



# DIABETES Y ALZHEIMER

Autor: Beatriz Ardizone Jiménez

Convocatoria: Junio 2016

Facultad de Farmacia. Universidad Complutense de Madrid

## INTRODUCCIÓN Y ANTECEDENTES

La **Diabetes Mellitus tipo 2 (DM2)** y la **enfermedad de Alzheimer (EA)** son dos enfermedades crónicas cuya prevalencia ha crecido de forma paralela durante las últimas décadas. La DM2 se caracteriza por una **resistencia periférica a la acción de la insulina** y una posterior **disfunción de las células  $\beta$  pancreáticas**, lo cual incapacita a la persona para compensar dicha resistencia y da lugar a una hiperglucemia crónica. La EA, en cambio, produce una atrofia cerebral progresiva y, a nivel microscópico, se distingue por dos elementos: las **placas amiloides**, depósitos extracelulares cuyo principal componente es el péptido  $\beta$ -amiloide ( $A\beta$ ), y los **ovillos neurofibrilares**, estructuras intracelulares formadas por una forma hiperfosforilada y agregada de la proteína Tau. 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. En este trabajo se recogen algunas de las líneas de investigación de mayor relevancia en la actualidad.

## OBJETIVOS

El objetivo de este trabajo es realizar una revisión sobre los últimos avances en la investigación de la relación entre DM2 y EA. Además, se pretende identificar posibles nuevas dianas terapéuticas para ralentizar el progreso de la EA.

## RESULTADOS Y DISCUSIÓN

### 1. La resistencia a insulina en cerebro como principal causante de la EA: hipótesis de la "Diabetes tipo 3".

La insulina y el factor de crecimiento similar a insulina 1 (IGF-1) tienen importantes efectos en el SNC, regulando procesos clave como la homeostasis energética, la supervivencia neuronal, el aprendizaje y la memoria. Ambas moléculas se unen a receptores tirosina quinasa, IR e IGF-1R respectivamente, que se encuentran distribuidos por todo el cerebro, y activan dos vías de señalización implicadas en el mantenimiento de la plasticidad sináptica y la síntesis de óxido nítrico (NO) entre otros procesos: la vía MAPK/ERK y la vía PI3K/AKT.

