



**FACULTAD DE FARMACIA
UNIVERSIDAD COMPLUTENSE**

TRABAJO FIN DE GRADO
TÍTULO: DIABETES Y ENFERMEDADES
NEURODEGENERATIVAS

Autor: Roncero Martín, Ana

Tutor: Benito de las Heras, Manuel

R. Convocatoria: Junio 2018

ÍNDICE

1	RESUMEN	2
2	INTRODUCCIÓN Y ANTECEDENTES	2
2.1	<u>Diabetes Mellitus</u>	3
2.2	<u>Enfermedades Neurodegenerativas: Demencia vascular y Enfermedad del Alzheimer</u>	4
3	OBJETIVOS	6
4	METODOLOGÍA	6
5	RESULTADOS Y DISCUSIÓN	6
5.1	<u>Resistencia a la insulina en el cerebro y mecanismos</u>	7
5.2	<u>Mecanismos subyacentes de la resistencia a la insulina/IGF en el cerebro</u>	9
5.2.1	<i>Procesamiento de proteínas</i>	9
5.2.2	<i>Estrés oxidativo y AGEs</i>	10
5.2.3	<i>Inflamación</i>	12
5.2.4	<i>Disfunción mitocondrial</i>	13
5.3	<u>Dualidad de la amilina; ¿Efecto beneficioso o patológico?</u>	14
5.4	<u>Otras estrategias terapéuticas</u>	18
6	CONCLUSIONES	19
7	BIBLIOGRAFÍA	20

1. RESUMEN

En la última década, se ha revelado que la Diabetes Mellitus Tipo 2 (DM2) actúa como acelerador en la progresión de la Enfermedad del Alzheimer (EA). La DM2 y la EA son dos enfermedades crónicas con una alta prevalencia a nivel mundial y comparten muchas características clínicas y bioquímicas: elevación del estrés oxidativo, inflamación, aumento de la formación de productos finales de glicación avanzada (AGEs), disfunción mitocondrial y primordialmente, alteración en la señalización insulínica y del factor de crecimiento insulínico (IGF) no solo a nivel periférico sino también a nivel central. De aquí, que la EA pueda considerarse como una especie de “diabetes cerebral” derivada de una resistencia central a la insulina y que algunos autores hayan propuesto denominarla diabetes de tipo 3.

También, se ha revelado la dualidad de la amilina, hormona que muestra relación con ambas enfermedades, debido a que actúa como un “segundo amiloide” a nivel central, por su capacidad de autoagregación formando depósitos de amiloide que deriva en EA y la acción fisiológica, en la que se postula que la amilina exógena y sus análogos (pramlintida) reducen la patología EA y mejoran el deterioro cognitivo, reduciendo la carga amiloide y disminuyendo las concentraciones de $A\beta$, teniendo el potencial de convertirse en una nueva vía para el diagnóstico y la terapia de la EA.

Una comprensión total de ambos procesos patológicos nos permitirá comprender si estas enfermedades comparten las mismas dianas terapéuticas para tratamientos más eficaces.

Palabras claves; Enfermedad de Alzheimer, Diabetes Mellitus 2, resistencia a la insulina, amilina, β -amiloide.

2. INTRODUCCIÓN Y ANTECEDENTES

Diversos estudios de población han revelado la existencia de una posible asociación epidemiológica entre la Diabetes Mellitus (DM) y el aumento del riesgo de desarrollar demencia, que incluye tanto a la enfermedad del Alzheimer (EA) como a la demencia vascular (1). Son numerosos estudios los que demuestran que los pacientes con DM2 tienen casi el doble de riesgo de desarrollar EA en comparación con los individuos sanos (2).

2.1 Diabetes Mellitus

La Diabetes Mellitus (DM) se define como un grupo de trastornos metabólicos frecuentes que comparten el fenotipo de la hiperglucemia, es decir, concentraciones elevadas de glucosa en sangre de manera persistente o crónica. Obedece a un déficit de secreción de insulina o a una deficiente eficacia de la acción de esta hormona o por ambas (2).

La insulina es una hormona producida por las células beta del páncreas, en los islotes de Langerhans, que tiene como función favorecer la incorporación de glucosa de la sangre hacia las células del cuerpo, actuando cuando el nivel de glucosa en sangre es alto. Una persona con DM no absorbe adecuadamente la glucosa por lo que ésta sigue circulando por la sangre y con el paso del tiempo daña los tejidos del cuerpo (2,3).

Según la ADA, se pueden distinguir cuatro tipos de DM como resultado de interacción genética y de factores ambientales (4).

La **Diabetes Mellitus tipo 1 (DM1)**, también denominada diabetes insulino dependiente, es causada por la destrucción total, mayor del 90%, de las células productoras de insulina del páncreas, normalmente debido a una reacción autoinmune, que conlleva una deficiencia absoluta o mínima de la producción de insulina. La enfermedad puede afectar a personas de cualquier edad, pero generalmente ocurre en niños o adultos jóvenes. Representa entre un 5 a un 10% de las DM (5).

La **Diabetes Mellitus Tipo 2 (DM2)**, que es representada por un 90-95% de las DM, se produce como consecuencia de un aumento de la resistencia periférica a la insulina, y un defecto progresivo en la secreción de insulina por fallo de las células beta para compensar esa resistencia de forma eficiente. Esto conlleva a una hiperinsulinemia compensatoria con mecanismos como el aumento de la masa celular pancreática, hiperplasia, y su tamaño, hipertrofia. Aun así, las células beta pancreáticas terminan fracasando. En consecuencia, se produce una deficiencia en la producción de insulina que conlleva la hiperglucemia, que es tóxica para la célula beta, con manifestaciones clínicas y complicaciones tanto, micro como macrovasculares, como retinopatía, nefropatía, neuropatía y enfermedad cardiovascular (6,7). Normalmente, aparece después de los 40 años, pero puede ocurrir antes, y ser asintomática durante muchos años. La DM2 suele estar asociada a varias anormalidades como la obesidad, hipertensión arterial, dislipidemia, disfunción del endotelio vascular, etc, que a este conjunto de anormalidades se les ha denominado síndrome metabólico. Su prevalencia en aumento se asocia con rápidos cambios culturales y sociales,

envejecimiento de la población, cambios en la dieta, actividad física reducida y otros estilos de vida poco saludables (5).

En los pacientes que sufren DM2, es comúnmente encontrado el polipéptido amiloide insulinoma, IAPP o amilina, en los islotes pancreáticos, que es co-secretado con la insulina, sin embargo, sus niveles evolucionan de forma más similar a como lo hace la glucemia porque no existe la regresión que se produce con la insulina. Se debe a que la insulina va a ser degradada mientras que la amilina no. Es un marcador de la secreción de insulina y se utiliza como indicador de la etiopatogénesis de la enfermedad porque sus niveles van aumentando (7).

