



FACULTAD DE FARMACIA
UNIVERSIDAD COMPLUTENSE

TRABAJO FIN DE GRADO
TÍTULO: DIABETES Y ENFERMEDADES
NEURODEGENERATIVAS

Autor: Sergio Herrero Bermejo.

Fecha: Junio 2019

Tutor: Manuel Benito de las Heras.

ÍNDICE

RESUMEN	- 2 -
OBJETIVOS	- 2 -
METODOLOGÍA	- 2 -
INTRODUCCIÓN Y ANTECEDENTES	- 3 -
Diabetes mellitus	- 3 -
Enfermedad del Alzheimer	- 4 -
RESULTADOS Y DISCUSIÓN	- 6 -
Efectos centrales de la insulina y la resistencia a su acción	- 6 -
Alteración en el metabolismo de la glucosa	- 8 -
Estrés oxidativo y disfunción mitocondrial	- 9 -
Productos avanzados de glucosilación (AGEs)	- 10 -
Aclaramiento de los péptidos β-amiloides y su acumulación en la EA	- 10 -
Hiperfosforilación de Tau	- 13 -
Amilina, ¿el segundo amiloide o una estrategia terapéutica?	- 14 -
Uso de medicamentos antidiabéticos en el Alzheimer	- 17 -
CONCLUSIONES	- 19 -
BIBLIOGRAFÍA	- 19 -

RESUMEN

La diabetes Mellitus tipo 2 y el Alzheimer son dos enfermedades crónicas cuya prevalencia está aumentando en gran medida a nivel mundial, debido principalmente al envejecimiento de la población y a los estilos de vida. Desde comienzos de este siglo, la DM2 se ha postulado como un factor de riesgo que contribuye al desarrollo del Alzheimer. Además, ambas patologías comparten diferentes mecanismos fisiopatológicos como la resistencia a la insulina e IGF-1, la inflamación, el estrés oxidativo, los depósitos de proteínas agregadas y la disfunción mitocondrial. Estos hechos han provocado que, más allá de la hipótesis amiloide, el foco de atención en el Alzheimer se haya situado en la resistencia a insulina a nivel cerebral. Diferentes autores han empezado a considerar que el Alzheimer podría tratarse de un tipo de diabetes limitado al sistema nervioso central, forjándose así el término diabetes Mellitus tipo 3.

Con la alteración de la señalización de la insulina como eje central de la enfermedad del Alzheimer (EA), se ha evaluado el potencial terapéutico de diferentes medicamentos antidiabéticos en este tipo de demencia.

La amilina es un péptido de origen pancreático que ha demostrado tener un carácter dual. Por un lado, la amilina humana tiene la capacidad de agregar y formar depósitos patológicos en el páncreas, comprometiendo la supervivencia de las células β -pancreáticas. También se ha visto que la amilina forma depósitos en el cerebro, por lo que se ha empezado a considerar como el "segundo amiloide" de la EA. Por otro lado, la administración exógena de análogos sintéticos de la amilina ha demostrado ejercer efectos positivos sobre la capacidad cognitiva y la progresión de la EA, favoreciendo la disminución de la concentración cerebral de péptidos $A\beta$.

Palabras clave: Diabetes Mellitus tipo 3, Enfermedad del Alzheimer, péptido β -amiloide, resistencia a la insulina, amilina, GSK-3.

OBJETIVOS

El objetivo del presente trabajo es realizar una revisión bibliográfica sobre las conexiones epidemiológicas y bioquímicas que hay entre la diabetes Mellitus tipo 2 y la enfermedad del Alzheimer, haciendo especial hincapié en las segundas.

METODOLOGÍA

Para la redacción de este trabajo se ha realizado una búsqueda de información tanto en fuentes digitales como físicas. Para reunir los datos fisiopatológicos de ambas enfermedades se han consultado diferentes libros prestados por la biblioteca de la facultad de Farmacia de la Universidad Complutense de Madrid. Para elaborar el cuerpo del trabajo se han consultado diferentes bases de datos como Medline (PubMed) y el buscador Google académico, filtrando los artículos para que solo se mostrasen resultados en inglés o castellano y entre los años 2005 y 2018. Para los datos epidemiológicos de ambas patologías se han consultado el informe mundial sobre Alzheimer de 2018 y el informe mundial sobre diabetes del año 2016.