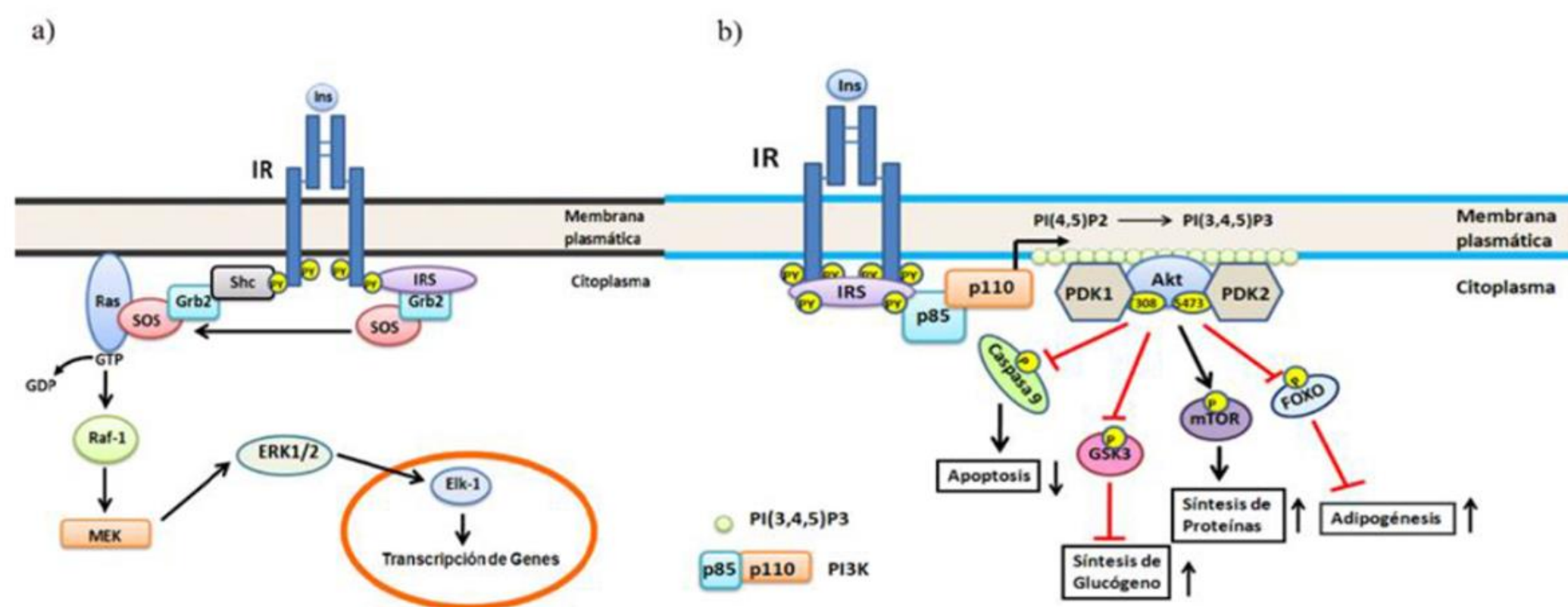


Figura 1. Activación de las vías MAPK/ERK (a) y PI3K/AKT (b) por la unión de insulina a su receptor

Un gran número de pruebas han mostrado que, en el cerebro de las personas con EA, se produce una **deficiencia y resistencia a insulina e IGF-1**. Esto podría deberse a que los altos niveles de insulina en sangre que se alcanzan en la primera fase de la DM2, producen una regulación a la baja de los receptores de insulina de 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. Todo esto hace que algunos autores consideren la EA como una enfermedad metabólica, denominándola "Diabetes tipo 3".

#### Consecuencias de la resistencia a insulina/IGF-1 en cerebro:

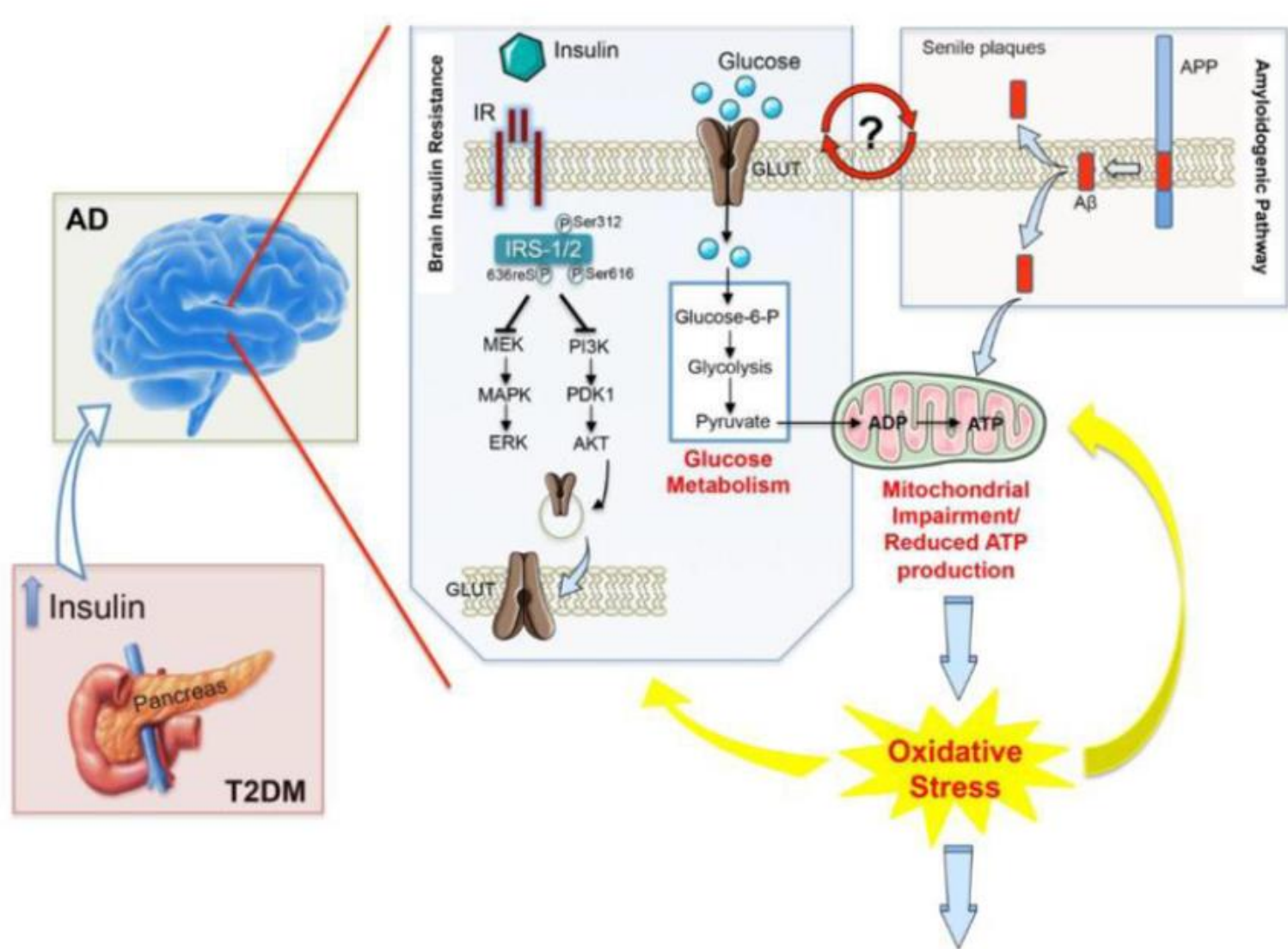
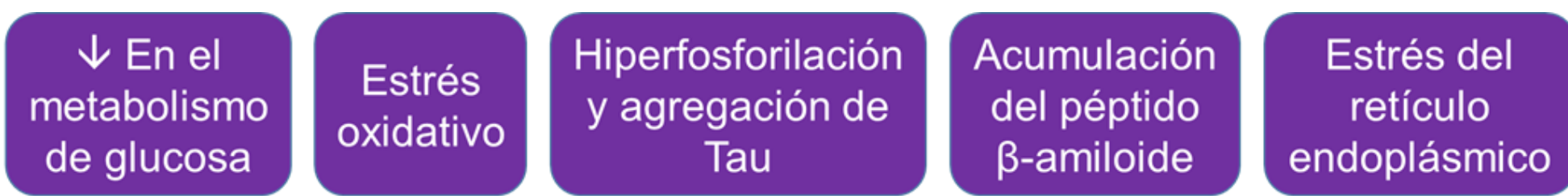