La **Diabetes Mellitus Gestacional (DMG)** es una intolerancia a la glucosa de diversos grados de gravedad que es diagnosticada por primera vez durante el embarazo, durante el segundo o tercer trimestre. Mantener el control de la glucemia en el embarazo es importante ya que reduce significativamente el riesgo para el bebé, por el contrario, un aumento en el nivel de glucosa materna podría provocar complicaciones. Las mujeres que han tenido DMG tienen un mayor riesgo de desarrollar DM2 (5).

El último grupo de la clasificación de ADA engloba a las **producidas por otras causas** como diabetes monogénicas o MODY, por defectos genéticos en la acción de la insulina, enfermedades del páncreas exocrino, endocrinopatías, etc (8).

2.2 Enfermedades neurodegenerativas; Demencia vascular y Enfermedad del Alzheimer.

La enfermedad del Alzheimer (EA) y la demencia vascular son las dos principales causas de demencia y constituyen alrededor del 90 % de las demencias seniles.

La prevalencia de demencia se cree que se haya entre 46,8 millones de personas, siendo el 70% de los casos de EA. Para el 2030, si no se dan descubrimientos novedosos, veremos un aumento, alcanzando casi los 74,7 millones. Para el 2050, las tasas podrían superar los 131,5 millones (9,10).

La enfermedad de Alzheimer (EA) es la forma más común de demencia, la prevalencia de esta enfermedad crece con la edad, padeciéndola casi el 40% de personas mayores de 85 años, y se duplica cada 5 años después de los 65 años de edad con 1275 nuevos casos/100000 personas al año (11). Se caracteriza por la pérdida progresiva de la memoria, orientación, juicio y lenguaje, con aparición posterior de otros cambios cognitivos, conductuales y neuropsiquiátricos, que impiden la función social y actividades diarias (12).

La EA se caracteriza por la pérdida neuronal combinada con la presencia de dos marcadores neuropatológicos como son las placas neuríticas y los ovillos neurofibrilares (NFT). Estas dos formaciones patológicas se acumulan en pequeña cantidad durante el envejecimiento normal del cerebro, pero aparece en cantidades excesivas en la EA (13). Desde un punto de vista neuropatológico, el β -péptido amiloide ($A\beta$) conduce a la formación de las placas neuríticas extracelulares, y la proteína Tau hiperfosforilada a la formación de los ovillos neurofibrilares intracelulares (11,14).

Las placas neuríticas se componen de un núcleo central que contiene péptido β -amiloide, proteoglicanos, Apo E, alfa 1antiquimiotripsina y otras proteínas. El péptido β -amiloide ($A\beta$), es una proteína de 4,2 kDa, de 39 a 42 aa, que deriva por escisión proteolítica de una proteína transmembrana de gran tamaño (la proteína precursora del amiloide, APP). Tiene propensión a agregarse, y se acumula como depósitos de amiloide extracelulares formando estas placas (2). El núcleo de la placa está rodeado por neuronas degeneradas y macrófagos. La acumulación de $A\beta$ de las arteriolas cerebrales se denomina angiopatía amiloide (13).

Los ovillos neurofibrilares son filamentos enrollados del citoplasma neuronal que se forman por la fosforilación de la proteína Tau. La proteína Tau es una proteína asociada a los microtúbulos cuando se fosforila, cumple la función de unir y estabilizar a éstos, que actúan como rieles que guían los nutrientes y otras moléculas desde el cuerpo neuronal hasta los extremos de los axones y viceversa en situación normal. En EA, debido a su hiperfosforilación lleva a la disociación de los ovillos y formación de filamentos helicoidales emparejados que alteran la estructura del citoesqueleto, se une con otras hebras tau creando ovillos de neurofibrillas y, de esta manera, desintegra el sistema de transporte de la neurona y llevan a la célula al colapso. Esto da inicio a las primeras disfunciones en la comunicación bioquímica entre una neurona y la otra y conlleva a la muerte a estas células (13).

Los análisis genéticos han demostrado que las mutaciones en uno o más de los genes que codifican APP, presenilina 1 o presenilina 2, causan algunos casos de EA familiar; sin embargo, la forma familiar es rara, y $\approx 90\%$ de los casos conocidos de EA son de inicio tardío y esporádicos, que podría ser causada por factores ambientales o de estilo de vida. Curiosamente, la EA de inicio tardío se caracteriza no solo por los marcadores neuropatológicos mencionados anteriormente, sino también por lesiones vasculares e hiperglucemia, hiperinsulinemia, resistencia a la insulina, intolerancia a la glucosa, adiposidad, aterosclerosis e hipertensión, que todos son factores de riesgo independientes para la EA (2).

En cualquier caso, ambas anomalías inducen una cascada neurotóxica y cambios citoesqueléticos que finalmente provocan la disfunción neuronal y su muerte, mermando la memoria y las funciones cognitivas (11).

3. OBJETIVOS

El objetivo principal de este trabajo es conocer los últimos avances en la investigación de la relación entre Diabetes Mellitus y Enfermedad del Alzheimer, determinando los mecanismos bioquímicos y la fisiopatología que relaciona a ambas. 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 bibliográficos Medline, PubMed, Dialnet y el buscador Google Académico, se utilizaron palabras claves que facilitarían la investigación, como resistencia a la insulina, Diabetes Mellitus, Alzheimer y amilina, 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 para conocer los datos epidemiológicos actuales de estas.

5. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

La DM y la EA son dos de las enfermedades más costosas y frecuentes de la vida. Estas enfermedades tienen algunas características en común; ambas son trastornos crónicos y complejos, y tienen fases prodrómicas largas. Sin embargo, existen algunas diferencias; la diabetes es un trastorno en el que el estilo de vida o las intervenciones conductuales tienen un impacto importante y, cuando esto falla, hay múltiples intervenciones farmacológicas disponibles y, por el contrario, la EA no ha demostrado una intervención preventiva o conductual y los tratamientos farmacológicos

la diabetes es un trastorno en el que el estilo de vida o las intervenciones conductuales tienen un impacto importante y, cuando esto falla, hay múltiples intervenciones farmacológicas disponibles y, por el contrario, la EA no ha demostrado una intervención preventiva o conductual y los tratamientos farmacológicos

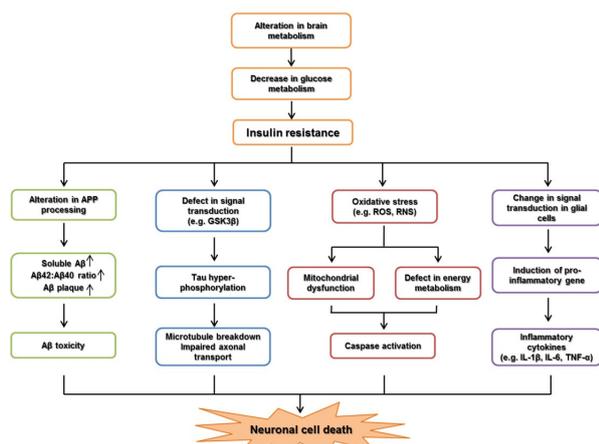


Figura 1. Representación esquemática de las vías moleculares que unen la resistencia a la insulina y la EA (16)

son modestamente efectivos solo para algunos síntomas, y no existen terapias modificadoras de la enfermedad (15).