INTRODUCCIÓN Y ANTECEDENTES

Desde comienzos del siglo XXI han aparecido diferentes estudios que establecen que la incidencia del Alzheimer es superior en personas que padecen DM2 comparado con el grupo poblacional que no tiene dicha patología, ajustando por edad, sexo, y otros factores como la posesión del fenotipo ApoE4. En un meta-análisis llevado a cabo por Vagelatos y Eslick (2013) (7), tras analizar los datos de 15 estudios longitudinales, llegaron a establecer un riesgo relativo medio de 1.57 (95% CI: 1,41-1,75). Esto indica una asociación positiva entre ambas patologías. Sin embargo, en estudios neuropatológicos postmortem se obtuvieron resultados contradictorios y la mayor correlación con lesiones propias de la EA se observaba en muestras de pacientes que tenían DM2 y el fenotipo ApoE4 (7). La conclusión a la que se puede llegar es que la diabetes tipo 2 por sí sola no es capaz de causar EA, pero se trata de un importante factor de riesgo contribuyente para su desarrollo y progresión (6,7,8).

Por otro lado, se ha establecido que el Alzheimer comparte características fisiopatológicas tanto con la diabetes mellitus tipo 1 como con la tipo 2, por lo que se ha empezado a considerar como una especie de diabetes circunscrita al sistema nervioso central. Esto llevó a que De la Monte et al (8) acuñaran el término de diabetes Mellitus tipo 3 para referirse al Alzheimer de aparición esporádica o tardía. Todo ello es debido a que en ambas enfermedades se producen fenómenos como alteración de la señalización de insulina/IGF-1/2, como consecuencia de su deficiencia o de la resistencia a su acción, alteración del metabolismo glucídico, inflamación, disfunción mitocondrial y estrés oxidativo. Además, dichos fenómenos precederían a la aparición de las principales características de la EA como son las placas seniles y los ovillos neurofibrilares (8). En línea con esto, se ha comprobado que la utilización de algunos fármacos antidiabéticos e insulina intranasal pueden ralentizar el desarrollo de la enfermedad y mejorar las capacidades cognitivas de los pacientes (8). Sin embargo, todavía hay muchas cuestiones que deben aclararse y que requieren investigación más profunda.

Diabetes mellitus

La diabetes es una enfermedad metabólica crónica que engloba una serie de trastornos en los que, o bien el páncreas no produce insulina, o el organismo no la utiliza de manera adecuada. Esto conlleva una alteración del metabolismo de la glucosa y la aparición del signo más característico de la enfermedad, la hiperglucemia. En ausencia de un adecuado control glucémico, los niveles elevados de glucosa en sangre van a provocar una serie de complicaciones micro y macrovasculares, que van a reducir la calidad de vida de los pacientes (1).

En el mundo se estima que hay más de 425 millones de personas con diabetes y su prevalencia ha aumentado alarmantemente en las dos últimas décadas, debido principalmente a los estilos de vida negativos. El mayor aumento se ha dado en países de ingresos medios o bajos y supone una causa de muerte en sí misma y un factor de riesgo muy importante para enfermedades cardiovasculares, ceguera y fallo renal (2).

Se pueden diferenciar dos grandes tipos de diabetes:

Diabetes Mellitus tipo I o insulino-dependiente: es debida a una destrucción de las células beta del páncreas como consecuencia de un proceso autoinmune. Este hecho lleva a una producción nula de insulina en edades tempranas, que es cuando debuta la enfermedad con sus síntomas característicos. Para controlar la enfermedad se requiere de la administración diaria de insulina (1).

