



**FACULTAD DE FARMACIA
UNIVERSIDAD COMPLUTENSE**

TRABAJO FIN DE GRADO
TÍTULO: DIABETES TIPO 2 Y
ENFERMEDADES NEURODEGENERATIVAS

Autor: Mayo Canalejo, Belén

Tutor: Benito de las Heras, Manuel R.

Convocatoria: Febrero 2017

ÍNDICE

1. RESUMEN	3
ABSTRACT.....	3
2. INTRODUCCIÓN Y ANTECEDENTES	3
2.1 Diabetes Mellitus tipo 2 (DMT2).....	4
2.2 Enfermedades Neurodegenerativas: Enfermedad de Alzheimer (EA).....	4
3. OBJETIVOS	5
4. METODOLOGÍA	5
5. RESULTADOS Y DISCUSIÓN	5
5.1 Efectos fisiológicos de la insulina, sus receptores y el IGF en el SNC.....	5
5.2 Mecanismos de aceleración de la aparición de enfermedad de Alzheimer por la DMT2.....	6
5.3 Alteraciones en la señalización de la insulina: la amilina como componente de las placas amiloides centrales.....	11
5.4 “Diabetes tipo 3”: un nuevo concepto.....	15
5.5 Estrategias terapéuticas para la enfermedad de Alzheimer.....	16
6. CONCLUSIONES	19
7. BIBLIOGRAFÍA	19

1. RESUMEN

En la última década, varios estudios preclínicos y clínicos han confirmado la existencia de una clara relación entre la Diabetes Mellitus tipo 2 (DMT2) y la enfermedad de Alzheimer (EA), al incrementarse el riesgo de padecer EA en pacientes diabéticos. Se debe esencialmente a la alteración en la señalización insulínica y el IGF no solo a nivel periférico, sino también a nivel central. Asimismo, existen ciertos factores aceleradores de la EA como el metabolismo anormal de la glucosa, el estrés oxidativo o la disfunción mitocondrial. Además, se ha revelado que la amilina actúa a nivel central como un “segundo amiloide” que favorece la formación de las placas seniles y los ovillos neurofibrilares, hiperfosforilación de proteína *tau*, neuroinflamación, y finalmente, alteración de la función neuronal que deriva en alteración cognitiva y EA. Así, un nuevo concepto diagnóstico ha surgido, la “Diabetes tipo 3”. Esto hace que se estudien nuevas dianas y estrategias terapéuticas como el posible impacto de los fármacos antidiabéticos en el tratamiento de la EA o la función de la amilina y sus análogos exógenos (pramlintida).

Palabras Clave: Diabetes Mellitus tipo 2, enfermedad de Alzheimer, insulina, amilina, Diabetes tipo 3, pramlintida.

ABSTRACT

In the last decade, several preclinical and clinical studies have confirmed the existence of a strong relationship between type 2 diabetes mellitus (DMT2) and Alzheimer's disease (AD), increasing the risk of developing AD in diabetic patients. It is essentially due to the alteration in insulin and IGF signaling not only at peripheral level, but also at central level. Thus, there are certain accelerating factors of AD such as abnormal glucose metabolism, oxidative stress or mitochondrial dysfunction. In addition, it has been shown that amylin can act at central level as a "second amyloid" which favors the formation of senile plaques and neurofibrillary tangles, hyperphosphorylation of tau protein, neuroinflammation, and finally, alteration of neuronal function which results in cognitive alteration and AD. Thus, a new diagnostic concept has emerged, the "type 3 Diabetes". This all results in the study of new therapeutic targets and strategies, such as the role of anti-diabetic drugs in the treatment of AD or the role of amylin and its exogenous analogues (pramlintide).

Key Words: type 2 Diabetes Mellitus, Alzheimer's disease, insulin, amylin, type 3 diabetes, pramlintide.

2. INTRODUCCIÓN Y ANTECEDENTES

En los últimos años la incidencia de enfermedades neurodegenerativas y metabólicas asociadas a la edad está aumentando drásticamente. Numerosos estudios epidemiológicos muestran que

los pacientes con DMT2 presentan mayor riesgo de desarrollar algún tipo de demencia, fundamentalmente la EA, respecto a los individuos sanos (1). Así, un estudio de la clínica Mayo indica que el 80% de los pacientes con EA muestran alteraciones en la tolerancia a la glucosa o incluso una DMT2 ya instaurada (2).

Los pacientes con DMT2 pueden presentar diferentes grados de alteración cognitiva desde fases muy precoces de la enfermedad y aún no se conocen con seguridad los factores de riesgo que aceleran su progresión. Sin embargo, se cree que el aumento de la incidencia de EA asociado a la DMT2 podría atribuirse a la neurodegeneración provocada o acelerada por la propia diabetes. Es decir, la DMT2 actúa como acelerador de la progresión a EA (3).

Debido al profundo impacto socioeconómico de estas dos enfermedades, identificar los mecanismos que establecen una conexión entre ellas es totalmente necesario (1).

2.1 Diabetes Mellitus tipo 2

La DMT2 es una enfermedad metabólica que actualmente afecta a unos 180 millones de personas en todo el mundo. Se espera que el número total de pacientes ascienda a más de 300 millones en 2025 como consecuencia del crecimiento demográfico, el envejecimiento, la obesidad y el sedentarismo (3). La DMT2 es el tipo más común de diabetes, constituyendo un 90-95% del total de los casos. Suele presentarse en la edad adulta y se debe a la combinación de una resistencia a la acción de la insulina a nivel periférico, y una disfunción de las células β pancreáticas para compensar esa resistencia de forma eficiente. Esto deriva en una hiperinsulinemia compensatoria con mecanismos como el aumento de la masa celular pancreática (hiperplasia) y su tamaño (hipertrofia). Aun así, las células β pancreáticas acaban fracasando. Se produce entonces una deficiencia en la producción de insulina que conduce a hiperglucemia, manifestaciones clínicas y complicaciones típicas de la DMT2 de tipo, tanto micro, como macrovascular. Entre ellas se incluyen retinopatía, nefropatía, neuropatía y enfermedad cardiovascular.

Todavía se desconocen las causas de la resistencia inicial a la insulina pero sí varios factores de riesgo como: obesidad, hipertensión, hipercolesterolemia y/o hiperlipidemia, mala alimentación, inactividad física, edad avanzada, antecedentes familiares y origen étnico.

Sus principales síntomas son: infecciones frecuentes (piel, encías o vejiga), visión borrosa, hematomas que tardan en curarse, entumecimiento u hormigueo en manos o pies, etc. (4).

2.2 Enfermedades neurodegenerativas: Enfermedad de Alzheimer

A día de hoy, un elevado número de individuos sufre disfunciones cognitivas asociadas al envejecimiento, con neurodegeneración y demencia. Las enfermedades neurodegenerativas se caracterizan por muerte neuronal en diferentes regiones del sistema nervioso central (SNC) y el consiguiente deterioro funcional (5). La demencia se define como el deterioro adquirido de las

capacidades cognitivas que interfiere en la realización satisfactoria de las actividades diarias, siendo la EA la forma más común (50-70% de los casos). Afecta a la población mayor y todavía no tiene cura. Aproximadamente 35,6 millones de personas sufren EA actualmente y se estima un aumento de prevalencia hasta 115 millones para el año 2050.