Sin embargo, el aumento de la evidencia apunta a vínculos moleculares o patológicos importantes entre las enfermedades.

El fallo de señalización de insulina e IGF que acompaña a la diabetes también afecta los procesos patológicos centrales de EA, incluido el metabolismo de la proteína precursora de amiloide (APP) que genera el péptido A β , y la modificación postraduccional de la proteína tau, que lleva a la formación del ovillo neurofibrilar (15). Existen muchas interacciones entre la diabetes y la EA con procesos análogos que incluyen la inflamación, el estrés metabólico y la disfunción mitocondrial (15).

Así, se ha propuesto, como hipótesis central, a la “resistencia a la insulina” como inductora de una serie de cambios en los mecanismos moleculares que en conjunto conducen a la neurodegeneración y muerte celular observada en la EA (16).

5.1 Resistencia a la insulina en el cerebro. Mecanismos y efectos fisiológicos de la insulina e IGF en el SNC

Durante décadas, ha dominado la hipótesis de que la neurodegeneración es causada por acumulación de A β , agregación de proteína Tau o neuroinflamación. Sin embargo, varios estudios humanos y experimentales han proporcionado cierta evidencia de que EA es una enfermedad metabólica por la cual el cerebro pierde su capacidad de utilizar la glucosa de forma eficiente para la producción de energía y responde a señales críticas del factor trófico debido a la insulina y al factor de crecimiento similar a la insulina (IGF) (17).

La resistencia a la insulina, que es una característica central de DM2, es una condición fisiológica en la que se pierde o reduce la sensibilidad a la insulina, es decir, se vuelve menos efectiva para reducir los niveles de glucosa en la sangre.

El cerebro es el principal consumidor de glucosa, ya que requiere dos tercios del total de la glucosa circulante; aunque anteriormente se consideraba al cerebro como un órgano insulino independiente, en los últimos años, hay una creciente evidencia científica que postula que la insulina lleva a cabo acciones primordiales en el cerebro. La insulina, producida en el páncreas, atraviesa la BHE a través de un sistema de transporte saturable mediado por un receptor de insulina, pero también existen evidencias de producción de insulina en las células cerebrales (11,16).

La insulina y el factor de crecimiento insulínico (IGF) regulan procesos de homeostasis energética, plasticidad sináptica, reproducción y supervivencia neuronal requeridos en la memoria y en el aprendizaje, e inhiben el estrés oxidativo y apoptosis, razón por la cual se ha propuesto que deficiencias endógenas en el cerebro, pueden estar implicados en procesos neurodegenerativos (14,18). En consecuencia, la señalización alterada de insulina / IGF tiene efectos nefastos sobre la integridad estructural y funcional del SNC (17).

La insulina y el IGF-1 se unen a los receptores de tirosina quinasa, IR e IGF-1R, que tienen un alto grado de identidad en su función y estructura. IR y IGF-1R se encuentran ampliamente expresados en el cerebro pero con mayor densidad en la corteza cerebral, hipocampo, hipotálamo y bulbo olfatorio, encontrándose una mayor concentración en las neuronas en comparación con las células glía, y son diferentes en estructura y función a los receptores de insulina en la periferia (11,16,18).

Los mecanismos moleculares por los cuales la insulina desarrolla sus acciones en el SNC son los mismos que operan en los tejidos periféricos: cuando la insulina o IGF-1 se unen a sus receptores centrales, inducen un cambio conformacional del receptor, éstos se autofosforilan en residuos de tirosina específicos en la subunidad β que conlleva al reclutamiento del receptor de insulina sustrato-1 (IRS-1) e inducen la transmisión del estímulo a través de las vías conocidas (11). Se trata de dos vías de señales moleculares que se activan en paralelo; una de ellas conduce a la estimulación de PI3K (fosfatidilinositol 3-quinasa) y AKT (una serina-treonina quinasa denominada también PKB, proteína-quinasa B), que, entre otras funciones, está involucrada en el mantenimiento de la plasticidad sináptica y la consolidación de la memoria, que a su vez juega un papel en los procesos de aprendizaje; la otra, a través de Shc y Ras, produce la activación de las MAPK (proteína-quinasas activadas por mitógenos), que es responsable tanto de la inducción de varios genes necesarios para el crecimiento neuronal y sinapsis, como de los procesos de mantenimiento y reparación, y sirve como modulador de la plasticidad sináptica del hipocampo que subyace en el aprendizaje y la memoria. Ambas cadenas se influyen recíprocamente (19), son prácticamente universales y se conservan filogenéticamente. Tienen funciones críticas en la regulación del desarrollo, crecimiento, supervivencia, carcinogénesis y neurodegeneración (20). Entonces, el deterioro de la señalización de la insulina en el cerebro podría desempeñar un papel importante en el desarrollo de EA (11).

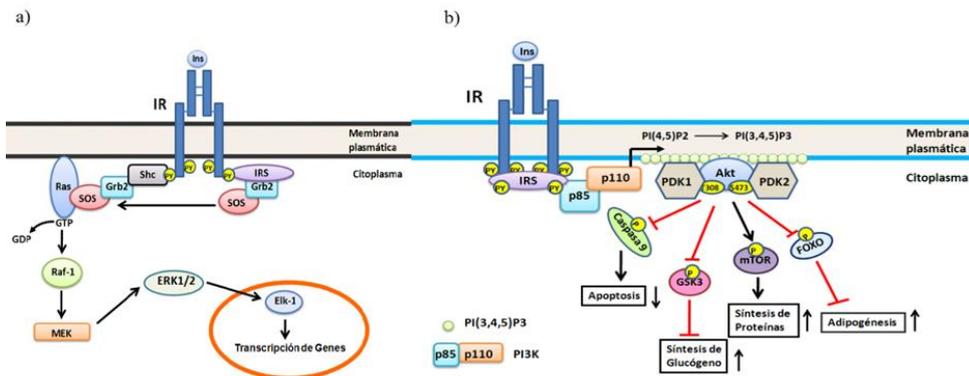


Figura 2. Activación de las vías MAPK/ERK (a) y PI3K/AKT (b) por la unión de insulina a su receptor (IR) (21)

La inhibición de la señalización de insulina o IGF media la neurodegeneración de EA debido a un aumento de actividad de quinasas que hiperfosforilan tau, acumulación de A β PP-A β , estrés oxidativo, generación de oxígeno reactivo y especies reactivas de nitrógeno que dañan proteínas, ARN, ADN y lípidos, disfunción mitocondrial, y señalización a través de cascadas proinflamatorias y proapoptosis (17).