Figura 2. Efectos de la hiperinsulinemia (característica de la primera fase de la DM2) en el SNC.

### 2. Amilina: una posible conexión entre DM2 y EA.

La amilina (IAPP) es una hormona sintetizada y co-secretada junto con la insulina por las células  $\beta$ -pancreáticas que actúa principalmente como señal de saciedad. Para ejercer sus efectos debe estar en forma monomérica y soluble, no obstante, bajo ciertas condiciones patológicas, como la resistencia a insulina, la amilina forma depósitos amiloides insolubles en los islotes pancreáticos que inducen efectos tóxicos. Estos depósitos están presentes en el 90% de los individuos con DM2 y su formación está asociada con la pérdida progresiva de las células  $\beta$ , que conduce al desarrollo de esta enfermedad. Por otra parte, el descubrimiento de placas de amilina en el cerebro de pacientes con DM2 y en pacientes con EA (en este caso co-localizadas con placas de  $A\beta$ ), sugiere que **los desórdenes metabólicos como la DM2 pueden promover la acumulación de amilina en cerebro**, por lo que la amilina podría constituir un "segundo amiloide" en la EA.

## METODOLOGÍA

Se llevó a cabo una revisión bibliográfica utilizando las bases de datos Medline y Google Académico. También se consultaron informes de organizaciones como International Diabetes Federation (IDF) o Alzheimer's Disease International (ADI).

### Relación entre las alteraciones en la homeostasis periférica de amilina y sus efectos en cerebro:

- 1º) **Hiperamilinemia** (coincidente con la primera fase de la DM2)  $\rightarrow$  la amilina atraviesa la BHE y puede formar depósitos amiloides en cerebro.
- 2º) **Hipoamilinemia** (característica de la fase tardía de la DM2)  $\rightarrow$   $A\beta$  compete con amilina para unirse a su receptor en SNC (CTR-RAMP3) y aumenta la formación de placas de  $A\beta$  en cerebro (más neurotóxicas).