La EA es un trastorno neurodegenerativo de causa desconocida. Se caracteriza por un proceso amnésico progresivo con aparición de cambios neuropsiquiátricos, cognitivos, conductuales, e impacto en la función social y la actividad normal (3). Los principales marcadores neuropatológicos consisten en la aparición central de tejidos anormales como placas extracelulares de β -amiloide, y ovillos neurofibrilares intracelulares. También se observa una clara pérdida neuronal esencialmente en la corteza cerebral y el hipocampo, y un mal funcionamiento vascular.

Es un desorden neurológico irreversible que genera un deterioro progresivo de la memoria, juicio, razonamiento, velocidad mental y capacidad de aprendizaje (5). Se clasifica según su desarrollo en: EA heredada por vía autosómica dominante y EA esporádica en la que no suele haber antecedentes familiares. Los casos esporádicos desarrollan la enfermedad mayoritariamente a edades tardías (6) y puede deberse a factores ambientales y/o al estilo de vida. Y, curiosamente, se relaciona con los marcadores neuropatológicos anteriormente descritos, y también con factores de riesgo como lesiones vasculares, hiperglucemia, hiperinsulinemia, resistencia a la insulina, intolerancia a la glucosa, adiposidad, aterosclerosis e hipertensión arterial.

3. OBJETIVOS

El objetivo principal de este trabajo consiste en realizar una revisión bibliográfica de los últimos avances en investigación sobre la conexión entre la DMT2 y la enfermedad de Alzheimer, prestando especial atención a los mecanismos bioquímicos que conectan estas patologías. Con ello se busca identificar posibles nuevas dianas o estrategias terapéuticas para prevenir el progreso acelerado de las enfermedades neurodegenerativas asociadas a la DMT2.

4. METODOLOGÍA

Se realiza una búsqueda bibliográfica de artículos que relacionan DMT2 y enfermedades neurodegenerativas, prestando especial atención a los relacionados con la EA. Para ello se utiliza la base de datos bibliográfica Medline, y el buscador Google Académico. Se restringe la búsqueda al periodo 2007-2016 y se incluyen únicamente artículos publicados en inglés o español.

5. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

5.1 Efectos fisiológicos de la insulina, sus receptores y el IGF en el SNC

Aunque siempre se ha pensado que la insulina solo tenía acción periférica, recientemente se ha confirmado que realiza acciones neuromoduladoras a nivel central accediendo a través de la barrera hematoencefálica (BHE). Se ve así implicada en las funciones cognitivas y la memoria,

ambas típicamente afectadas en la EA (6). Recientes estudios han demostrado que la insulina y sus receptores (RI) se expresan, tanto en tejidos periféricos, como a nivel cerebral en neuronas y células gliales. Sus niveles más altos se encuentran en estructuras fuertemente conectadas con la neurodegeneración y la función cognitiva, como el hipocampo, hipotálamo, corteza, bulbo olfatorio, sustancia negra y pituitaria. A estos niveles, la insulina, los factores de crecimiento insulínico tipo-1 y tipo-2 (IGF-1 e IGF-2) y los RI, regulan una amplia gama de funciones neuronales a través de la unión ligando-receptor y la correspondiente activación de las proteínas tirosina quinasas. Las interacciones subsiguientes entre los RI fosforilados y las moléculas de sustrato del receptor de insulina tipo-1 (IRS-1) median la transmisión de señales. Dan así lugar al desarrollo de otros procesos como la activación de células madre neuronales, la reparación celular, la neuroprotección y el mantenimiento sináptico. Las vías de señalización insulínica y del IGF apoyan el crecimiento, supervivencia, diferenciación y migración neuronal, el metabolismo energético, la expresión génica, la síntesis proteica, el montaje del citoesqueleto, los neurotransmisores y la plasticidad neuronal, entre otros (7). Además, la insulina y el IGF regulan el metabolismo glucídico y de lípidos a nivel cerebral y juegan un papel clave en el aprendizaje y la memoria (6). Por ello, la alteración de la señalización insulínica y el IGF tiene efectos nefastos sobre la integridad estructural y funcional del SNC (7).

Un amplio número de evidencias sugieren, por tanto, que las alteraciones en el metabolismo cerebral de la insulina asociadas a la DMT2 podrían ser el factor principal del desarrollo de la EA. De ahí que este tipo de pacientes presenten una sensibilidad reducida para los RI cerebrales y un descenso en los niveles de segundos mensajeros como el IRS-1, y que recientes estudios humanos y preclínicos argumenten convincentemente que la EA sea considerada una enfermedad metabólica degenerativa mediada por desajustes en la insulina cerebral, la utilización de la glucosa y el metabolismo energético que aumenta el estrés oxidativo, la inflamación y el empeoramiento de la resistencia a la insulina (6).

5.2 Mecanismos de aceleración de la aparición de enfermedad de Alzheimer por la DMT2

Algunos estudios patológicos muestran que el riesgo de demencia asociada a la DMT2 es independiente de la EA y sugieren una probable relación con la lesión cerebral vascular. Sin embargo, estudios de imagen cerebral indican que es independiente de la enfermedad vascular al evidenciarse una atrofia significativa del hipocampo que sugeriría la asociación entre la DMT2 y la EA que implicaría procesos fisiopatológicos compartidos (8).

Por otra parte, la hipótesis principal fue que la neurodegeneración en la EA se debe a acumulación de β -amiloide ($A\beta$), agregación de proteína *tau* o neuroinflamación. En cambio, recientes estudios han generado evidencias de que también es una alteración metabólica por la cual el

cerebro pierde la capacidad de utilizar eficientemente la glucosa para producir energía, con consecuencias moleculares y bioquímicas similares a las de otros órganos. En el cerebro, las alteraciones de señalización insulínica comprometen la supervivencia neuronal, la expresión génica, la plasticidad y la integridad de la sustancia blanca. Al ser la glucosa su combustible primario, el déficit en la absorción y utilización de la glucosa hace que literalmente "muera de hambre". Además, la resistencia a la insulina regula negativamente los genes de la función colinérgica, comprometiendo aún más la plasticidad neuronal, la memoria y la cognición (1,7). El estrés oxidativo, la formación de productos finales de glicosilación avanzada y la deficiencia de señalización insulínica a nivel del SNC, son síntomas asociados con ambas enfermedades. Además, la desregulación de importantes procesos celulares también contribuye a su desarrollo (1). Algunos de los factores más importantes que a día de hoy se cree que pueden acelerar la progresión de la EA en pacientes con DMT2 son:

Procesamiento proteico: muchos trastornos neurodegenerativos se caracterizan por un procesamiento anormal de las proteínas. La escisión proteolítica de la proteína precursora de β -amiloide (APP), genera $A\beta$, un péptido formado por 39-42 aminoácidos. La variante de 42, presenta mayor riesgo de agregarse y acumularse formando depósitos extracelulares amiloides. Lo que afecta a la actividad neuronal provocando deterioro de la función sináptica y muerte celular. Sin embargo, la acumulación de sus oligómeros solubles puede conducir a un déficit funcional antes incluso de llegar a la formación de la placa. Se sabe que una alteración en la señalización insulínica afecta a la expresión y metabolismo de $A\beta$. La DMT2 podría, así, exacerbar la producción de $A\beta$, el deterioro sináptico y la muerte neuronal en pacientes con EA.