También regula negativamente los genes diana necesarios para la función colinérgica, que compromete aún más la plasticidad neuronal, la memoria y la cognición (17).

Dado que, y en base al concepto de que la resistencia a la insulina en el cerebro muestra una serie de similitudes con la resistencia periférica a la insulina, la EA se describió como una forma de DM2 comúnmente denominada diabetes tipo 3.

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

5.2.1 Procesamiento de proteínas

Muchos trastornos neurodegenerativos se caracterizan por un procesamiento anormal de las proteínas, y dos de las características patológicas prominentes de EA resultan de ello; son las placas de β -amiloide (A β) y los NFT por tau fosforilada (2).

Como ya se ha comentado antes, se sabe que la señalización alterada de la insulina, que está asociada con la diabetes, podría contribuir a la fisiopatología de la EA.

En la DM 1, la deficiencia de insulina atenúa la LTP y puede conducir a déficits en el aprendizaje espacial y la memoria (2).

En la DM 2, la resistencia a la insulina conduce tanto a la formación de placa de A β como a la hiperfosforilación de tau (2).

Durante la hiperinsulinemia de la DM 2, la insulina y el A β compiten por la enzima que degrada la insulina (IDE). La IDE, que es una metaloendopeptidasa de zinc, es necesaria tanto para la degradación de la insulina como de la A β en neuronas y microglia, por lo tanto, en esta fase, se induce a la acumulación de A β y a la formación de placa, que significa la disminución del aclaramiento de A β (2,22).

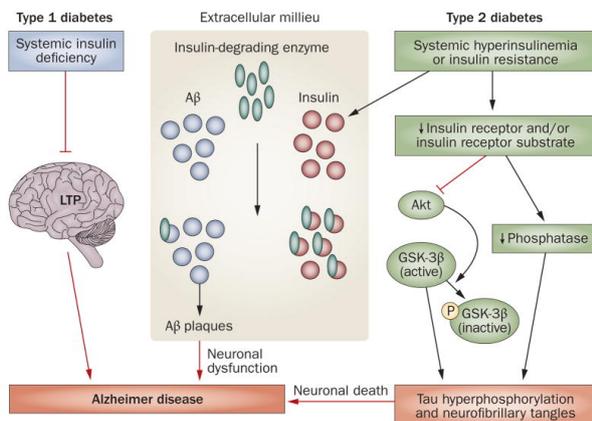


Figura 3. Relación entre la señalización alterada de insulina y el desarrollo de EA (2)

Un desequilibrio en la proporción de insulina y A β podría ser la etiopatogenia en EA o en DM2; ya que, un incremento de la concentración cerebral de insulina podría disminuir la degradación de A β , lo que llevaría a un aumento de su concentración y de sus efectos neurotóxicos (19).

Una disminución en la señalización del receptor de insulina conduce a la inhibición de AKT y la defosforilación, que produce la activación de GSK-3 β , que es responsable de la hiperfosforilación de tau, que promueve el plegamiento incorrecto de tau y la agregación fibrilar, lo que lleva a la desconexión sináptica y la neurodegeneración progresiva (2,14, 17).

La regulación de GSK-3 β se hace en respuesta a cambios en las concentraciones de glucosa e insulina en DM2, un aumento en la actividad de GSK-3 β podría conducir a la resistencia a la insulina al reducir el aclaramiento de glucosa, también podría conducir a una elevación en la producción de A β , resultante de un aumento mediado por GSK-3 β en la actividad de presenilina 1, y por último, y siendo el más importante, un aumento en la fosforilación de tau asociado con la formación de NFT. Por el contrario, la inhibición de GSK-3 β atenúa el procesamiento de APP e inhibe la neurodegeneración asociada a tau hiperfosforilada en modelos de cultivo celular y animales de EA (2).

5.2.2 Estrés oxidativo y AGEs

El metabolismo normal de la glucosa es necesario para el desempeño de las funciones cognitivas. Sin embargo, el efecto negativo del metabolismo alterado de la glucosa en el funcionamiento cognitivo podría ser causado, en parte, por la formación de AGEs y un aumento en el estrés oxidativo y, posteriormente, un aumento de la inflamación local en el cerebro (2).

-Estrés oxidativo:

El estrés oxidativo representa un mediador fisiopatológico central de la diabetes y está profundamente involucrado en el desarrollo y la progresión de las enfermedades neurodegenerativas (11).

Desde un punto de vista molecular, la falta de interacción entre insulina e IR se asocia con un aumento de la fosforilación inhibitoria sobre el sustrato receptor de insulina 1/2 (IRS1 / 2), que a su vez, negativamente impacta en los dos brazos principales de la cascada de señalización mediada por la insulina: las vías PI3K y MAPK, ambas involucradas en la respuesta al estrés celular (2).

Además, la desactivación de la señalización de la insulina da como resultado un transporte de glucosa alterado (translocación reducida del transportador de glucosa en la membrana plasmática) y del metabolismo, promoviendo así una alteración de los procesos mitocondriales implicados en la producción de energía (2).

A su vez, el deterioro de las funciones de las mitocondrias conduce a un círculo vicioso en el que la producción de energía reducida se asocia con un aumento de ROS y RNS, responsables del daño oxidativo y nitrosativo de las mitocondrias y otros componentes celulares (2).

El estrés oxidativo parece afectar a APP directamente, al aumentar los niveles de APP, o indirectamente, al modular el procesamiento de APP, y ambos mecanismos podrían aumentar los niveles de A β (2).

Además, el aumento de la producción y acumulación de A β , que representan características clave de la patología EA, conduce a un aumento en la producción de ROS, que como se ha dicho anteriormente, promueve el deterioro mitocondrial (2,11).

La evidencia indica que la inserción de A β en la membrana mitocondrial puede alterar la cadena de transporte de electrones mitocondrial, atenuando notablemente la producción de energía celular e incrementando la formación de ROS y, por lo tanto, impulsando un proceso de pre-alimentación que involucra ROS y A β (2).