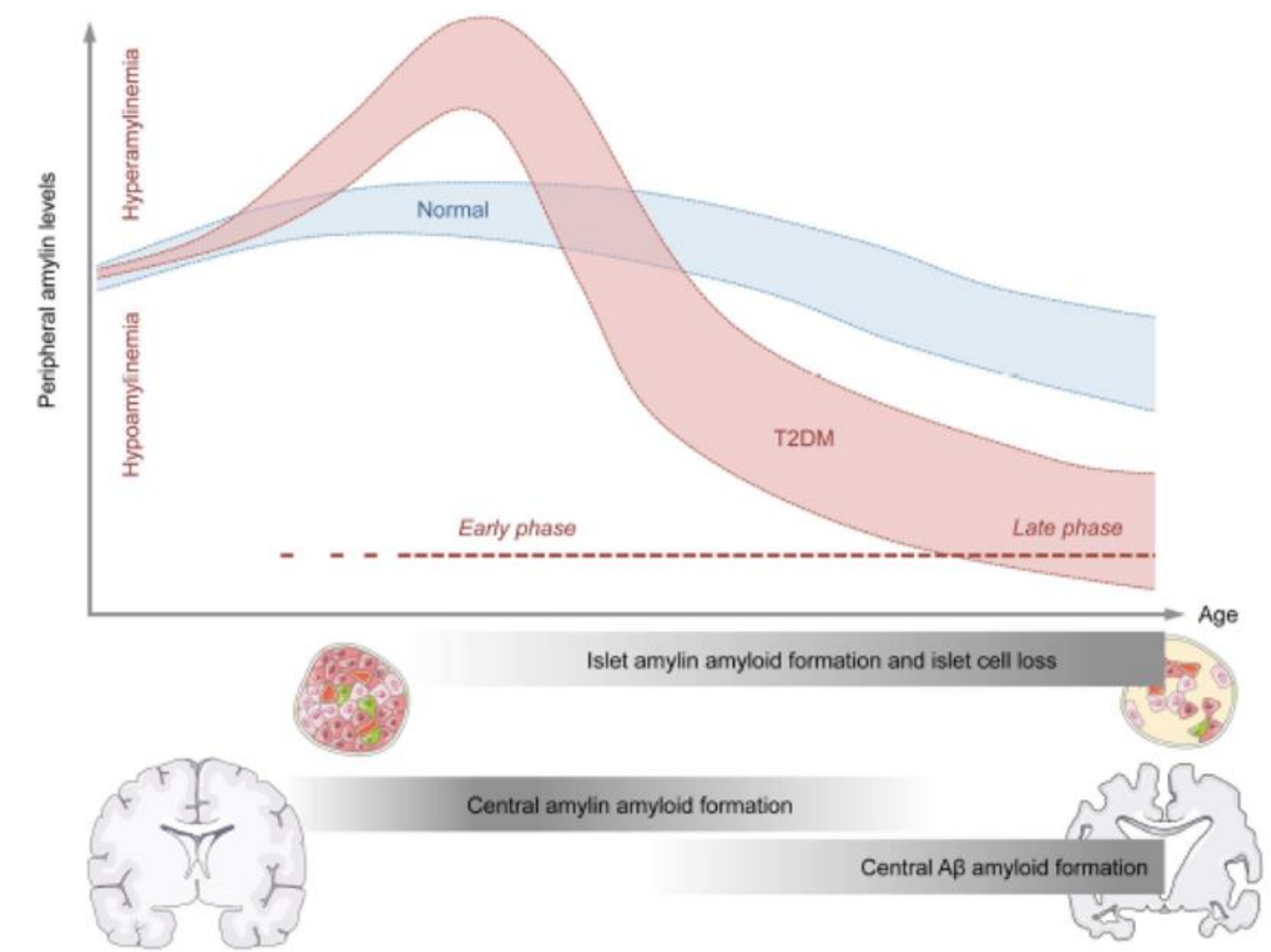


Figura 3. Asociación entre la producción anormal de amilina y la evolución de la DM2 y la neurodegeneración.

### 3. Utilidad terapéutica de la amilina y sus análogos

Estudios realizados con modelos murinos de EA han mostrado que la inyección intraperitoneal crónica de amilina reduce los depósitos amiloides y la concentración de  $A\beta$  en el cerebro (Figura 4).