El componente principal de los ovillos neurofibrilares es la *tau* hiperfosforilada, una proteína soluble expresada en los axones de las neuronas que se asocia a los microtúbulos y mantiene su estabilidad. En la EA se encuentra anormalmente fosforilada formando agregados en las células

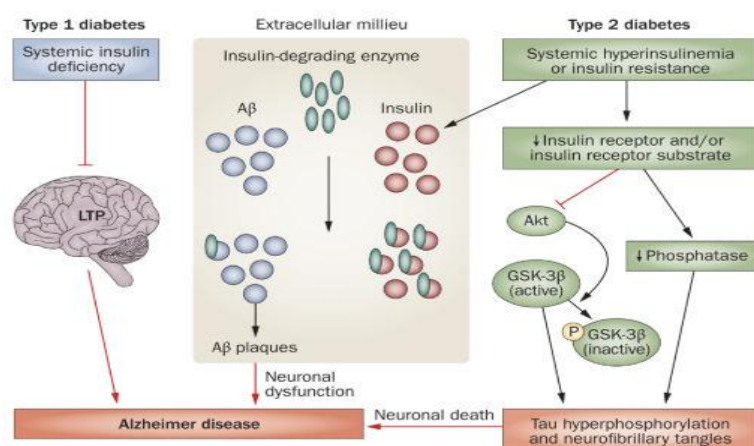


Figura 1. Esquema sobre la posible contribución de la señalización alterada de la insulina al desarrollo de la EA (1).

y dendritas, e induciendo la apoptosis de las neuronas corticales (1).

Insulina y glucógeno sintasa quinasa-3 β (GSK3 β): los RI centrales pueden estar involucrados en la regulación de la actividad sináptica y por tanto, afectar a los procesos cogniti-

vos. Por ello, la neurodegeneración y el daño cognitivo en DMT2 y EA podría estar causado en parte por la alteración de su señalización. De hecho, un descenso de su sensibilidad afecta a la expresión y metabolismo de $A\beta$ y *tau*, y se asocia también con alteraciones en el aclaramiento de los ligandos difusibles derivados de $A\beta$ (ADDL) a nivel central. La enzima degradadora de insulina (IDE) se encarga también de la degradación de $A\beta$ en las neuronas y células microgliales y, por ello, los niveles elevados de insulina en la DMT2 inducen la acumulación de $A\beta$ debido a la competición entre ambos por la IDE. Publicaciones recientes muestran una clara relación entre el metabolismo de la insulina y de $A\beta$. La insulina incrementa los niveles extracelulares de $A\beta$ al modular la actividad γ -secretasa o por un incremento en su secreción por parte de las neuronas. Y como ya se ha dicho, la IDE podría estar competitivamente inhibida por la insulina resultando en un descenso de la degradación de $A\beta$ (9).

Además, la insulina favorece la fosforilación de *tau* y el desarrollo de los ovillos neurofibrilares. La señalización insulínica conduce a la activación de dos vías: vía de las proteínas quinasas activadas por mitógenos (MAPK) y vía de la proteína quinasa B (Akt), ambas implicadas en la patogénesis de la EA. MAPK, que se encuentra sobreexpresada en la EA, actúa en la diferenciación, proliferación y muerte celular, en la neuroinflamación, fosforilación de *tau* y plasticidad sináptica. Por todo ello se asocia con la formación de placas de $A\beta$ y ovillos. Akt se implica en el crecimiento y supervivencia celular, e induce la inhibición de GSK-3 β que fosforila e inactiva la glucógeno sintasa. Así, la resistencia insulínica lleva a la desfosforilación y activación de GSK-3 β , lo que podría conducir a una elevación de la producción de $A\beta$ y de fosforilación de *tau* asociada con la formación de ovillos. En contraste, la inhibición de GSK-3 β atenúa

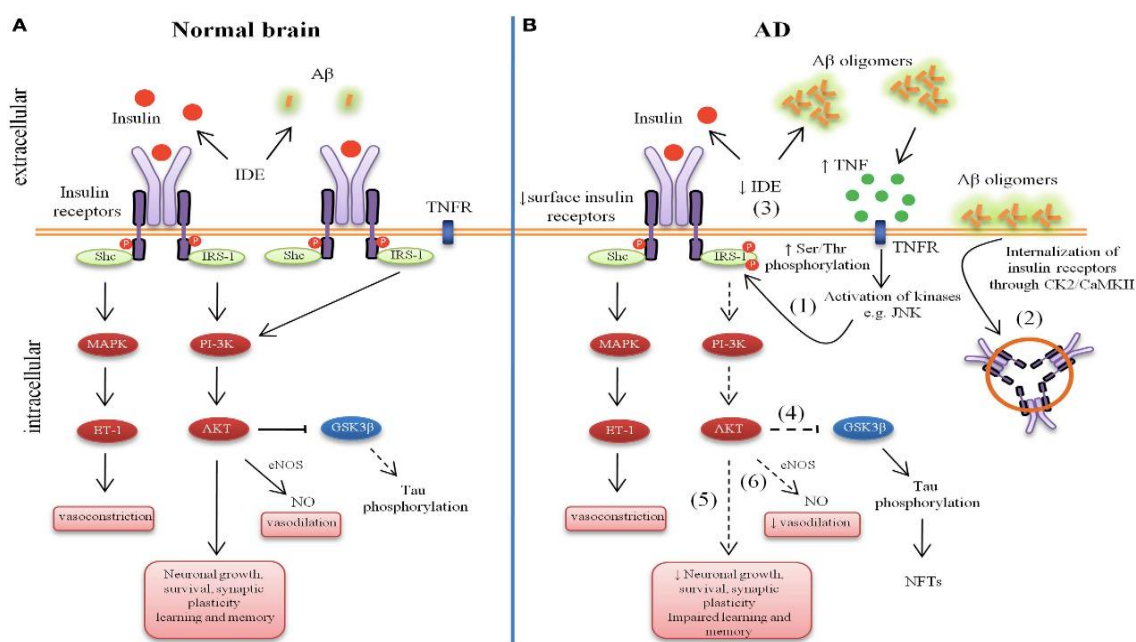


Figura 2. Esquema del efecto de la señalización insulínica alterada a nivel cerebral en la EA (6).

el procesamiento de la APP. Las variaciones en estas vías pueden conducir a complicaciones como trastornos cardiovasculares, cáncer de páncreas, neuropatías o nefropatías. (10).

Metabolismo anormal de la glucosa: ciertos estudios han revelado que los pacientes con EA presentan un metabolismo glucídico reducido en las regiones cerebrales temporal y parietal. El efecto negativo de esta alteración en el desarrollo cognitivo podría ser causado, en parte, por los siguientes factores y posteriormente, un aumento de la neuroinflamación (1).