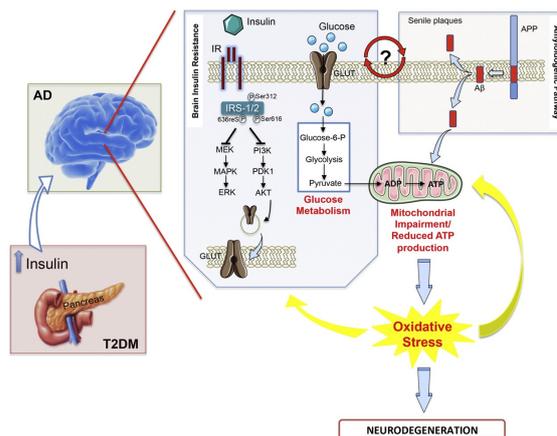


Figura 4. Efectos de la hiperinsulinemia en SNC en relación con el estrés oxidativo (11)

Aunque la resistencia a la insulina y la producción de $A\beta$ pueden considerarse causas principales del aumento del estrés oxidativo, este último, a su vez, promueve la fosforilación de IRS-1/2, así como el daño oxidativo de la proteína involucrada en la glucólisis, el ciclo de Krebs y la síntesis de ATP que son eventos cruciales en la reducción del metabolismo de la glucosa y, por lo tanto, de la resistencia a la insulina (11).

El desequilibrio entre la producción de ROS / RNS como consecuencia de la disfunción mitocondrial y la poca capacidad antioxidante intracelular conduce a niveles de ROS elevados produce el estrés oxidativo, que es una situación grave, y es seguida por daño oxidativo a las células y, finalmente, la muerte (11,19).

-Productos finales de glicación avanzada (AGEs):

Los niveles elevados de AGE representan otro marcador patológico común tanto de DM2 como EA. Los AGEs, son sustancias que comprenden un grupo heterogéneo de moléculas formadas por reacciones no enzimáticas irreversibles entre los azúcares y los grupos amino libres de proteínas, lípidos y ácidos nucleicos (2). Los estudios clínicos han demostrado que la hiperglucemia puede conducir a una acumulación significativamente mayor de AGEs en tejidos de sujetos diabéticos, debido a la autooxidación de la glucosa, que conduce a la formación de radicales de oxígeno, que son intermediarios en la vía AGE y la fuente predominante de AGEs endógenos (2).

Esto se debe a que la modificación de $A\beta$ por AGE acelera la agregación de $A\beta$ y la glicación de tau, que estabiliza los ovillos neurofibrilares. Además, la unión de AGE a su receptor (RAGE), induce una serie de procesos biológicos que causan más complicaciones diabéticas. Además, RAGE es un receptor para $A\beta$ y media la activación de microglia inducida por $A\beta$ y la posterior inflamación en la EA (11). Los AGEs se acumulan en los ovillos neurofibrilares y placas amiloides de los cerebros con EA (2).

5.2.3 Inflamación

Diversos estudios convergen en la implicación de la inflamación como un factor clave en la relación de la DM2 con la EA (14). La inflamación a nivel periférico provocada en este caso por la resistencia a la insulina y la DM2, debido principalmente a la hiperglucemia de la prediabetes, contribuye a la neuroinflamación y señalización defectuosa de la insulina, que conllevan a la disfunción sináptica y daño en la memoria de la EA (14). La inflamación periférica es un proceso crónico en el que se produce un exceso de citoquinas pro-inflamatorias como el factor de necrosis tumoral ($TNF-\alpha$) e interleucinas ($IL-1\beta$, $IL-6$), quienes atraviesan la BHE y activan la

microglía del SNC junto a los oligómeros de Aβ (AβOs), que conducen al incremento del TNF-α, disparando la inflamación a nivel cerebral (14).

Los efectos tóxicos de los AβOs pueden interrumpir la señalización de la insulina del cerebro mediante mecanismos proinflamatorios similares a los que ocurren en la DM a nivel periférico

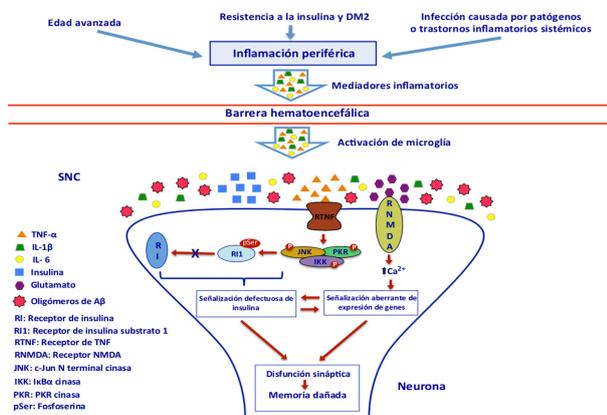


Figura 5. Relación de la inflamación a nivel periférico con el daño de la memoria en EA. (15)

(14).

El receptor del TNF-α produce la activación aberrante de las quinasas del estrés (JNK, IKK y PKR quinasas) que fosforilan al receptor de insulina sustrato 1 (RI-1) produciendo fosfoserina (pSer) que causa la inhibición de RI-1 y en consecuencia, el bloqueo del receptor de insulina (RI). La activación aberrante del receptor NMDA del glutamato ocasionada por

los AβOs produce un influjo excesivo de Ca^{2+} , estrés oxidativo, señalización aberrante de expresión de genes y señalización deficiente de insulina, que desencadenan en el deterioro de la memoria (14).

5.2.4 Disfunción mitocondrial

La Diabetes y la EA se asocian con déficits en la actividad mitocondrial. Las mitocondrias son esenciales para la síntesis de ATP y para mantener la homeostasis del calcio, que es necesaria para la función neuronal normal (2).

Esta desregulación de la homeostasis del calcio es un proceso central en el envejecimiento normal del cerebro y también se da en la DM2, que podría dar el descenso de la función mitocondrial (2). La absorción excesiva de calcio por las mitocondrias conduce a un aumento en la producción de ROS, inhibición de la síntesis de ATP, y un aumento repentino en la permeabilidad de la membrana interna denominada transición de la permeabilidad mitocondrial (2).

El tejido cerebral de pacientes con EA muestra un aumento en la concentración de calcio, y siendo más alto en neuronas que contienen ovillos neurofibrilares. Además, los niveles de proteasas dependientes de calcio aumentan en este tipo de neuronas y las células expuestas a agentes que inducen la afluencia de calcio muestran elevaciones en la producción de Aβ. Por lo

tanto, un aumento en los niveles de calcio intracelular podría estar involucrado en la mejora del procesamiento de la APP y por lo tanto, la producción de A β (2).