Diabetes Mellitus tipo II o diabetes no insulino-dependiente: En ella se produce un uso deficiente de la insulina debido a un fenómeno de resistencia a la acción de esta hormona a nivel periférico junto con alteraciones en su producción por parte de las células beta pancreáticas. Es el tipo de diabetes mayoritario (80%-85% de los casos) y debuta a edades más avanzadas (por encima de los 40 años) (1). Es una patología heterogénea que surge de la interacción entre factores genéticos y ambientales, teniendo los segundos un mayor peso. Entre estos, destacan la obesidad abdominal, el sedentarismo y la dieta muy rica en grasas e hidratos de carbonos. Entre los factores genéticos podemos encontrar mutaciones que afectan a distintos genes, que pueden estar relacionados con el fenómeno de resistencia a la insulina o con una alteración en la secreción de esta hormona por parte de las células beta pancreáticas. De forma general, el proceso patológico se inicia con la aparición de la resistencia a la insulina en diferentes tejidos como el músculo esquelético y el tejido adiposo. Para mantener la glucemia en valores normales se produce un aumento en la producción de insulina. Sin embargo, esta hiperinsulinemia compensatoria no se puede mantener de forma indefinida ya que la estimulación crónica de las células beta causa una sobrecarga metabólica, que genera estrés oxidativo y fallo celular. En este ambiente, se produce una destrucción progresiva de las células beta, determinando el paso de prediabetes a diabetes. La resistencia a la insulina ya no es compensable de forma fisiológica y aparece la hiperglucemia. El fallo celular continúa hasta que, en etapas avanzadas de la enfermedad, se produce una deficiencia relativa de insulina, lo que obliga al paciente a administrarse esta hormona de forma exógena para poder controlar la glucemia (3)

Finalmente, hay otros tipos de diabetes como la diabetes gestacional, las diabetes secundarias a fármacos (tiazidas, glucocorticoides), las secundarias a enfermedades (síndrome de Cushing, pancreatitis) y las diabetes tipo MODY (Maturity Onset Diabetes on the Young). Todas ellas son minoritarias respecto a los dos tipos anteriormente mencionados (1).

Enfermedad del Alzheimer

Es la forma más frecuente de demencia entre las personas de avanzada edad y fue descrita por primera vez en 1906 por Alois Alzheimer. Es una enfermedad neurodegenerativa, en la cual se produce una progresiva atrofia cerebral a consecuencia de la muerte de grupos de neuronas. Los daños se producen principalmente a nivel del hipocampo y del neocórtex causando alteraciones psicológicas, conductuales, cognitivas y de la memoria. En estadios más avanzados de la enfermedad, el daño se extiende a la corteza motora y sensitiva llegando a causar una incapacidad total y en casos extremos la muerte por alteraciones respiratorias (4).

En el mundo hay más de 50 millones de personas que sufren algún tipo de demencia, siendo la EA la responsable del 70% de los casos. A medida que la población envejece, aumenta la prevalencia, de modo que se prevé que el número total de personas con demencia alcance los 82 millones en 2030 y 152 millones en 2050. Igual que con la diabetes, las mayores cifras de incidencia se obtienen en países de ingresos medios o bajos. (5).

Se pueden diferenciar dos formas de la enfermedad:

Alzheimer de aparición temprana: representa en torno al 5% de los casos y es debido a mutaciones en tres genes: los genes PS1 y PS2 que, codifican para las presenilinas 1 y 2, respectivamente y el gen que codifica para la proteína precursora de amiloide (APP) (4).

Alzheimer de aparición tardía o senil: Representa la mayor parte de los casos de esta enfermedad y, a pesar de que no se conoce la causa que lo origina, sí se han identificado diferentes factores de riesgo que contribuyen a su desarrollo y progresión. El principal de ellos

es la edad avanzada, ya que la incidencia aumenta por encima de los 65 años. También es un factor de riesgo muy importante la posesión del fenotipo ApoE4, el cual se relaciona con un aumento de las lesiones propias de la EA. En los últimos años se le ha dado una importancia cada vez mayor a enfermedades metabólicas como la diabetes o la dislipemia, consagrándose como verdaderos factores de riesgo (4).

Las dos características fisiopatológicas más importantes del Alzheimer son las placas seniles y los ovillos neurofibrilares. Las primeras consisten en depósitos extracelulares formados, sobre todo, por agregados insolubles de péptido β -amiloide y de otras moléculas como ApoE y productos avanzados de glucosilación. Los segundos son depósitos intraneuronales constituidos, en su mayoría por proteína tau hiperfosforilada y ubiquitinada. Sin embargo, antes de la aparición de estos depósitos las neuronas ya están sometidas a procesos de inflamación y estrés oxidativo, los cuales contribuyen a la alteración de las neuronas, a su progresiva destrucción y a la extensión de la degeneración cerebral (4).