- *Formación de productos finales de glicosilación avanzada (AGEs):* la hiperglucemia conduce a la formación de AGEs causando daño cerebral. Es un grupo heterogéneo de moléculas que se forman por reacciones no enzimáticas irreversibles entre azúcares y grupos amino libres de proteínas, lípidos y ácidos nucleicos. Su formación y acumulación ocurre en el envejecimiento normal. Sin embargo, se ven exacerbados en la DMT2, y la unión a su receptor (RAGE) induce una serie de procesos biológicos que causan más complicaciones diabéticas. Aún no se sabe si es un efecto primario o secundario en la EA, pero se acepta que los AGEs afectan activa y progresivamente, ya que la glicosilación de proteínas A β y *tau* inducida por éstos favorece la agregación de A β formando placas seniles y ovillos, respectivamente (1).
- *Aumento del estrés oxidativo:* el metabolismo anormal de la glucosa aumenta la producción de radicales libres como especies reactivas de oxígeno (ROS) y nitrógeno (RNS). Esta sobreproducción de radicales agota la capacidad antioxidante de las células y genera una condición conocida como “estrés oxidativo”, característica de la DMT2 y principal factor contribuyente a una futura neuropatía diabética. El estrés oxidativo y la peroxidación lipídica parecen inducir la acumulación de A β al afectar a APP, ya sea directamente aumentando sus niveles, o indirectamente modulando su procesamiento. Ambos mecanismos podrían aumentar los niveles de A β , lo cual a su vez, conduce a una mayor producción de ROS. También la formación de placas de A β induce una respuesta inflamatoria robusta y liberación local de neurotoxinas o citoquinas neurológicas como mediadores inflamatorios. Así se observa un aumento plasmático de proteína C reactiva, interleucina-6 o factor de necrosis tumoral- α , en la EA. Por ello, algunos estudios evidencian que los fármacos antiinflamatorios pueden asociarse a una disminución del riesgo de EA. Sin embargo, ensayos experimentales en los que este tipo de pacientes fueron tratados con estos fármacos, no mostraron ningún efecto beneficioso (1).

Colesterol, ApoE y síndrome metabólico: la dislipidemia e hipercolesterolemia contribuyen a la DMT2 y también son factores de riesgo independientes para la EA. La apolipoproteína E (ApoE), que se expresa fundamentalmente en hígado y cerebro, participa en el transporte de colesterol y lipoproteínas en el sistema circulatorio, y afecta notablemente a los niveles de lípidos sanguíneos. De hecho, las personas con una deficiencia de ApoE suelen mostrar un aumento

plasmático de colesterol. Existen cuatro alelos de ApoE. El 77% de los individuos presenta el alelo ε3, mientras que el 15% posee la variante ε4. Asimismo, el 40% de los pacientes con EA posee el alelo ε4, por lo que se sabe que este alelo favorece su desarrollo. Además, esta situación podría exacerbarse por la DMT2, ya que los ε4 portadores con DMT2 también son dos veces más propensos a desarrollar EA, aunque no todos los estudios han demostrado esta relación (1). Como se destacó anteriormente, la hipercolesterolemia se asocia a mayor riesgo de DMT2 y está presente en el 70% de los pacientes. Además, se ha descubierto que podría aumentar el acúmulo de Aβ vía aumento de la expresión de β-secretasa, una de las principales enzimas que escinde APP, y RAGE favoreciendo el transporte de Aβ desde la sangre al cerebro, y una disminución de la expresión de IDE, implicada en el aclaramiento cerebral de Aβ como ya se ha dicho. También, el colesterol, la colesterol oxidasa y la ApoE aparecen junto con Aβ en placas fibrilares de ratones transgénicos con EA, lo cual indica nuevamente que podría estar implicado en la formación de las placas. Pero además, el 27-hidroxicolesterol (27-HC) es uno de los oxisteroles principales en sangre y su proporción en cerebro aumenta en la EA, pudiendo posteriormente elevar la producción de Aβ. Por tanto, las estatinas que atraviesan la BHE podrían reducir el riesgo de EA por su capacidad para reducir los niveles de colesterol neuronal, la fosforilación de tau y la formación de placas amiloides (1).

Disfunción mitocondrial: la DMT2 y la EA están también asociadas con deficiencias en la actividad mitocondrial. Las mitocondrias son esenciales para la síntesis de ATP y el mantenimiento de la homeostasis del calcio, ambos procesos necesarios para una función neuronal normal. Esta hipótesis indica que la desregulación de la homeostasis del calcio es un proceso claro en el envejecimiento normal, pero que una absorción excesiva de calcio por las mitocondrias conduce a un aumento de ROS, inhibición de la síntesis de ATP y aumento de la permeabilidad de sus membranas internas. La disfunción mitocondrial termina provocando degeneración neuronal y muerte celular, y así contribuye a la fisiopatología de la EA.

Su papel en la enfermedad no se conoce plenamente, pero se sabe que la APP se asocia con la membrana externa mitocondrial, indicando que Aβ podría además afectar negativamente a las mitocondrias. Por ello, la desregulación de la homeostasis del calcio podría resultar

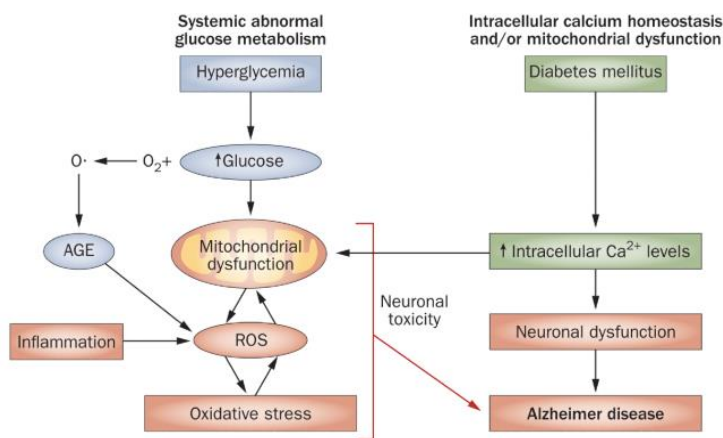


Figura 3. Mecanismos patológicos asociados a la DMT2 posibles causantes de EA (1).

en el descenso de la función mitocondrial. Lo cual contribuye a dañar la secreción de insulina, ya que su deficiencia se asocia a sobrecarga de calcio afectando a la función metabólica al aumentar los niveles de las proteínas quinasas, fosfatasa, proteasas, fosfolipasas y enzimas lisosomales dependientes de calcio, sobre todo en las neuronas que contienen ovillos neurofibrilares. Todos estos factores conducen a la pro-apoptosis, pro-inflamación y activación de las cascadas pro-APP- $A\beta$ (1).

Según varios estudios de roedores modelos de EA, se sabe que la inducción de DMT2 no aumenta los niveles de $A\beta$ a nivel central, aunque su desarrollo causa un rápido inicio de disfunción cognitiva. Estos resultados apuntan que la angiopatía cerebral amiloide asociada a DMT2 puede ser responsable de la disfunción cognitiva al inicio de la enfermedad. Además, la hiper e hipoglucemia típicas de la DMT2 a nivel central resultan en desregulación de cascadas de señalización intra y extracelulares, disminuyendo la función sináptica y neuronal y finalmente derivar en pérdida neuronal. Por ello, llegar al entendimiento de esta información es esencial en el desarrollo de futuras estrategias e intervenciones farmacológicas para la EA (1).