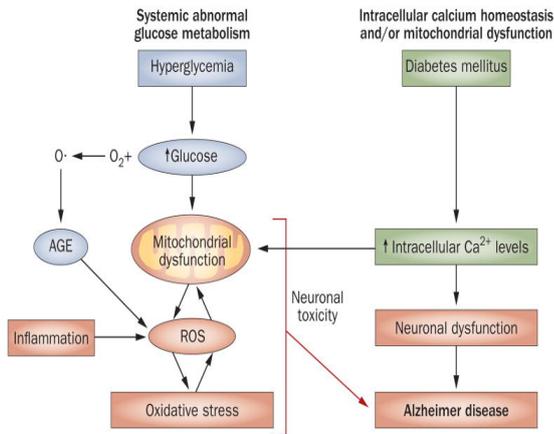


Figura 6. Relación de disfunción mitocondrial, estrés oxidativo y homeostasis de Ca en DM2 y EA (2)

Como se ha dicho antes, la DM2 se asocia con un aumento en los niveles de calcio intracelular en las células beta pancreáticas y alteraciones en las bombas de catión de membrana, que podrían contribuir a la secreción deficiente de insulina (2).

Por lo tanto, el estrés oxidativo combinado con el aumento del calcio intracelular da como resultado la disfunción mitocondrial continua que desencadena la degeneración neuronal y la muerte celular, y se cree

que contribuye a la fisiopatología de la EA (2).

5.3 Dualidad de la amilina ¿efecto beneficioso o patológico?

La amilina es una hormona peptídica de 37 aminoácidos, co-secretada con la insulina por la célula beta pancreática en respuesta a los estímulos secretagogos.

La relevancia de los depósitos de amiloide localizados en el páncreas de los pacientes con diabetes, se puso en evidencia a partir de la amilina, que es el principal componente de estos acúmulos (7).

La amilina y los péptidos amiloides beta (A β), comparten varias características, incluyendo estructuras secundarias de hoja β similares, que se unen al mismo receptor y que se degradan por la misma proteasa, enzima degradante de la insulina (IDE), por lo que algunos autores clasifican a la amilina como un “segundo amiloide” (23).

Hay evidencias de que la amilina puede tener un rol importante que actúa en la interfaz entre estos trastornos metabólicos y neurodegenerativos (24).

El objetivo de este apartado es debatir el beneficio frente al daño de la amilina para el tratamiento de la EA, debido a la tendencia de la amilina a formar agregación en la DM2, mientras que la amilina cruza fácilmente la BHE y media varias actividades que incluyen mejorar el metabolismo de la glucosa, relajar la estructura cerebrovascular, modular la reacción inflamatoria y quizás mejorar la regeneración neuronal (23).

- **El efecto patológico** de la amilina se debe a la función de autoagregación de ésta bajo condiciones patológicas (23).

Los depósitos de amilina amiloide se encontraron por primera vez en el páncreas en pacientes diabéticos, estos agregados de amilina rompen la estructura de los islotes y contribuyen a la disfunción de las células β en la mayoría de los pacientes con DM2 (24), formando placas de amilina amiloideas insolubles que inducen efectos tóxicos sobre los órganos y células periféricas y centrales, de hecho, la formación de amiloide de los islotes se encuentra en más del 90% de los pacientes con DM2. Sin embargo, para obtener efectos fisiológicos de la amilina se requiere la solubilidad de la misma para que pueda alcanzar eficazmente los órganos diana y las células tras la liberación por las células β pancreáticas (24).

La producción anormal de amilina es una patología periférica característica tanto en las fases temprana (pre-diabética) como tardía de la DM2, donde las condiciones hiperaminémica (fase temprana) e hipoamiclínica (fase tardía) coinciden con la hiperinsulinemia e hipoinsulinemia, respectivamente. La propensión de la amilina a formar placas amiloides no está restringida a las células de los islotes pancreáticos, sino que se extiende fácilmente al SNC, donde se ha encontrado que colocaliza con placas de $A\beta$ en al menos un subconjunto de pacientes con EA (24).

-Comparación de formación y consecuencias de amilina amiloide por $A\beta$ y amilina

La propensión de la amilina a formar amiloides pancreáticos y sus consecuencias citotóxicas son notablemente similares a los β -amiloides ($A\beta$), que son propensos a autoagregarse en el SNC después del procesamiento enzimático de la proteína precursora de amiloide (APP) (24).

En general, la APP puede procesarse mediante dos vías distintas y mutuamente excluyentes, la vía secretora y la ruta amiloidogénica. Mientras que la primera conduce a fragmentos solubles, la última crea productos proteolíticos que son propensos a la autoagregación (24).

Por lo tanto, la ruta amiloidogénica es más activa en condiciones patológicas, mientras que la APP se procesa preferentemente a través de la vía secretora en condiciones fisiológicas (24).

Estas observaciones sugirieron por primera vez que los trastornos metabólicos como la DM2 y quizás también el envejecimiento podrían promover de manera similar la acumulación de amilina amiloide en el SNC (24).

-Relación de la secreción alterada de amilina con formación del amiloide central

Algunos investigadores sugieren que el mecanismo primario que conduce a la deposición de

amilina en los cerebros de pacientes con DM2 y EA puede ser la hiperamilinemia, es decir, hipersecreción crónica de amilina por las células β pancreáticas (24).

La hiperamilinemia a menudo coincide con hiperinsulinemia y otro punto principal de la deposición de amilina central es que la amilina producida periféricamente cruza fácilmente la BHE. Por lo tanto, el aumento de la secreción periférica y la absorción central de amilina pueden facilitar la oligomerización de amilina y, finalmente, la formación de amiloide en el cerebro, alterando así la integridad de las estructuras y funciones del SNC (24).

Las condiciones hipo e hiperamilínicas pueden asociarse y promover los efectos patológicos de la formación de amiloide en el SNC (24).

Las personas con obesidad o resistencia a la insulina pre-diabética a menudo muestran signos de hiperamilinemia en la fase temprana de DM2, que es fácilmente tóxica para las células beta pancreáticas y conduce finalmente a la pérdida de éstas. Como consecuencia de esto último, la producción y secreción de amilina disminuye, lo que lleva a estados de hipoamilinemia durante las últimas etapas de la DM2 (24).

Por lo tanto, las condiciones hiperamilínicas pueden ser más relevantes para los procesos iniciales de la formación de amiloide en el SNC, mientras que las condiciones hipoamilinémicas pueden estar más fuertemente asociadas con las etapas tardías de patologías amiloides centrales (24).

