DM2) en el SNC. Los elevados niveles de insulina hacen que disminuya la expresión de los IR en la BHE, por lo que se reduce la señalización por insulina en las neuronas. Esto da lugar a un déficit en el metabolismo de glucosa, promoviendo la alteración de los procesos mitocondriales de producción de energía, lo que conduce a una situación de estrés oxidativo. El aumento de ROS y RNS produce un daño aun mayor de las mitocondrias y un aumento de la resistencia a insulina (13).

Dentro de este contexto de estrés oxidativo, también se produce la oxidación de aminoácidos, que da lugar a la formación de los productos avanzados de glicosilación (AGEs) y productos avanzados de oxidación proteica (AOPPs). Estos pueden atacar a otras moléculas generando radicales que dan lugar a la desnaturalización proteica y dejan las proteínas inactivas y con tendencia a la agregación. Los niveles elevados de AGEs son un marcador patológico común de la DM2 y la EA. Los estudios clínicos han mostrado que los altos niveles de glucosa en sangre dan lugar a una acumulación de AGEs en los tejidos de los sujetos diabéticos. Por ello, los pacientes diabéticos podrían tener un mayor riesgo de sufrir Alzheimer vía producción de AGEs, ya que la modificación del péptido β -amiloide ($A\beta$) producida por los AGEs acelera su agregación y la glicosilación de Tau estabiliza los ovillos neurofibrilares (13). Además, el receptor de AGEs (RAGE) ha demostrado ser capaz de unirse a $A\beta$ produciendo la activación de la microglía (sistema mononuclear fagocítico del SNC) y, en consecuencia, la neuroinflamación observada en la EA (14).

C) Fosforilación de la proteína Tau: los ovillos neurofibrilares son polímeros de la proteína Tau que se observan en el citoplasma de las neuronas en la EA y otras enfermedades neurodegenerativas. Normalmente, la proteína Tau se encuentra en forma soluble y se asocia con la tubulina del citoesqueleto para constituir un puente cruzado entre microtúbulos adyacentes que promueve su estabilidad y facilita el transporte de vesículas. Los ovillos neurofibrilares son formas agregadas e hiperfosforiladas de proteínas Tau (14). La hiperfosforilación de Tau se debe a la activación inapropiada de quinasas como la GSK3- β y la quinasa 5 dependiente de ciclina (cdk-5). Como consecuencia de esta hiperfosforilación, Tau se desnaturaliza y se agrega formando estructuras fibrilares insolubles (filamentos helicoidales y filamentos lisos) que constituyen los ovillos neurofibrilares. La acumulación intraneuronal de Tau fibrilar interrumpe la red del citoesqueleto e interfiere con los procesos de transporte, conduciendo a una neurodegeneración progresiva (17).

Existen cada vez mayores evidencias que sugieren que la expresión y fosforilación de Tau están reguladas por insulina e IGF. En la EA, como consecuencia de la resistencia a insulina e IGF en cerebro, aumenta la actividad de la quinasa GSK3- β , cuya sobre-estimulación es responsable, en parte, de la hiperfosforilación y agregación de Tau. Además, la reducción en la señalización de insulina e IGF en cerebro produce una deficiencia en la expresión del gen que codifica para Tau. Como consecuencia, hay una incapacidad para producir cantidades suficientes de proteína Tau soluble frente a una acumulación de Tau hiperfosforilada e insoluble, contribuyendo al colapso del citoesqueleto y generando una desconexión sináptica (17).

D) Acumulación del péptido β -amiloide: en las formas familiares de Alzheimer, el aumento en la síntesis y depósito de la APP o del A β se debe a mutaciones en los genes de la APP, la PSEN1 o la PSEN2. En los casos de Alzheimer esporádico, en cambio, la causa de la acumulación de APP/A β todavía está en discusión, si bien se ha visto que el déficit en la señalización por insulina/IGF altera la expresión y procesamiento de la APP, conduciendo al depósito de APP/A β en cerebro. Así, los estudios han mostrado que la estimulación producida por insulina promueve el tráfico de A β desde el aparato de Golgi, donde se origina, hasta la membrana plasmática para su secreción extracelular. Por otra parte, la insulina inhibe la degradación intracelular del A β por la enzima que degrada insulina (IDE), por tanto, en estados de hiperinsulinemia (como los que se producen en la primera fase de la DM2), la IDE se desvía hacia la degradación de insulina permitiendo la acumulación del A β (17).