5.3 Alteraciones en la señalización de la insulina: la amilina como componente de las placas amiloides centrales

Recientemente se ha descubierto que la amilina, o polipéptido amiloide de los islotes (IAPP), puede ser la principal conexión entre desórdenes metabólicos y neurodegenerativos en general, y DMT2 y EA en particular. Es una hormona amiloidogénica sintetizada y secretada con la insulina en las células β pancreáticas, donde restringe la secreción de insulina y glucagón. A nivel central, al presentar sus propios sitios de unión, actúa en respuesta al consumo de alimentos (8). Reduce la secreción de ácido gástrico, limita la velocidad de vaciamiento gástrico y reduce la secreción pancreática de glucosa. Actúa como hormona saciante fisiológica. Además, recientes investigaciones han indicado que, no solo reduce el consumo de alimentos, sino que también aumenta el gasto energético. Por todo, se piensa que la administración crónica periférica o central de amilina podría disminuir el peso corporal y la ganancia de grasa, mientras que el tratamiento con sus antagonistas, incrementaría la adiposidad corporal (11).

Por otro lado, la amilina se eleva en exceso en obesidad y resistencia a insulina pre-diabética, y se deposita en los islotes pancreáticos en forma de oligómeros circulantes que se encuentran en los vasos sanguíneos, parénquima renal, corazón y, como se ha demostrado últimamente, en el cerebro. Es una fuente importante de estrés oxidativo e inflamación que conduce a la atrofia de los islotes y el desarrollo de DMT2. El tratamiento de la hiperamilinemia, por tanto, también podría ser un objetivo terapéutico viable para proteger el envejecimiento cerebral o retardar los procesos neurodegenerativos (8).

Amiloidogénesis: los efectos fisiológicos requieren que esta hormona monomérica sea soluble para que pueda llegar eficazmente a sus tejidos y células diana. Bajo condiciones patológicas, como la DMT2, pasa a forma insoluble y se autoagrega, formando placas amiloides de amilina. Lo cual es importante solo en unas especies, humanos, primates y gatos, en las que puede perder su función fisiológica e inducir efectos tóxicos en órganos y células periféricos y centrales (11). La forma biológicamente activa de la amilina contiene 37 aminoácidos. Se expresa inicialmente como una pre-pro-proteína de 89 aminoácidos con péptido señal y dos residuos flanqueantes cortos. Al igual que la pre-pro-insulina, la pre-pro-amilina se procesa a pro-amilina en el retículo endoplásmico (ER), al escindirse el péptido señal y los residuos flanqueantes. La pro-amilina resultante, por proteólisis y modificaciones postraduccionales en el aparato de Golgi, forma un puente disulfuro entre los residuos de cisteína 2 y 7. Finalmente se activa biológicamente y se almacena en los gránulos secretores de las células β , segregándose con la insulina. Recientemente se ha averiguado que la formación de placas amiloides de amilina puede surgir en los islotes de estas especies, pero no en roedores ya que los primeros contienen una región amiloidogénica en su secuencia que es esencial para la formación de amiloide. En los residuos 20-29, aparecen uno o más residuos de prolina en las especies en las que no se da la formación de placas, por lo que se cree que la prolina previene la formación de éstas (11).

Como se ha dicho, en condiciones fisiológicas es soluble y no puede agregarse al interactuar con componentes de las vesículas secretoras, como la insulina o la pro-insulina. Pero parece que un incremento elevado de su concentración en las células β puede iniciar su agregación y la formación de las placas. Además, las propiedades amiloidogénicas no se restringen a la amilina madura, sino que se extienden a la pro-amilina e intermediarios pudiendo ser éstos el punto de partida de la oligomerización y la agregación de amilina en los islotes pancreáticos. Esto explica cómo las alteraciones en el procesamiento de la amilina y la formación de los depósitos en los islotes, contribuye a la pérdida progresiva de células β característica de la DMT2. De hecho, la formación de los depósitos amiloides se encuentra en más del 90% de los pacientes. Según esta hipótesis, una hiperglucemia prolongada derivaría en una concentración mayor de pro-amilina en las células β . Además, niveles elevados de ácidos grasos libres circulantes típicos de pacientes pre-diabéticos o con DMT2, facilitan la formación de placas.

Efectos patológicos en las células β pancreáticas: la formación de depósitos amiloides juega un papel crucial en la apoptosis de las células β y la disfunción celular de pacientes con DMT2. Sus efectos tóxicos dependen de una combinación de mecanismos intra y extracelulares. Una de las principales características asociadas a la toxicidad en células β es el estrés del ER, que se debe en parte a la formación de oligómeros tóxicos que entran en el citosol y rompen la

membrana de los orgánulos y mitocondrias. Como ya se ha dicho, la alteración de la función mitocondrial resulta en un aumento del estrés oxidativo celular y la formación de ROS, que puede conducir a un daño extenso en las estructuras celulares. Finalmente, se activa el “inflammasoma”, una multiproteína del sistema inmune innato que libera interleucina-1, y puede terminar provocando la muerte de las células β . La oligomerización de la amilina ocurre esencialmente en las vesículas secretoras de las células β donde se encuentra en alta concentración. Los oligómeros se liberan a sangre junto con la insulina. De hecho, están presentes en el plasma de pacientes con EA. Por lo tanto, son el principal mecanismo de acumulación cerebral de amilina. Se ha demostrado que la acumulación de amilina oligomerizada en el corazón acelera la insuficiencia cardíaca diabética. Dado que neuronas y miocitos cardíacos tienen similares propiedades reguladoras de calcio, es probable que tenga efectos tóxicos análogos en las neuronas (8).

Efectos patológicos a nivel cerebral: la capacidad de la amilina para formar depósitos amiloides y sus consecuencias tóxicas, son muy similares a las de $A\beta$ que se autoagrega en el SNC según el procesamiento enzimático de la APP, y puede procesarse por dos vías: la secretora y la amiloidogénica. Los oligómeros de $A\beta$ son considerados las formas más neurotóxicas, ya que interactúan con las células neuronales y gliales causando disfunción mitocondrial, estrés oxidativo, alteraciones en la señalización celular y en la plasticidad sináptica, y finalmente apoptosis neuronal. Todo esto facilita la producción de péptidos $A\beta$ a través de la vía amiloidogénica. El mantenimiento de las condiciones fisiológicas depende, por tanto, del equilibrio entre la producción de péptidos de $A\beta$ solubles y su aclaramiento central. Dos proteínas son cruciales: ApoE e IDE. Pueden prevenir la agregación de los péptidos $A\beta$ y promover su aclaramiento cerebral. Por ello, algunos de los factores de riesgo genéticos conocidos de la EA, como el polimorfismo de ApoE, pueden predisponer a los individuos a reducir el aclaramiento de estos péptidos del SNC, facilitando la formación de las placas. El aclaramiento también puede alterarse por varios trastornos metabólicos y asociarse con la DMT2. De hecho, se ha llegado a relacionar con una hipofunción de IDE que podría ser una conexión crucial a nivel patológico entre DMT2 y el mayor riesgo de EA. Además, puede facilitar también la formación de placas amiloides en el propio SNC (fueron recientemente identificados en la materia gris del lóbulo temporal de pacientes con DMT2). Por ello se sabe que la DMT2, y quizás también el envejecimiento, pueden promover de manera similar la acumulación de placas amiloides en el SNC y se piensa que la amilina podría constituir un “segundo amiloide” en la EA. Estudios recientes han indicado que los depósitos amiloides de amilina están presentes también en las paredes de los vasos sanguíneos. Por ello, se considera que la administración intravenosa (iv) de fibrillas preformadas de amilina, podría mejorar la formación de los depósitos. Por todo ello, algunas