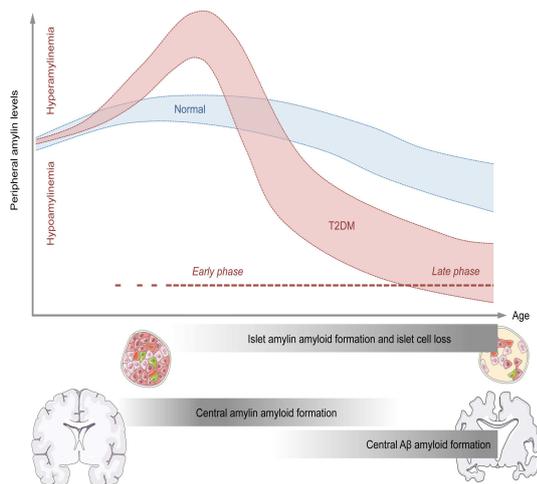


Figura 7. Relación entre la edad (eje X) y los niveles de amilina periférica (eje Y) en condiciones normales (azul) y condiciones de DM2 (rojo). (24)

La condición hiperamilinémica inicial que ocurre durante la fase temprana de la DM2 puede conducir a la formación de amiloide de amilina en el cerebro, lo que a su vez puede facilitar la formación de amiloide $A\beta$ central y los procesos neurodegenerativos asociados durante la fase tardía de la DM2 (24).

- **Los efectos beneficiosos** de la amilina se demuestran con estudios recientes que usan modelos animales que postulan que la amilina exógena y sus análogos reducen la patología EA y mejoran el deterioro cognitivo, reduciendo la carga

amiloide y disminuyendo las concentraciones de $A\beta$, teniendo el potencial de convertirse en una nueva vía para el diagnóstico y la terapia de la EA (23).

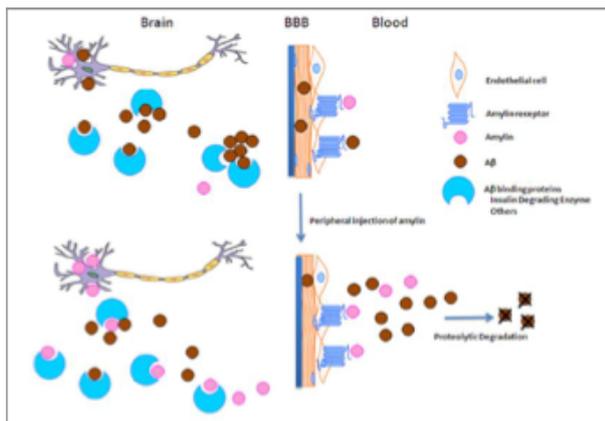


Figura 8. La hipótesis de análogos de amilina como nueva vía de diagnóstico y terapia. (23)

La hipótesis de los péptidos de tipo amilina como una nueva forma terapéutica y una herramienta de diagnóstico es debido a que la amilina y el A β comparten una estructura similar, se hipotetiza que la abundancia de A β en el cerebro con EA puede impedir que la amilina se una a su receptor y dificulte las funciones normales de la amilina en el cerebro. Por lo tanto, la administración de péptidos de tipo amilina adicionales no solo

elimina el A β del cerebro para reducir la patología de la EA, sino que también puede restaurar y reparar las funciones alteradas en el curso inferior de la ruta de A β en la EA (23).

La propiedad de autoagregación de amilina puede ser mayor que la de su análogo clínico, la pramlintida, que contiene tres aminoácidos diferentes que la amilina y no se agrega como ésta, pero media más potentemente las actividades de amilina en el cerebro y la semivida terminal es mayor además de poseer una estabilidad mejorada y un perfil de seguridad favorable en el uso clínico que la convierte en un potente fármaco antidiabético (23).

Otras actividades de la amilina que son potencialmente beneficiosas para EA;

-Mejorar el metabolismo de la glucosa: en EA, muchos estudios de imágenes han demostrado un metabolismo alterado de la glucosa cerebral. La amilina, regula el metabolismo de la glucosa en el cuerpo, y debido a que cruza fácilmente el BHE, y el cerebro representa aproximadamente el 50% del uso de glucosa en el cuerpo, la amilina puede desempeñar un papel similar en el cerebro (23).

-Promover el crecimiento celular; se ha propuesto que la amilina puede desempeñar el rol de factor trófico, se ha demostrado que estimula el crecimiento de osteoblastos. La infusión de amilina aumentó la neurogénesis en el hipocampo y el área postrema (AP) en el cerebro de roedores. La actividad protectora neuronal de la amilina puede ser beneficiosa para revertir los efectos de la degeneración neuronal (23).

-Modular el proceso inflamatorio; se ha demostrado que la amilina humana es un modulador de la inflamación periférica, con la activación del inflamasoma NLRP3 y también induce la producción de interleucina 1 β (IL-1 β) (23).

5.4 Otras estrategias terapéuticas

Debido a que no se conoce cura para la EA y los tratamientos actuales aminoran los síntomas pero no detienen el avance de la misma, la posible relación de la DM con la EA abre las puertas al desarrollo de nuevos fármacos para modular la resistencia a la insulina, disminuir la acumulación del A β en el cerebro y el deterioro cognitivo que está asociado con la EA. Las estrategias terapéuticas que se dirigen a la relación entre la resistencia a la insulina y EA podrían beneficiar el desarrollo de futuros fármacos para la EA (14). Como ya se ha comentado antes, además del papel fisiológico que ejerce la amilina, existen distintas estrategias como;

Insulina; Los principales métodos para el tratamiento con insulina son la infusión intravenosa, la administración intranasal y el uso de sensibilizadores , aunque han provocado resultados variables en cuanto a la mejora cognitiva (14). Los sensibilizadores a la insulina podrían aumentar la señalización de la insulina y disminuir los niveles de insulina disponibles para competir con A β por la degradación por IDE, y reducir los niveles de A β y mejorar la memoria (2). La insulina intravenosa proporciona una base para la comprensión de los efectos cognitivos de ésta, pero no es un método viable de tratamiento en el futuro, debido a efectos secundarios potenciales, como la hipoglucemia .La insulina intranasal parece ser el método más prometedor, ya que mejora el rendimiento de la memoria y la integridad metabólica del cerebro en pacientes con EA, además de la facilidad de uso (14).

Metformina; se conoce poco sobre el efecto de la metformina en SNC, pero mediante estudios se observa que atraviesa la BHE y activa la MAPK en los tejidos cerebrales, y en cultivos de células neuronales aumenta la sensibilidad a la insulina y previene las alteraciones patológicas típicas de la EA. Sin embargo, se ha demostrado que la metformina aumenta la generación de A β en líneas celulares neuronales. Actualmente se encuentran en desarrollo estudios con la esperanza de aclarar si la metformina puede ser de utilidad en el manejo de la EA (16).

Sulfonilurea; un estudio en animales muestra que el tratamiento con sulfonilurea reduce la patología de la EA en el cerebro (23).

Agonistas de los receptores activados por proliferadores de peroxisomas (PPARs); los resultados con rosiglitazona no han sido uniformes, pues algunos estudios realizados en sujetos no diabéticos con criterios diagnósticos de EA preservan pruebas de memoria y atención en relación al placebo, sin embargo, otro estudio más reciente, reportó el efecto de la rosiglitazona como negativo respecto a las funciones cognitivas (14).