Tau es una proteína que se asocia a los monómeros de alpha-tubulina y beta-tubulina favoreciendo así el proceso de polimerización de los microtúbulos y su estabilidad. Esto es necesario ya que el citoesqueleto sufre cambios continuos para llevar a cabo todo tipo de funciones como la plasticidad neuronal y el transporte direccionado de moléculas. El gen que codifica para esta proteína se encuentra en el cromosoma 17 y, por modificaciones del ARNm se pueden producir 6 isoformas diferentes, todas ellas presentes en las células del adulto. Tau puede ser fosforilada por diferentes quinasas en los dominios de unión a microtúbulos. En las personas afectadas por Alzheimer, tau se encuentra hiperfosforilada, de modo que ya no es capaz de unirse a los microtúbulos, provocando la desestabilización del citoesqueleto, con las consecuencias negativas que eso supone para la célula. A medida que se va acumulando proteína tau hiperfosforilada y ubiquitinada, se van formando filamentos de pares helicoidales, que más tarde darán lugar a los ovillos neurofibrilares (4).

Las placas de amiloide se forman como consecuencia de la agregación de péptidos β -amiloides. Dichos péptidos proceden del procesamiento de una glucoproteína integral de membrana denominada proteína precursora de amiloide (APP), codificada por un gen presente en el cromosoma 21. Una vez sintetizada, se ancla en la membrana y posteriormente, sufre modificaciones catalíticas. Puede procesarse de dos maneras distintas en función de las enzimas que intervengan. Por un lado, puede ser procesada por las enzimas α -secretasa y γ -secretasa, secuencialmente. Esto da lugar a un péptido que no es amiloidogénico, y por lo tanto no es patológico. Sin embargo, APP puede ser procesado en primer lugar por la β -secretasa (BACE-1), seguido de la γ -secretasa. Esta vía enzimática da lugar a la formación de péptidos de longitud variable, siendo los más comunes los de 40 y 42 aminoácidos. Estos péptidos, especialmente A β 42, tienden a agregar pasando por diferentes estados como dímeros, trímeros, tetrámeros, formas fibrilares y finalmente placas seniles. Todas las formas de agregación de estos péptidos son neurotóxicas, pero las formas oligoméricas lo son en mayor medida. Las placas seniles se depositan en el espacio extracelular desencadenando diferentes procesos patológicos como estrés oxidativo, neuroinflamación y destrucción de las sinapsis. Todo ello lleva al establecimiento de un círculo vicioso que se retroalimenta y que da lugar al daño progresivo y creciente que afecta al cerebro en el Alzheimer (4).

Actualmente en la terapia farmacológica de la EA se utilizan unos pocos medicamentos que no modifican el progreso de la enfermedad y solo permiten mejorar los síntomas. Entre ellos están los inhibidores de la acetilcolinesterasa (rivastigmina, donepezilo y galantamina) y los

antagonistas del receptor glutamatérgico NMDA (memantina) (6). En una sociedad en la que la población es cada vez más anciana y la prevalencia de la demencia es mayor, se hace urgente la búsqueda de medicamentos que reviertan o impidan el desarrollo de la EA.

RESULTADOS Y DISCUSIÓN

Efectos centrales de la insulina y la resistencia a su acción

La insulina es una hormona secretada por el páncreas que a nivel periférico regula la homeostasis glucídica y actúa como factor trófico junto con el factor de crecimiento insulínico (IGF-1/2), el cual es producido en el hígado en respuesta a la hormona del crecimiento (3). Una vez en sangre, la insulina puede pasar al sistema nervioso central atravesando la barrera hematoencefálica por un mecanismo de transcitosis mediado por receptor. A nivel cerebral, tanto la insulina como IGF-1 e IGF-2 ejercen funciones clave relacionadas con la capacidad cognitiva. Entre ellas destacan la regulación del metabolismo energético, el crecimiento, diferenciación, supervivencia y migración de las neuronas, la plasticidad sináptica, y la síntesis de proteínas. Los receptores de insulina/IGF-1 se encuentran diseminados por todo el cerebro, pero están más concentrados en áreas relacionadas con la memoria y el aprendizaje como la corteza cerebral y el hipocampo. Esto mismo sucede en el hipotálamo, donde la insulina participa en la regulación del peso corporal y el apetito (6). Se ha podido comprobar que en el cerebro existe una pequeña producción de insulina endógena. Sin embargo, la mayor parte de esta hormona encontrada en el SNC tiene un origen pancreático (3).