investigaciones sugieren que el principal mecanismo que deriva los depósitos de amilina en el cerebro de estos pacientes podría ser la hiperamilinemia, hipersecreción crónica de amilina por las células β que se observa a menudo en pacientes con obesidad o resistencia a insulina pre-diabética, que suele coincidir con la hiperinsulinemia. Otro punto clave radica en que la amilina producida a nivel periférico cruza fácilmente la BHE. Por tanto, una secreción periférica elevada deriva en la formación de depósitos de $A\beta$ alterando la integridad de las estructuras y funciones del SNC. Estos cambios neuropatológicos están asociados con el desarrollo comportamental y los déficits cognitivos, incluyendo el daño de la memoria y el aprendizaje (11).

Otros estudios recientes sugieren, en contra de esta hipótesis, que niveles sistémicos de amilina reducidos, incluso más que los elevados, facilitan el desarrollo de patologías como la EA. El aumento de amilina endógena, tras una administración crónica sistémica de amilina no amiloidogénica, presenta efectos beneficiosos contra déficits cognitivos y neuropatológicos. De hecho, el tratamiento periférico con amilina o pramlintida (análogo de la amilina que carece de propiedades amiloidogénicas) puede reducir la producción de placas y mejorar los déficits, a corto y a largo plazo. Beneficios similares se han encontrado en otro grupo de investigación, en el que la administración crónica de pramlintida mejoró los déficits cognitivos y neuropatológicos de la EA. Esta conexión patológica podría explicarse por la competición entre amilina y $A\beta$ para unirse a su receptor en el SNC. Además, el aumento de amilina no amiloidogénica puede facilitar el aclaramiento de $A\beta$, a través de su efecto en la vasculatura cerebral. Parece ser que ambas condiciones, hipo e hiperamilinemia, se asocian con la formación amiloide. Es decir, los

cambios temporales en la producción de amilina son importante para explicar por qué ambas condiciones se asocian a un aumento de formación de placas centrales. Todo esto justificaría que las futuras investigaciones se centren en explorar cómo las alteraciones de la secreción periférica de amilina se conectan con la formación central de amiloide. Los individuos con obesidad o resistencia a insulina pre-diabética a menudo muestran

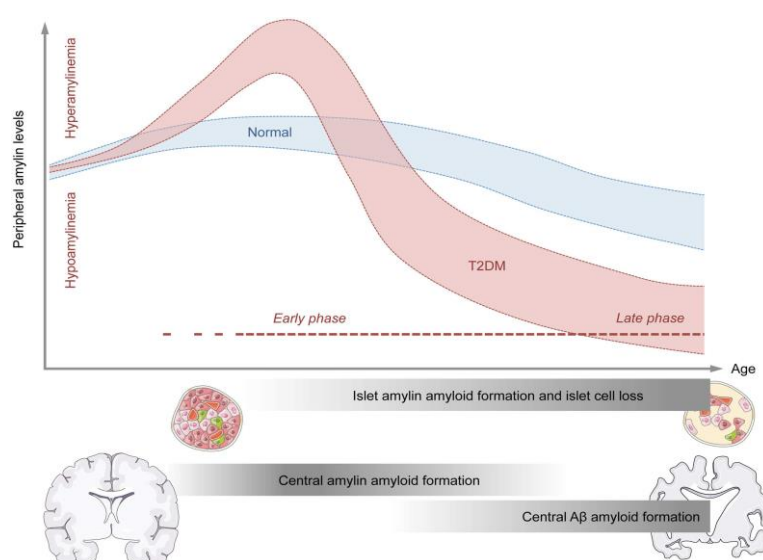


Figura 4. Modelo de asociación temporal entre la producción anormal de amilina y las patologías periféricas y centrales relevantes en el deterioro neurodegenerativo. La ilustración muestra la relación entre edad (X) y niveles periféricos de amilina (Y) en condiciones normales (azul) y en DMT2 (rojo) (11).

signos de hiperamilinemia que precede al comienzo o en etapas tempranas de la DMT2. La sobreproducción crónica de amilina es muy tóxica para las células β en esta situación, y finalmente deriva en pérdida celular. En cambio, como consecuencia de una aparición tardía de DMT2, puede desarrollarse un estado de hipoamilinemia. Ambas situaciones, hipo e hiperamilinemia, juegan un papel crucial en la DMT2. La condición hiperamilinémica podría explicar por qué los depósitos de amilina están presentes en el parénquima cerebral de pacientes con EA sin DMT2 plenamente instaurada, mientras que la condición hipoamilinémica podría explicar por qué el aumento de la amilina no amiloidogénica podría ejercer efectos beneficiosos en el aclaramiento amiloide del SNC.

5.4 “Diabetes tipo 3”: un nuevo concepto

Como ya se ha dicho, estudios epidemiológicos han demostrado repetidamente la asociación entre DMT2 y EA. Como soporte adicional, se conoce por investigaciones en animales, que la DMT2 puede dañar el comportamiento y las funciones cognitivas y exacerbar déficits cognitivos y neuropatológicos. Así, varios estudios han propuesto que la EA y desórdenes neurodegenerativos asociados, pueden representar una forma de “Diabetes tipo 3” (DT3) (11). La DT3 es, por tanto, un desorden neuroendocrino que representa la progresión de DMT2 a EA, contribuyendo al aumento de afectados a nivel mundial. Esta hipótesis se basa en que la señalización alterada de insulina y el IGF a nivel central, así como la resistencia cerebral insulínica, favorecen procesos neurodegenerativos debido a varios mecanismos patológicos interrelacionados ya mencionados (6). Toda la información de los anteriores apartados, podría explicar cómo compuestos con propiedades antidiabéticas ejercen efectos beneficiosos, no solo en el tratamiento de la DMT2, si no también en la atenuación o normalización del daño cognitivo y las alteraciones neuronales asociadas a la EA (11).

El que la EA se considere un trastorno metabólico apoyaría de forma convincente la idea de que, represente una forma cerebral de diabetes por su frecuente asociación a una progresiva resistencia insulínica cerebral, incluso en ausencia de DMT2, obesidad o resistencia a insulina periférica. Por otra parte, estudios post mortem en humanos han revelado que los cerebros de pacientes con EA muestran evidencias moleculares y bioquímicas de resistencia e insuficiencia de insulina y del IGF, idénticas a las presentes en DMT2. Además, la EA tiene características compuestas de diabetes tipo 1 (deficiencia de insulina) y tipo 2 (resistencia a la insulina). Para consolidar esta hipótesis, se propuso el concepto de DT3 (7).