Análogos del péptido similar al glucagón tipo 1 (GLP-1): estudios experimentales con análogos de la GLP-1 han mostrado resultados favorables en ratas. Se observó una disminución del acúmulo de A β y de la toxicidad celular en modelos animales de EA, prevención de alteraciones de la memoria, pérdida de las sinapsis y deterioro de la plasticidad sináptica y también reducción de acúmulo de A β la placa neurítica e incremento de la neurogénesis en el hipocampo, sin embargo, estos efectos no han sido demostrados en humanos (14).

6. CONCLUSIONES

Los estudios epidemiológicos han establecido una clara asociación entre los trastornos metabólicos y neurodegenerativos en general, y entre la Diabetes Mellitus 2 (DM2) y la enfermedad de Alzheimer (EA) en particular. Si bien el envejecimiento sigue siendo el factor de riesgo más importante para padecer demencia, la DM2 se ha posicionado como otro elemento de riesgo importante, siendo la resistencia a la insulina la principal característica que vincula ambas patologías.

Las principales características neuropatológicas de la EA son la patología amiloide (A β) y tau, que pueden ser producidas por una deficiente señalización de insulina o IGF, que media un aumento de actividad de quinasas que hiperfosforilan tau, un aumento de la acumulación de A β PP-A β , disfunción mitocondrial, metabolismo desregulado de la glucosa, estrés oxidativo, formación de productos finales de glicación avanzada (AGEs) y la activación de vías inflamatorias, que son comunes en ambas enfermedades o quizás responsables para un enlace mecanicista entre enfermedad metabólica y neurodegenerativa.

Se postula que la EA es una enfermedad de naturaleza metabólica similar a la DM que ha incrementado en la última década, por lo que algunos autores la denominan “DM tipo 3” y afecta selectivamente al cerebro.

La amilina también es un factor importante entre ambas patologías, ya que puede presentar una acción patológica autoagregándose y formando parte de las placas amiloides centrales, debido a su similitud con A β y su capacidad de atravesar BHE, lo cual la convierte como un “segundo amiloide”, alterando las funciones del SNC. Sin embargo, presenta ventajas en cuanto a su administración exógena y la de sus análogos, ya que elimina el A β del cerebro reduciendo la patología de la EA.

Esta relación está dando pie al desarrollo de nuevas dianas terapéuticas para el tratamiento de la EA que podrían resultar beneficiosas para detener el avance de la enfermedad, siendo actualmente la primordial la insulina intranasal, ya que mejora el rendimiento de la memoria y la integridad metabólica del cerebro en pacientes con EA.

7. BIBLIOGRAFÍA

1. Formiga F, Reñe R, Pérez-Maraver M. Demencia y diabetes: ¿relación casual o causal?. Medicina Clínica. 2015; 144(4); p. 176-180.
2. 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.
3. Elfström P, Sundström J, Ludvigsson JF. Systematic review with meta-analysis: associations between coeliac disease and type 1 diabetes. Alimentary pharmacology & therapeutics. 2014; 40(10); p. 1123-1132.
4. Powers A. Diabetes mellitus: diagnóstico, clasificación y fisiopatología. En Dennis Kasper. Harrison. Principios de Medicina Interna, 19. 2016.
5. International Diabetes Federation. [Internet]. IDF Diabetes Atlas, 6th edn. Brussels, Belgium: International Diabetes Federation, 2013. [Consultado: 12-03-2018] Disponibilidad: <http://www.idf.org/diabetesatlas>
6. Bartolomé A, Guillén C, 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.
7. Sardà AN. Diabetes mellitus tipo 2: papel de los depósitos de amiloide. Avances en diabetología. 2005; 58.
8. Conget I. Diagnóstico, clasificación y patogenia de la diabetes mellitus. Revista Española de cardiología.2002; 55(5): p. 528-535.
9. Alzheimer's Disease Education and Referral (ADEAR) Center. Alzheimer's Disease Fact Sheet [Internet]. National Institute on Aging; 2015 [Consultado : 12-03-2018]. Disponible en: <https://www.nia.nih.gov/alzheimers/publication/alzheimers-disease-fact-sheet>
10. Enfermedad de Alzheimer; Datos y cifras. [Internet]. BrightFocus Foundation. 2018 [Consultado : 12-03-2018]. Disponible en: <https://www.brightfocus.org/espanol/la-enfermedad-de-alzheimer-y-la-demencia/enfermedad-de-alzheimer-datos-y-cifras>

11. 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. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Molecular Basis of Disease*.2014; 1842(9).
12. Ciudin A. Diabetes mellitus tipo 2 y enfermedad de Alzheimer: una relación para no olvidar. *Endocrinol Nutr*. 2016; 63(11): p.191-193
13. Longo, Fauci, kasper, Hauser, Wilson, Martin et al. *Harrison: principios de medicina interna*. 18th. ed. México: McGraw Hill; 2012.
14. Mestizo-Gutiérrez SL, Hernández-Aguilar ME,Rojas-Durán F, Manzo-Denes J, Abreu GEA. La Enfermedad de Alzheimer y la Diabetes Mellitus. *Revista eNeurobiología*. 2014; 5(10): p. 1-14.
15. Ribe EM, Lovestone S. Insulin signalling in Alzheimer' s disease and diabetes: from epidemiology to molecular links. *Journal of internal medicine*.2016; 280(5): p. 430-442.
16. Hómez B. Posible relación entre enfermedad de Alzheimer, Insulinorresistencia y Diabetes Mellitus Tipo 2. *Revista Venez.Endocrinol.Metab*. 2017; 15(1).
17. De la Monte SM. Type 3 Diabetes is Sporadic Alzheimer's disease: Mini-Review. *Eur Neuropsychopharmacol*. 2014; 24(12): p.1954–1960.
18. Gualdrón AJ, Ávila, VÁ. Insulina y enfermedad de alzheimer: ¿una diabetes tipo 3?. *Revista de la Facultad de Medicina*. 2007;55(1): p. 66-70.
19. Pons, FE. Acciones de la insulina sobre el Sistema Nervioso Central (SNC). *Monografías de la Real Academia Nacional de Farmacia*. 2010.
20. De la Monte SM, Wands JR. Alzheimer's disease is type 3 diabetes-evidence reviwed. *Journal of diabetes science and technology*.2008; 2(6).
21. 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 .
22. De la Monte SM. Insulin resistance and Alzheimer's disease. *BMB reports*. 2009; 42(8).
23. Qiu QW, Zhu H. Amylin and its analogs: a friend or foe for the treatment of Alzheimer's disease? *Front Aging Neurosci*. 2014; 6: Article 186.
24. Lutz TA, Meyer U. Amylin at the interface between metabolic and neurodegenerative disorders. *Frontiers in Neuroscience*. 2015;9.