El receptor de insulina es un heterotetrámero transmembrana con actividad tirosín-quinasa, que pertenece a la familia de los receptores de factor de crecimiento. Cuando la insulina se une a la región extracelular del receptor, este se autofosforila en diferentes residuos de tirosina. A continuación, se une la proteína IRS-1, que es fosforilada por el receptor activado, de manera que se inician dos cascadas de señalización diferentes. Por un lado, está la vía de la fosfatidilinositol 3-quinasa (PI3K)/proteína quinasa B (Akt), que regula procesos clave para la célula como el crecimiento y la proliferación celular o la represión de la apoptosis y la inhibición de la glucógeno sintasa quinasa (GSK3) por fosforilación. Por otro lado, el receptor de insulina estimula la vía de la quinasa activada por mitógenos (MAPK), la cual es clave para la proliferación y la diferenciación celular y cuya alteración se relaciona con procesos de muerte celular (3).

El fenómeno de resistencia a la insulina puede producirse como consecuencia de factores de riesgo como la obesidad, característica presente en un elevado porcentaje de pacientes con prediabetes y DM2 (3). Cuando aumenta la adiposidad por encima de determinadas cotas, se desencadena un proceso de inflamación crónica en la cual se liberan citoquinas como TNF α e IL-6 desde el tejido adiposo. Estas circulan por el plasma y van a ser responsables del desarrollo de la resistencia a la insulina en tejidos como el músculo esquelético y el tejido adiposo. Cuando el TNF α se une a su receptor activa una serie de quinasas de respuesta al estrés como la I κ -B quinasa (IKK), la quinasa activada por mitógenos p38 (p38 MAPK) y la quinasa C-Jun N-terminal

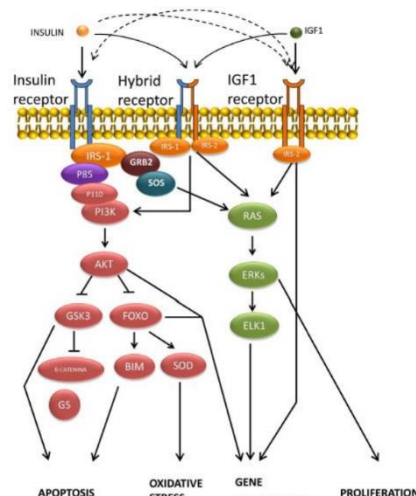


Figura 1. Representación de los diferentes tipos de receptores de insulina/IGF-1 y las vías de señalización que activan. (11)

(JNK). Estas quinasas fosforilan restos de serina de la proteína IRS-1 inhibiendo su acción y por tanto interrumpen la vía de señalización de la insulina. También se ha visto que a través de la acción del TNF α se produce un aumento en la expresión de la fosfatasa PTP1B, la cual desfosforila los residuos de tirosina de la proteína IRS-1 inactivándola. Un tercer mecanismo por el que se produce la resistencia a la insulina sería un aumento en la expresión de la proteína supresora de la señalización de citoquinas 3 (SOCS-3), la cual interfiere en la adecuada fosforilación de los residuos de tirosina de IRS-1 (3). La interleucina 6 también es capaz de alterar la sensibilidad de la insulina a través de estos mecanismos (3).

La resistencia a la insulina en tejidos periféricos puede hacerse extensible al SNC en el contexto de la obesidad y la diabetes tipo 2 debido a la capacidad de las citoquinas de atravesar la barrera hematoencefálica (BHE) (8). De este modo se podría explicar el deterioro cognitivo que se aprecia en algunas personas diabéticas en ausencia de demencia o Alzheimer. Por tanto, la resistencia a la insulina supone una de las primeras alteraciones de la EA y precede al daño provocado por la agregación de tau y de los péptidos β -amiloides (8).

La neuroinflamación y la resistencia a la insulina son posteriormente exacerbadas por la acción de los oligómeros de A β y los productos avanzados de glicosilación (AGEs). Estas moléculas patológicas activan a la microglía, que secreta citoquinas proinflamatorias como TNF- α e IL-6. Además, los oligómeros de A β interfieren en la señalización de la insulina a través de diferentes mecanismos como la reducción de la expresión de los receptores de insulina en las sinapsis neuronales o la inhibición de la activación de Akt por parte de PI3K. Las formas solubles de A β son capaces de unirse al receptor de insulina, por lo que se establece una competencia entre ambos péptidos. En etapas avanzadas de la DM2 la deficiencia de insulina que se produce supone una mayor unión de A β a los receptores de esta hormona, desencadenando efectos tóxicos para las neuronas (9).