La evidencia más fuerte que favorece este concepto viene de estudios en roedores, a los que se les administraron inyecciones intracerebroventriculares (icv) de estreptozotocina, un fármaco pro-diabetes. Los roedores desarrollaban deterioro cognitivo con déficit de aprendizaje espacial

y memoria, resistencia cerebral a insulina y neurodegeneración tipo EA. Por tanto, la exposición a un fármaco pro-diabetes causaría neurodegeneración con anomalías estructurales, moleculares, bioquímicas y funcionales que imitan la patología de la EA en humanos (7).

5.5 Estrategias terapéuticas para la enfermedad de Alzheimer

Como el número de pacientes con EA crece rápidamente a nivel global, los tratamientos eficaces son cada vez más urgentes. Actualmente hay pocos fármacos que retrasan su deterioro cognitivo, con efectos leves que no modifican el progreso de la enfermedad (12). DMT2 y EA han sido tradicionalmente tratadas de forma independiente, pero al existir asociación epidemiológica y mecanismos patológicos comunes, la farmacoterapia común debería ser eficaz y, deberían realizarse ensayos clínicos que prueben la efectividad de los fármacos antidiabéticos en la EA. Los resultados serán claves en su tratamiento y para entender la conexión entre ambos trastornos. Algunas estrategias terapéuticas de la DMT2 que influyen en la EA son:

Insulina intranasal: vía rápida de administración al SNC con menos efectos secundarios como hipoglucemia, en comparación con la insulina iv. Es una terapia viable a largo plazo para la EA. Según un estudio de 2008, mejora la memoria y la atención. En otro estudio de 4 meses mejoró la memoria y la función cognitiva (3). El tamaño actual de la muestra de ensayos clínicos que exploran esta opción en pacientes con EA es bajo y con un período corto de tratamiento.

Metformina: biguanida oralmente activa que disminuye la glucosa en sangre al suprimir la producción hepática y aumentar la eliminación mediada por la insulina y el uso intestinal. Además, disminuye la oxidación de ácidos grasos y los niveles de insulina, inflamación y trombosis, y el riesgo de síndrome metabólico y DMT2. Su uso a largo plazo también se asocia con menor riesgo de ciertos cánceres y algunos estudios parecen mostrar un menor riesgo de deterioro cognitivo en pacientes con DMT2 y EA, lo que sugiere que podría preservar la función cerebral.

En un estudio epidemiológico con individuos con DMT2, la metformina y las sulfonilureas redujeron el riesgo de demencia un 35%. Sin embargo, otro ensayo reciente mostró que los usuarios a largo plazo tuvieron un riesgo ligeramente mayor de EA. Los resultados contradictorios indican que se necesita realizar más estudios (13).

Tiazolidinedionas: potentes sensibilizadores de insulina agonistas del receptor- γ , activado por el proliferador de

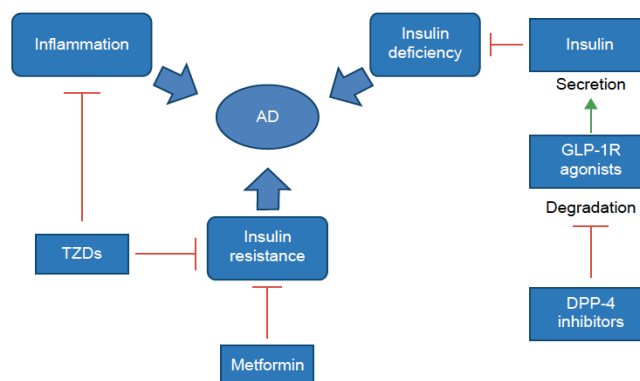


Figura 5. Posibles mecanismos de la medicación antidiabética en el tratamiento de EA. Nota: La línea roja representa inhibición, la verde, estimulación (13).

peroxisoma (PPAR γ). Estimulan el receptor por cambios en la insulina disminuyendo la glucosa en sangre. Tienen potentes propiedades antiinflamatorias. Por esto y su papel en la resistencia insulínica, se estudia su potencial en la patogénesis de la EA. Un estudio ha mostrado que la rosiglitazona mejora la memoria y la atención. Sus principales limitaciones son el edema y la insuficiencia cardíaca congestiva como efectos secundarios (13).

Agonistas del receptor del péptido 1 tipo glucagón (GLP-1R) e inhibidores de la dipeptidil peptidasa 4 (DPP-4): GLP-1, una hormona incretina del intestino, mejora la secreción de insulina estimulada por la glucosa y suprime la de glucagón. Es degradada por la DPP-4. Sin embargo, la administración de sus inhibidores específicos puede aumentar su vida media y prolongar la activación de su receptor. Actualmente estos fármacos se usan en el tratamiento de la DMT2. Debido a la señalización alterada de la insulina en la EA, estudios preclínicos han revelado que GLP-1R desempeña un papel importante en el control de la plasticidad sináptica y en la memoria. Exendina-4 y liraglutida, dos agonistas, ejercieron efectos neuroprotectores sobre las neuronas y la sinapsis, mejorando la cognición y reduciendo la acumulación de A β en el cerebro en un modelo de ratón transgénico de EA. De forma similar, sitagliptina y vildagliptina, inhibidores de la DPP-4 tienen efectos beneficiosos en el aprendizaje y memoria en modelos animales. Sin embargo, no se dispone de datos clínicos notables a día de hoy (13).

Otra línea terapéutica diferente al tratamiento de la DMT2 consiste en tratar la hiperamilinemia. Varios estudios han demostrado que la amilina monomérica y sus análogos inhiben la agregación de A β y, de hecho, se ha observado que la metilación de la amilina en la región N-terminal genera un compuesto altamente soluble, siendo esa región crítica para inhibir la formación de placas y la toxicidad celular a través de la interacción A β -amilina. Teniendo en cuenta que, además de las placas y los ovillos, el metabolismo de la glucosa cerebral alterado y el daño cerebrovascular son las principales características de un cerebro con EA, esto explicaría que la administración de péptidos exógenos tipo amilina pudiera convertirse en una nueva vía para el diagnóstico y la terapéutica de la EA. El uso clínico de la amilina humana está limitado por su autoagregación a pesar de inhibir el apetito y regular el metabolismo de la glucosa. Esta limitación se evita al sustituir las prolinas de las posiciones 25, 28 y 29, generándose un péptido amilinomimético denominado pramlintida, que supone una estabilidad mejorada y una reducción del potencial de agregación. Además, media las mismas actividades cerebrales pero de forma aún más potente. La pramlintida se ha convertido en un fármaco antidiabético eficaz con un perfil de seguridad favorable. Pero, al ser relativamente nuevo, no hay apenas datos disponibles sobre su uso para el tratamiento de la EA, por lo que sería adecuado realizar ensayos clínicos que examinaran su eficacia (8, 14).