Al mismo tiempo, APP y A β comprometen la señalización producida por insulina al competir con ella y disminuir su afinidad para unirse al IR. Los oligómeros de APP y A β , por su parte,

reducen la expresión de los receptores de insulina y producen su desensibilización. Además interfieren con la activación de la vía PI3K/AKT conduciendo a una disminución en la supervivencia, activación de la GSK-3 β e hiperfosforilación de Tau (16). Por tanto, la formación de depósitos de APP/A β tiene un efecto de retroalimentación positiva, promoviendo el aumento de la resistencia a insulina en cerebro, lo cual facilita la neurodegeneración progresiva y el deterioro cognitivo.

E) **Estrés del retículo endoplásmico:** el RE es un orgánulo fundamental que media un amplio espectro de funciones como: síntesis, modificación, plegamiento y tráfico de proteínas, homeostasis del Ca²⁺ intracelular y síntesis de lípidos (18). El estrés del RE se produce por una alteración de los mecanismos de homeostasis que genera una acumulación de proteínas malplegadas en el lumen del RE. Normalmente el RE se adapta al estrés mediante la activación de una serie de vías de señalización que, en conjunto, dan lugar a lo que se conoce como “respuesta a proteínas mal-plegadas” (*Unfolded Protein Response*, UPR, en inglés). La UPR incluye la expansión del lumen del ER, el aumento de la capacidad de plegamiento, la disminución de la síntesis proteica y el aumento de la eliminación de proteínas mal plegadas mediante el sistema de degradación proteico asociado al RE (ERAD). No obstante, en condiciones de estrés prolongado, la UPR da lugar a la activación de vías de señalización implicadas en muerte celular, como JNK, caspasa 12 y CHOP (19).

La resistencia a insulina en cerebro contribuye al estrés del RE porque las funciones que controla este orgánulo requieren glucosa como fuente de energía y la resistencia a insulina dificulta la captación y metabolismo de glucosa, como se explicó anteriormente. Además el estrés crónico del RE altera el metabolismo lipídico produciendo una acumulación de lípidos tóxicos (como ceramidas) y activación de cascadas proinflamatorias y proapoptóticas. Así, se ha observado que el estrés del RE y la desregulación de la homeostasis lipídica en cerebro empeoran con la severidad de la EA y la resistencia a insulina/IGF en cerebro (17).

5.2 Amilina: posible conexión entre Diabetes Mellitus tipo 2 y Alzheimer

La amilina, también llamada polipéptido amiloide de los islotes (IAPP), es una hormona peptídica de 37 aminoácidos sintetizada y co-secretada junto con la insulina por las células β -pancreáticas. No obstante, también se expresa en otras localizaciones como el intestino y el sistema nervioso sensitivo (20). Actualmente está en discusión su potencial papel como conector entre DM2 y EA, debido a su capacidad para formar depósitos amiloides en los islotes pancreáticos de pacientes con DM2, así como en otros órganos como el cerebro, pudiendo contribuir al daño cerebro-vascular y la neurodegeneración observados en la EA (21).

La amilina actúa de forma fisiológica como señal de saciedad, siendo secretada por las células β -pancreáticas junto con insulina en respuesta a la ingesta de alimentos. Las acciones producidas por la liberación de amilina incluyen: reducción de la ingesta, inhibición de la secreción de ácido gástrico, disminución del vaciamiento gástrico e inhibición de la secreción pancreática de glucagón. Por otra parte la amilina actúa como señal de adiposidad, es decir, se secreta de forma proporcional a la adiposidad del cuerpo y disminuye la ingesta por aumento de los efectos de las señales de saciedad. Además, la amilina también incrementa el gasto energético, ya que aumenta la actividad del tejido adiposo marrón mediante acciones que implican al sistema nervioso simpático. Gran parte de estas acciones son mediadas por ciertas áreas del cerebro, principalmente el área postrema, que presentan zonas de alta afinidad para la amilina (22).