Puesto que la insulina e IGF-1/2 ejercen funciones clave en el cerebro y son péptidos neuroprotectores, la resistencia a su acción supone la pérdida de estas propiedades y la producción de efectos deletéreos para las neuronas (6). Muchos de ellos derivan de la sobreactivación de GSK-3, como consecuencia de la reducción en su inhibición a través de Akt. Esta quinasa tiene dos isoformas, GSK-3 β y GSK-3 α , siendo la primera la más abundante en el cerebro. El aumento de actividad de la GSK-3 β se relaciona con eventos como la hiperfosforilación de tau, la inhibición de la potenciación a largo plazo (LTP) y el aumento en el procesamiento del APP por la vía amiloidogénica, ya que se incrementa la expresión de la β -secretasa (9,10).

La insulina regula la neurotransmisión mediante la modificación de la densidad postsináptica de receptores de neurotransmisores como el GABA y el glutamato y la recaptación de serotonina y noradrenalina (11). Esta hormona también interviene en procesos como la potenciación y la depresión a largo plazo, que son clave en la plasticidad sináptica y la consolidación de la memoria (12). La acetilcolina (ACh) es un neurotransmisor importante a nivel cerebral, que se forma mediante la reacción entre la colina y el acetil coenzima A, el cual es un producto del metabolismo glucídico (9). Los niveles de ACh disminuyen en la EA principalmente por la progresiva destrucción de neuronas colinérgicas. Sin embargo, se sabe que la expresión de la enzima que cataliza la síntesis de este neurotransmisor, la colina acetiltransferasa, está regulada por la insulina e IGF-1 (12). En muestras cerebrales de personas con EA se ha visto que la actividad de esta enzima se encuentra reducida, hecho que podría deberse a la resistencia o deficiencia de insulina/IGF-1 (6). Junto a esto, si hay una

menor entrada de glucosa en las neuronas, la producción de acetil CoA a partir de este sustrato será menor.

Cuando el estado hiperinsulinémico propio de la prediabetes se mantiene de forma prolongada, se produce una reducción del transporte de insulina a través de la BHE. Esto es debido a que la translocación de esta hormona se realiza mediante un proceso saturable y, además, se produce una desensibilización de los receptores de insulina. De esta manera, los niveles de insulina son elevados en sangre, pero reducidos en el líquido cefalorraquídeo (11,12).

Alteración en el metabolismo de la glucosa

El cerebro es un órgano metabólicamente muy activo y consume una gran cantidad de energía. En condiciones normales, las neuronas solo usan la glucosa como fuente de ATP y son incapaces de almacenarla. Por tanto, el suministro de este azúcar debe estar asegurado. En el cerebro de pacientes con EA se ha encontrado una importante disminución del metabolismo glucídico, principalmente en áreas relacionadas con la memoria como el hipocampo (9). Dicho fenómeno se puede observar entre 2 y 3 décadas antes de la aparición de los primeros síntomas y se correlaciona con la gravedad de estos (12).

La alteración en el metabolismo de la glucosa puede producirse tanto por una reducción en su transporte desde la sangre hasta las neuronas como por una alteración en las rutas oxidativas intracelulares que permiten obtener energía a partir de ella. El primer problema puede ser consecuencia de la resistencia a la insulina o una reducción de los transportadores de glucosa GLUT, y el segundo deriva de la disfunción mitocondrial y de la reducción de los niveles de enzimas como la piruvato deshidrogenasa y la α -cetoglutarato deshidrogenasa (9,11).