El principal motivo del uso clínico de la amilina es la reducción del tamaño e intensidad de las placas amiloides en la corteza, hipocampo y tálamo, y mejora el daño cognitivo. Un estudio realizado en modelos animales encontró que, la inyección intraperitoneal de amilina o pramlintida, reducía las concentraciones de $A\beta$ y mejoraba el aprendizaje, la memoria y las actividades fisiológicas cerebrales de la amilina. Los efectos no fueron tan pronunciados como los producidos por la inyección icv. Además, el estudio reveló que los péptidos tipo amilina mejoran el aclaramiento central de $A\beta$, aunque aumentan sus concentraciones en el líquido cefalorraquídeo. Aparte, otro estudio encontró que la pramlintida mejoró el rendimiento de los roedores en el reconocimiento de objetos nuevos y disminuyó el estrés oxidativo y los marcadores inflamatorios en el hipocampo. Otras actividades potencialmente beneficiosas en la EA son:

Mejora el metabolismo de la glucosa: varios estudios de imagen muestran una clara alteración del metabolismo de la glucosa en el cerebro con EA. Puesto que la amilina regula esta función atravesando la BHE y consumiendo el cerebro aproximadamente el 50% de la glucosa, supone un papel importante. Sin embargo, una alta concentración cerebral de $A\beta$ puede bloquear o interferir con esta actividad. La amilina regula el metabolismo glucídico cerebral por tres mecanismos: ralentizando la velocidad del vaciamiento gástrico, suprimiendo la secreción de glucagón tras las comidas, y reduciendo la ingesta de alimentos. Para ello, actúa sobre el área postrema (AP), el núcleo del tracto solitario, el n. parabraquial lateral y el n. central de la amígdala. En cambio, el antagonismo de sus receptores aumenta la ingesta de alimentos y anula los efectos anorexígenos de la amilina periférica exógena. Algunos estudios informaron que la amilina estimula la secreción de insulina, mientras que otro demostró que inhibe esta secreción cuando su concentración es elevada. Todas estas investigaciones sugieren que la amilina probablemente no se encarga tanto de mantener la homeostasis corporal, como de actuar como péptido regulador que responde a estímulos metabólicos y ambientales (14).

Estimula el crecimiento celular: desempeña un rol como factor trófico, estimulando el crecimiento de los osteoblastos. En un estudio preclínico la infusión de amilina mejoró la neurogénesis en el hipocampo y el AP de ratones, y su actividad protectora neuronal en situaciones patológicas puede ser beneficiosa para revertir el efecto de la degeneración neuronal.

Modula el proceso inflamatorio: por la activación periférica del inflamasoma al inducir la producción de $IL-1\beta$. Aunque aún no se sabe cómo modula la neuroinflamación en el cerebro (14).

Amilina y $A\beta$ participan en una transducción diferente de la señal intracelular: a pesar de que se unen al mismo receptor de amilina, un estudio reciente ha demostrado que, mientras amilina y pramlintida aumentan el AMPc intracelular (segundo mensajero clave en el aprendizaje, me-

moria y estado de ánimo), A β no influye. Esto sugiere que no median la misma función fisiológica. Además, la amilina fosforila y activa la ruta MAPK/ERK, y A β la disminuye dando lugar a la fosforilación de *tau*. Sin embargo, un estudio reciente ha revelado que el tratamiento con amilina podría aumentar lo suficiente la liberación de glutamato como para causar el disparo celular necesario para restaurar el aprendizaje y la memoria en la EA (12).

También puede ser relevante mencionar que el solanezumab, un fármaco biológico de tipo inmune que también favorece el paso de A β del cerebro a la sangre, demora el declive cognitivo en pacientes que se encuentran en fases tempranas de la EA. Este aclaramiento inducido por péptidos tipo amilina, también podría usarse para diagnosticar la patología (14).

6. CONCLUSIONES

Esta revisión incluye varios puntos de conexión entre los mecanismos moleculares y bioquímicos de DMT2 y EA. Los avances de investigación de estudios epidemiológicos realizados en la última década han confirmado que están claramente relacionadas por una alteración en la señalización insulínica a nivel central, e indican cómo la DMT2 puede exacerbar o acelerar la EA. La disminución de la señalización de insulina y el IGF a nivel central genera una alteración en varias cascadas de señalización extra e intracelular, que a su vez puede derivar en una reducción de las funciones neuronal y sináptica y, finalmente, una pérdida neuronal. Además, favorece la acumulación intracelular de A β , la fosforilación de *tau* y la degradación por la IDE, así como la formación de especies reactivas.

La amilina también parece ser un factor importante en la conexión entre ambas enfermedades. Su producción anormal es una característica básica de DMT2 y EA, pero además, por sus notables similitudes bioquímicas con A β , es propensa a la autoagregación y formación de placas amiloides, lo cual la convierte en un “segundo amiloide”. Se comenta también la posible utilidad clínica de los fármacos antidiabéticos en la EA, así como de la amilina exógena y sus análogos. Por todo ello, el entendimiento de este proceso es esencial para el desarrollo de futuras estrategias. Se necesitan nuevos abordajes que permitan identificar a los pacientes diabéticos que presenten mayor riesgo de desarrollar EA, e implementar posibles estrategias terapéuticas que eviten o enlentezcan el desarrollo de esta enfermedad.

7. BIBLIOGRAFÍA

1. 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
2. Janson J, Laedtke T, Parisi JE, O’Brien P, Petersen RC, Butler PC. Increased Risk of Type 2 Diabetes in Alzheimer Disease. *Diabetes.* 2004; 53(9): p.474-481

3. Ciudin A. Diabetes mellitus tipo 2 y enfermedad de Alzheimer: una relación para no olvidar. *Endocrinol Nutr.* 2016; 63(11): p.191-193
4. Diabetes tipo 2. American Diabetes Association. Disponible en: <http://www.diabetes.org/es/informacion-basica-de-la-diabetes/diabetes-tipo-2/> (último acceso: 24/01/2017)
5. La lucha contra las enfermedades neurodegenerativas. Centro de Investigación Biomédica en Red sobre Enfermedades Neurodegenerativas. Disponible en: <https://www.cibermed.es/la-lucha-contra-las-enfermedades-neurodegenerativas.html>. (último acceso: 24/1/2017)
6. Bedse G, Di Domenico F, Serviddio G, Cassano T. Aberrant insulin signaling in Alzheimer's disease: current knowledge. *Front Neurosci.* 2015; 16(9): Article.204
7. de la Monte SM. Type 3 Diabetes is Sporadic Alzheimer's disease: Mini-Review. *Eur Neuropsychopharmacol.* 2014; 24(12): p.1954–1960
8. Despa F, 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
9. Takeda S, Sato N, Uchio-Yamada K, Sawada K, Kunieda T, Takeuchi D. Diabetes-accelerated memory dysfunction via cerebrovascular inflammation and A β deposition in an Alzheimer mouse model with diabetes. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2010; 107(15): p.7036-7041
10. Mittal K, Mani RJ, Katare DP. Type 3 Diabetes: Cross Talk between Differentially Regulated Proteins of Type 2 Diabetes Mellitus and Alzheimer's disease. *Sci Rep.* 2016; 6(6): p.25589
11. Lutz TA, Meyer U. Amylin at the interface between metabolic and neurodegenerative disorders. *Front. Neurosci.* 2015; 9: p.216
12. Qiao Qiu W, Zhu H. Amylin and its analogs: a friend or foe for the treatment of Alzheimer's disease? *Front Aging Neurosci.* 2014; 6: Article 186
13. Li X, Song D, Leng X. Link between type 2 diabetes and Alzheimer's disease: from epidemiology to mechanism and treatment. *Clin Interv Aging.* 2015; 10: p.549–560
14. 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. *Molecular Psychiatry.* 2015; 20: p.232–239