Los efectos fisiológicos de la amilina requieren que la hormona esté en forma monomérica y soluble. No obstante, bajo ciertas condiciones patológicas, como la DM2, la amilina puede agregarse formando depósitos amiloides insolubles que inducen efectos tóxicos. La formación de depósitos de amilina amiloide sólo puede surgir en los islotes pancreáticos de humanos, primates y gatos, ya que sólo la amilina de estas especies contiene una región amiloidogénica en su secuencia de aminoácidos (residuos del 20 al 29). En otras especies, en cambio, esta región presenta uno o más residuos de prolina que desestabilizan la formación de estructuras secundarias ordenadas como la lámina β , lo cual es un requisito esencial para la amiloidogénesis (22). Los mecanismos responsables de la formación de depósitos de amilina no están del todo claros, pero se sabe que existen factores que promueven este proceso: resistencia a insulina con hiperglucemia, introducción de genes de obesidad (ob) o glicosilación de amilina. Además, el cambio del ratio amilina/insulina en plasma inducido por la dieta u otros estímulos, se relaciona con la formación de amilina amiloide en el páncreas (20).

Los depósitos de IAPP en los islotes pancreáticos están presentes en el 90% de los individuos con DM2 y su formación está asociada con la pérdida progresiva de las células β , que conduce al desarrollo de la DM2 (23). Aunque los mecanismos por los que los agregados de IAPP producen la apoptosis de las células β no se conocen completamente, se piensa que uno de los principales mecanismos es el estrés del RE. La resistencia periférica a insulina, que se produce en las primeras fases de la DM2, hace que las células β produzcan más insulina y, de forma paralela, hay un incremento en la síntesis de amilina por lo que, a largo plazo, se produce estrés del RE. Esto da lugar a la activación de la UPR (respuesta ya explicada en el apartado del estrés del RE) para hacer frente al aumento de la síntesis proteica. No obstante, como se señaló anteriormente, en condiciones de estrés prolongado se produce el fallo de las respuestas

homeostáticas de la UPR, por lo que se produce la acumulación de proteínas mal-plegadas y se induce la apoptosis de las células β (22).

La tendencia de la amilina a formar depósitos amiloides en el páncreas y sus consecuencias citotóxicas son notablemente similares a las del $A\beta$, que tiende a formar agregados en el SNC tras el procesamiento enzimático de la proteína precursora del β -amiloide (APP). En condiciones fisiológicas, existe un equilibrio entre la producción y aclaramiento de los péptidos $A\beta$ en cerebro y el proceso de aclaramiento depende principalmente de la acción de dos proteínas: la ApoE, que es capaz de transportar el $A\beta$ fuera del cerebro, y la IDE, que puede producir la degradación del mismo. Sin embargo, este aclaramiento puede verse interrumpido por alteraciones metabólicas, en concreto por las asociadas con la DM2, ya que en esta patología se produce una deficiencia de la IDE, lo cual facilita la agregación de $A\beta$. Este hecho representa una conexión crucial entre la DM2 y el riesgo aumentado de padecer EA (22). Por otra parte, la deficiencia de IDE también puede permitir la agregación de la amilina, no sólo en los islotes pancreáticos, como se creía hasta hace poco, sino también en el SNC. Así, se han encontrado placas y oligómeros de amilina en el lóbulo temporal de pacientes con DM2 y también en el parénquima cerebral de pacientes con EA, en este último caso co-localizadas con placas de $A\beta$ (21). Estas observaciones sugieren, por tanto, que los desórdenes metabólicos como la DM2 pueden promover la acumulación de amilina amiloide en cerebro, por lo que la amilina podría constituir un “segundo amiloide” en la EA. No obstante, aún no está claro si la amilina que forma depósitos en el cerebro se produce localmente o es secretada por el páncreas.

A pesar de estos hallazgos, todavía existe controversia sobre si estos efectos neuropatológicos de la amilina pueden estar relacionados o inducidos por alteraciones en la homeostasis periférica de amilina. Algunos investigadores sugieren que el primer mecanismo que conduce a la formación de depósitos de amilina en el cerebro es la hiperamilinemia, condición patológica en la que hay una hipersecreción crónica de amilina por las células β pancreáticas. La hiperamilinemia se produce frecuentemente en individuos con obesidad o resistencia a insulina (pre-diabéticos), coincidiendo a menudo con la hiperinsulinemia. Un pilar fundamental de la “teoría de la hiperamilinemia” es que la amilina periférica puede atravesar fácilmente la BHE por lo que un incremento en la secreción periférica de amilina podría facilitar la formación de depósitos amiloides en el cerebro. No obstante, estudios recientes señalan que los niveles reducidos de amilina periférica, más que los elevados, pueden provocar el desarrollo de las disfunciones cognitivas y neurológicas observadas en la EA moderada o establecida. Esto podría deberse a la competencia entre amilina y $A\beta$ para unirse a su receptor en el SNC, el receptor de calcitonina (CTR), el cual se expresa de forma ubicua en el cerebro y se encuentra acoplado con la proteína 3 modificadora de la actividad del receptor (RAMP3). El aumento

de la unión de A β al complejo CTR-RAMP3 ocurre en condiciones de hipoamilinemia, y puede facilitar la oligomerización y formación de placas de A β en el SNC (22).