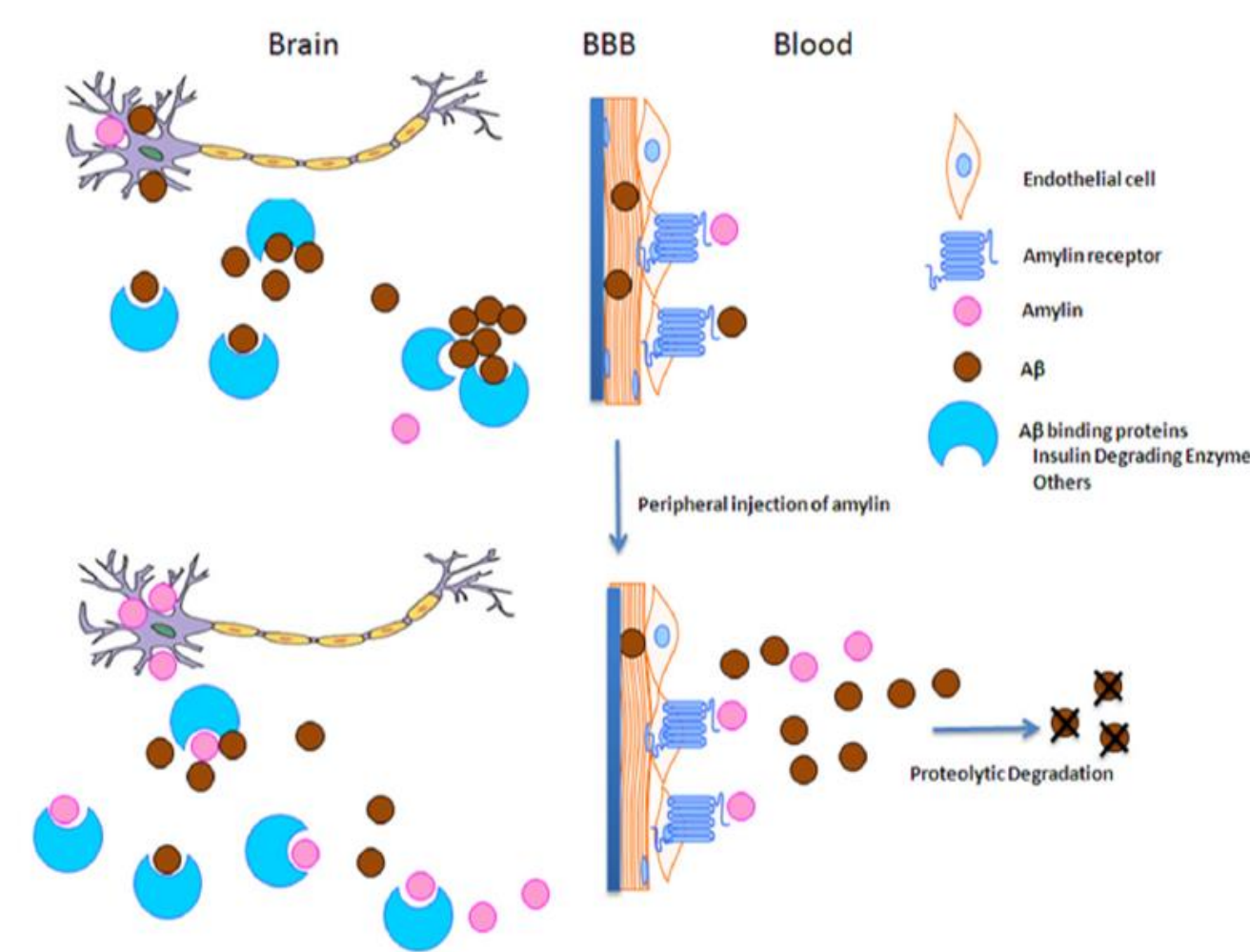


Figura 4. Efectos de la amilina y sus análogos sobre los depósitos de  $A\beta$  en cerebro.

No obstante, el empleo de amilina humana en terapéutica está limitado por su tendencia a formar agregados en el páncreas en condiciones de resistencia a insulina. Esto se puede solventar con el uso de **pramlintide**, un péptido sintético análogo de amilina que se desarrolló para el tratamiento de la DM2 y cuya estructura impide la formación de agregados.

## CONCLUSIONES

- Algunos autores consideran que la EA es una enfermedad metabólica producida por la resistencia y deficiencia de insulina e IGF en cerebro.
- La amilina podría jugar un papel importante en la conexión entre DM2 y EA, ya que las alteraciones en la producción de amilina que tienen lugar en la DM2 se han asociado con un incremento en la formación de depósitos amiloides en cerebro y la aparición de los procesos neurodegenerativos asociados.
- La administración de análogos no amiloidogénicos de la amilina, como pramlintide, puede reducir los depósitos del  $A\beta$  en el cerebro sin el riesgo de formar agregados citotóxicos que presenta la amilina.

## BIBLIOGRAFÍA

1. 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): 1807-1821.
2. 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): 1693-1706.
3. Lutz TA, Meyer U. Amylin at the interface between metabolic and neurodegenerative disorders. Front Neurosci. 2015; 9.
4. Zhu H, Wang X, Wallack M, Li H, Carreras I, Dedeoglu A et al. Intraperitoneal injection of the pancreatic peptide amylin potentially reduces behavioral impairment and brain amyloid pathology in murine models of Alzheimer's disease. Mol Psychiatry. 2015; 20: 232-239.