Por consiguiente, de estas observaciones se puede concluir que, tanto la hiperamilinemia como la hipoamilinemia, están implicadas en la amiloidogénesis en el SNC y sus efectos deletéreos sobre la función cognitiva. Como se señaló anteriormente, durante las etapas tempranas de la DM2 hay una sobreproducción crónica de amilina, lo cual resulta ser tóxico para las células β pancreáticas y conduce a la pérdida de éstas. En consecuencia, la producción de amilina se ve muy disminuida en las fases tardías de la DM2, conduciendo a estados de hipoamilinemia. La consideración de estos cambios temporales en la producción de amilina es importante para comprender por qué ambas situaciones, hiper e hipoamilinemia, se asocian con un incremento de la formación de depósitos amiloides (Figura 3):

- La hiperamilinemia (característica de las primeras fases de la DM2) juega un papel importante en la formación de los primeros depósitos de amilina amiloide en el SNC.
- La hipoamilinemia (característica de las fases tardías de la DM2) se asocia más con la formación de depósitos de A β en el cerebro y la aparición de los procesos neurodegenerativos asociados.

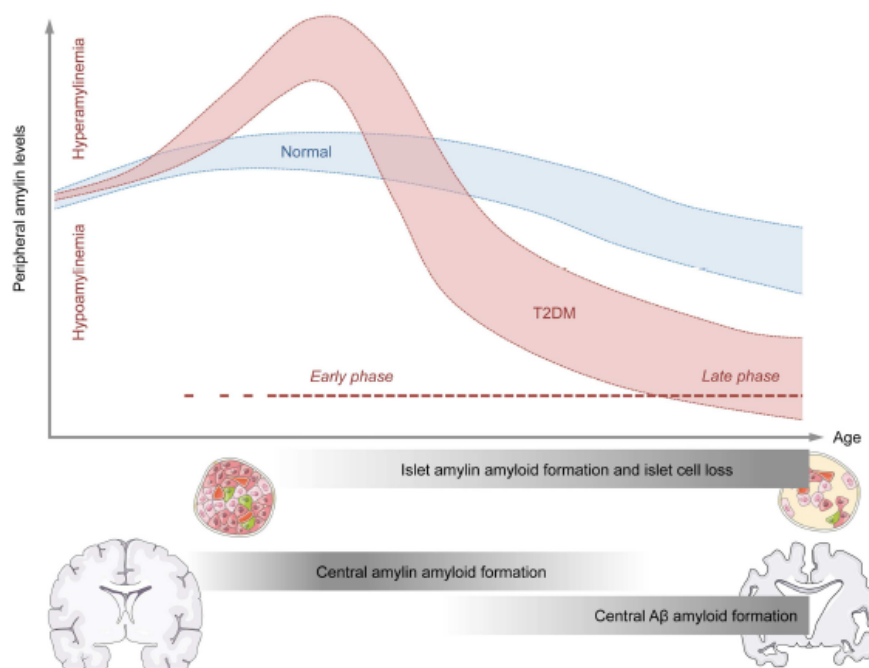


Figura 3. Modelo de asociación temporal entre la producción anormal de amilina y la evolución de la DM2 y la neurodegeneración. La gráfica representa la posible relación entre la edad (eje X) y los niveles periféricos de amilina (eje y), bajo condiciones normales (en azul) y condiciones de DM2 (en rojo) (22).

5.3 Utilidad terapéutica de la amilina y sus análogos

Como se describió en el anterior apartado, la amilina y el péptido A β comparten importantes características, entre las que destacan su estructura secundaria similar (en lámina β), su unión al mismo receptor (CTR-RAMP3) y su degradación por la proteasa IDE. Sin embargo, algunos

estudios con modelos murinos de EA, han mostrado que la inyección intraperitoneal crónica de amilina o su análogo pramlintide, reduce los depósitos amiloides y la concentración de A β en el cerebro (24). Estos tratamientos aumentaron significativamente el aprendizaje y la memoria de los ratones, lo cual se evaluó mediante test de comportamiento como “Y maze” y “Morris water maze”. Por otra parte, los estudios en humanos mostraron que las personas ancianas con deterioro cognitivo leve o EA, tenían concentraciones de amilina en plasma inferiores a los controles sanos y se observó que existía una correlación positiva entre los niveles de amilina en plasma y las puntuaciones de los test de memoria, visión espacial y función ejecutiva (20). Estas evidencias concuerdan con la hipótesis expuesta anteriormente, según la cual, durante la fase tardía de la DM2, se produce un estado de hipoamilinemia que conduce a la formación de depósitos de A β en cerebro y, por tanto, al desarrollo de la EA. Todo lo anterior sugiere que la administración de amilina o de sus análogos sintéticos, podría reducir los efectos de la EA en el cerebro proporcionando una nueva vía en el tratamiento de esta enfermedad.

El estudio del mecanismo por el cual la amilina produce estos efectos, reveló que ésta y sus análogos atraviesan la BHE y mejoran la eliminación del péptido A β del cerebro, aumentando la concentración de A β en el fluido cerebro-espinal (CSF) y en la sangre, probablemente a través de sus efectos en la circulación cerebral (Figura 4). El aumento de los niveles de A β en plasma será proporcional a la cantidad de A β en cerebro.

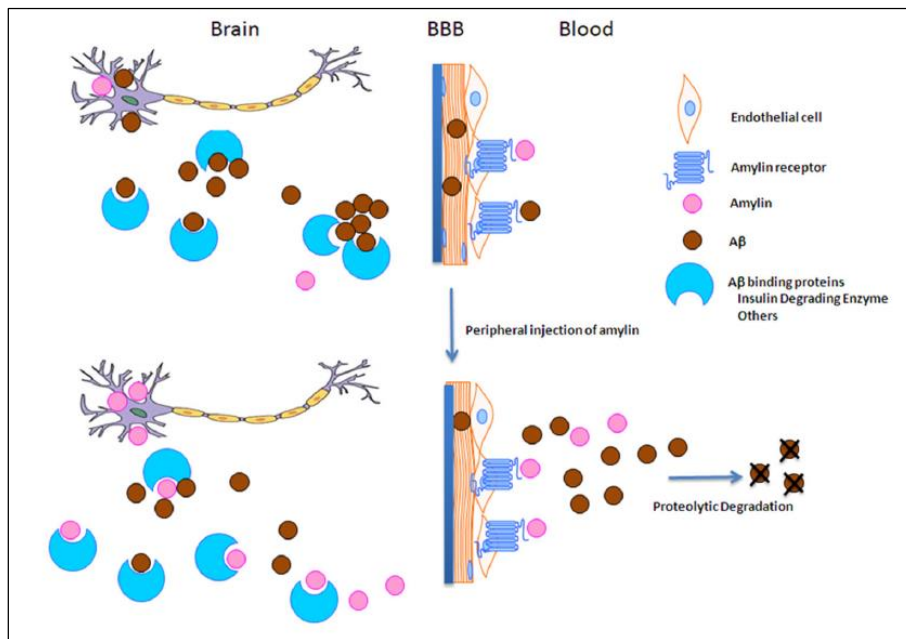


Figura 4. Efectos de la amilina y sus análogos sobre los depósitos de A β en cerebro (20).

Además, las altas cantidades de A β en el cerebro de una persona con EA, pueden bloquear la capacidad de la amilina para unirse a su receptor e interferir con las funciones normales de ésta en el cerebro. Por tanto, un aporte exógeno de péptidos del tipo de la amilina permitiría

reestablecer las acciones de la amilina en cerebro, entre las que destacan la mejora del metabolismo de glucosa, el estímulo de la regeneración neural y la modulación de procesos inflamatorios.

No obstante, la utilidad terapéutica de la amilina es limitada ya que, como se explicó anteriormente, la amilina humana tiende a formar agregados en el páncreas en condiciones de resistencia a insulina, por tanto, no sería un tratamiento apropiado para pacientes con EA y DM2 concomitantes. Esta limitación se puede superar mediante el empleo de pramlintide, un péptido sintético análogo de amilina que se desarrolló para el tratamiento de la DM2, con el fin de regular el metabolismo de la glucosa e inhibir el apetito. Pramlintide se diferencia de la amilina en que, las prolinas de las posiciones 25, 28 y 29 que presenta esta última, son sustituidas por otros aminoácidos, de forma que disminuye su tendencia a la agregación pero produce los mismos efectos que la amilina en el cerebro (20). Además, Pramlintide tiene un perfil de seguridad favorable, siendo las náuseas su reacción adversa más común.

Al ser un fármaco relativamente nuevo, aún no se dispone de datos sobre la relación entre el uso de Pramlintide y el desarrollo de EA, pero otros medicamentos, que influyen en los niveles de amilina en sangre, sí se han asociado con la función cognitiva en humanos. Por ejemplo, la metformina disminuye la concentración de amilina en suero de pacientes con DM2 y algunos estudios han relacionado su uso con un riesgo aumentado de padecer EA (25). Por el contrario, otros fármacos como las sulfonilureas, que no modifican los niveles séricos de amilina, no han mostrado producir un aumento del riesgo de EA.

6. CONCLUSIONES

Numerosos estudios epidemiológicos han mostrado una incidencia aumentada de EA entre las personas que padecen DM2, evidenciando que ésta patología es un factor de riesgo significativo en el desarrollo de la EA. Existen distintos mecanismos que relacionan ambas enfermedades, si bien la hipótesis de mayor relevancia actualmente es que la EA es una enfermedad metabólica producida por la resistencia y deficiencia de insulina e IGF en cerebro. Esta condición inicia una serie de eventos como el estrés oxidativo, la disfunción mitocondrial, la neuro-inflamación, el estrés del RE y la formación de agregados insolubles (ovillos neurofibrilares y placas del péptido A β), que comprometen la función cognitiva y producen una neurodegeneración progresiva. Por otra parte, se ha visto que la amilina podría jugar un papel importante en la conexión entre ambas enfermedades, ya que su tendencia a formar depósitos amiloides no se restringe a los islotes pancreáticos, sino que también se extiende al SNC, donde se han encontrado placas formadas por amilina y péptido A β . Además la producción anormal de amilina es una característica distintiva de la DM2, tanto en la fase temprana, donde se produce

una situación de hiperamilinemia, como en la fase tardía, donde se produce una hipoamilinemia. Estas variaciones en los niveles de amilina se han asociado con un incremento en la formación de depósitos amiloides en cerebro y la aparición de los procesos neurodegenerativos asociados. A raíz de estos descubrimientos, se ha estudiado la potencial actividad terapéutica de la amilina y sus análogos sintéticos en el tratamiento de la EA, ya que podrían ser útiles en los estados de hipoamilinemia. Así, se ha visto que la administración de análogos no amiloidogénicos de la amilina, como pramlintide, puede reducir los depósitos del A β en el cerebro y restaurar las funciones de la amilina sin el riesgo de formar agregados citotóxicos que presenta la amilina. Por tanto, los péptidos análogos de la amilina podrían convertirse en una nueva vía para el tratamiento de la EA, si bien aún se requiere una investigación más profunda para entender los mecanismos por los que la amilina produce sus efectos en el cerebro.

7. BIBLIOGRAFÍA

1. Cho NH, Whiting D, Forouhi N, Guariguata L, Hambleton I, Li R et al. IDF Diabetes Atlas [Internet]. 7th ed. Brussels: International Diabetes Federation; 2015 [citado 20 feb 2016] Disponible en: <http://www.diabetesatlas.org/resources/2015-atlas.html>
2. Bartolomé A, Guillén C y Benito M. Role of the TSC1-TSC2 Complex in the Integration of Insulin and Glucose Signaling Involved in Pancreatic Beta-Cell Proliferation. *Endocrinology*. 2010; 151(7): p. 3084–3094.
3. Hernández ÁG. Principios de bioquímica clínica y patología molecular. 1ª ed. Barcelona: Elsevier; 2010.
4. De Felice FG, Ferreira ST. Inflammation, Defective Insulin Signaling and Mitochondrial Dysfunction as Common Molecular Denominators. *Diabetes*. 2014; 63: p. 2262–2272.
5. Romano MF, Nissen MD, Del Huerto Paredes NM, Parquet CA. Enfermedad de Alzheimer. *Rev de Posgrado de la VIa Cátedra de Medicina*. 2007; 175: p. 9-12.
6. Holtzman DM, JC Morris, Goate A. Alzheimer's Disease: The Challenge of the Second Century. *Sci Transl Med*. 2011; 3(77): p. 77sr1.
7. Alzheimer's Disease Education and Referral (ADEAR) Center. Alzheimer's Disease Fact Sheet [Internet]. National Institute on Aging; 2015 [actualizado 10 mar 2016; citado 12 mar 2016]. Disponible en: <https://www.nia.nih.gov/alzheimers/publication/alzheimers-disease-fact-sheet>
8. Poirier J, Miron J, Picard C, Gormley P, Thérout L, Breitner J et al. Apolipoprotein E and lipid homeostasis in the etiology and treatment of sporadic Alzheimer's disease. *Neurobiol Aging*. 2014; 35(2): p. S3-S10.
9. Liu C, Kanekiyo T, Xu H, Bu G. Apolipoprotein E and Alzheimer disease: risk, mechanisms and therapy. *Nat Rev Neurol*. 2013; 9(2): p. 106–118.
10. Prince M, Wimo A, Guerchet M, Ali GC, Wu Y, Prina M. World Alzheimer Report 2015: The Global Impact of Dementia [Internet]. Londres: Alzheimer's Disease International;

2015 [citado 13 mar 2016]. Disponible en: <http://www.alz.co.uk/research/world-report-2015>

11. Korolev IO. Alzheimer's Disease: A Clinical and Basic Science Review. *Med Student Res J*. 2014; 4: p. 24-33.
12. Li X, Song D, Leng SX. Link between type 2 diabetes and Alzheimer's disease: from epidemiology to mechanism and treatment. *Clin Interv Aging*. 2015; 10: p. 549–560.
13. Butterfield DA, Di Domenico F, Barone E. Elevated Risk of Type 2 Diabetes for Development of Alzheimer Disease: a Key Role for Oxidative Stress in Brain. *Biochim Biophys Acta*. 2014; 1842(9): p. 1693–1706.
14. Bosco D, Fava A, Plastino M, Montalcini T, Pujia A. Possible implications of insulin resistance and glucose metabolism in Alzheimer's disease pathogenesis. *J Cell Mol Med*. 2011; 15(9): p. 1807-1821.
15. Olivares Reyes JA and Arellano Plancarte A. Bases moleculares de las acciones de la insulina. Departamento de Bioquímica, Centro de Investigación y de Estudios Avanzados del IPN. 2008; 27: p. 9-18.
16. De la Monte SM. Type 3 Diabetes is Sporadic Alzheimer's disease: Mini-Review. *Eur Neuropsychopharmacol*. 2014; 24(12): p. 1954–1960.
17. De la Monte SM, Tong M. Brain metabolic dysfunction at the core of Alzheimer's disease. *Biochem Pharmacol*. 2014; 88(4): p. 548–559.
18. Wang S, Kaufman RJ. The impact of the unfolded protein response on human disease. *J Cell Biol*. 2012; 197(7): p. 857–867.
19. Back SH, Kaufman RJ. Endoplasmic Reticulum Stress and Type 2 Diabetes. *Annu Rev Biochem*. 2012; 81: p. 767–793.
20. Qiu WQ, Zhu H. Amylin and its analogs: a friend or foe for the treatment of Alzheimer's disease? *Front Aging Neurosci*. 2014; 6(186): p. 1-9.
21. Despa F and DeCarli C. Amylin: what might be its role in Alzheimer's disease and how could this affect therapy? *Expert Rev Proteomics*. 2013; 10(5): p. 403–405.
22. Lutz TA, Meyer U. Amylin at the interface between metabolic and neurodegenerative disorders. *Front Neurosci*. 2015; 9.
23. Mukherjee A, Morales-Scheihing D, Butler PC, Soto C. Type 2 diabetes as a protein misfolding disease. *Trends Mol Med*. 2015; 21(7): p. 439-449.
24. Zhu H, Wang X, Wallack M, Li H, Carreras I, Dedeoglu A et al. Intraperitoneal injection of the pancreatic peptide amylin potently reduces behavioral impairment and brain amyloid pathology in murine models of Alzheimer's disease. *Mol Psychiatry*. 2015; 20: p. 232–239.
25. Moore EM, Mander AG, Ames D, Kotowicz MA, Carne RP, Brodaty H et al. Increased Risk of Cognitive Impairment in Patients With Diabetes Is Associated With Metformin. *Diabetes Care*. 2013; 36: p. 2981–2987.