Dentro de los transportadores GLUT hay distintos tipos, como por ejemplo GLUT-1, que se encarga de transportar la glucosa desde la sangre al cerebro a través de la barrera hematoencefálica. Este transportador también se encuentra en los astrocitos que, entre otras funciones, se encargan de suministrar nutrientes a las neuronas. GLUT-3 por su parte, es el encargado de translocar glucosa al interior de las neuronas de forma independiente a la acción de la insulina. GLUT-4 es un transportador cuya translocación a la membrana es dependiente de insulina y su expresión se da en la BHE y en algunas regiones cerebrales como el hipocampo y la corteza (12). Ying liu et al en 2009 (13) realizaron un estudio con tres grupos de muestras cerebrales. Unas procedían de pacientes con DM2, otras de pacientes con Alzheimer y el tercer grupo procedían de pacientes que padecían tanto DM2 como Alzheimer. En las muestras con DM2 había un notable descenso de GLUT-3 respecto a los controles y sin cambios tanto en los niveles de GLUT-2 como GLUT-1. En las muestras cerebrales del grupo con Alzheimer había un descenso en los niveles tanto de GLUT-1 como de GLUT-3 y un importante incremento de GLUT-2, hecho que se asoció a una hiperactivación de los astrocitos. En el tercer grupo los resultados eran semejantes a los del grupo con solo Alzheimer salvo en los niveles de GLUT-1, que fueron semejantes a los de las muestras control (13). Teniendo en cuenta que el transporte mediado por proteínas de membrana es un mecanismo saturable, si hay un menor número de transportadores disponibles, menor será la cantidad de glucosa que entra al cerebro a través de GLUT-1 y a las neuronas a través de GLUT-3 (12).

Junto a esto, el fenómeno de resistencia a la insulina supone una menor translocación de transportadores GLUT-4 a la membrana de las neuronas. Este hecho es más notorio en áreas

como el hipocampo donde GLUT-4 se expresa en mayor medida. Por tanto, aunque la glucosa está disponible, no puede ser usada por las neuronas y se acumula en el medio extracelular (12).

Estrés oxidativo y disfunción mitocondrial

Estos dos fenómenos patológicos son comunes tanto a la DM2 como al Alzheimer y se retroalimentan entre sí creando un círculo vicioso muy lesivo para las células. En cuanto al Alzheimer, se ha visto que tanto la disfunción mitocondrial como el estrés oxidativo aparecen antes que las principales características de esta enfermedad como son las placas seniles y los ovillos neurofibrilares (9).

La alteración en el metabolismo de la glucosa, ya sea por el fenómeno de resistencia a la insulina o por una situación de hiperglucemia, deriva en un incremento en la producción mitocondrial de especies reactivas de oxígeno, (ROS) como el ion superóxido y el peróxido de hidrógeno. Desde la matriz mitocondrial los ROS pasan al citoplasma, de modo que cuando la producción de radicales libres supera la capacidad de los mecanismos celulares de defensa antioxidante, se produce un aumento del estrés oxidativo (9). Tanto la diabetes como el Alzheimer se asocian con un aumento de la producción de ROS y un descenso en la actividad de enzimas antioxidantes como la superóxido dismutasa (SOD) y la catalasa, así como de los niveles de glutatión reducido (14). Las especies oxidantes van a reaccionar con proteínas, lípidos y ADN, comprometiendo la integridad de los distintos orgánulos celulares como por ejemplo la mitocondria, hecho que exacerba la producción de ROS y alimenta el círculo vicioso mencionado anteriormente. Ante este daño, en la célula se activan cascadas moleculares pro-inflamatorias y pro-apoptóticas que conducen a la muerte celular (9).

Otra fuente de estrés oxidativo son los oligómeros de A β , los cuales se van acumulando en el interior de los distintos compartimentos celulares de las neuronas, a lo largo del desarrollo del Alzheimer. Este acúmulo intracelular se ha visto que precede a la formación de las placas seniles extracelulares y que induce cambios patológicos en las células ya desde estadios tempranos de la enfermedad (15). Los oligómeros solubles de A β son capaces de penetrar en la mitocondria y de alterar la funcionalidad de la cadena respiratoria, afectando tanto a la producción de energía como a su integridad (9). Se ha podido comprobar que A β reduce la actividad del complejo citocromo c oxidasa, que se une a la subunidad α de la ATP-sintasa y que interacciona en la matriz con la enzima alcohol deshidrogenasa, hechos que incrementan la producción de radicales libres (15). Junto a esto, los oligómeros de péptido β -amiloide se acumulan en las membranas mitocondriales impidiendo la entrada de proteínas codificadas en el núcleo celular. El daño mitocondrial generado podría afectar a la neurotransmisión, ya que es un proceso que requiere de grandes cantidades de energía y de un flujo adecuado de calcio. Esta alteración en la neurotransmisión aparecería en primer lugar en áreas relacionadas con la memoria y el aprendizaje causando un progresivo declive de las capacidades cognitivas (15).

Por otro lado, tanto la inflamación como el estrés oxidativo serían capaces de aumentar la producción de péptidos β -amiloides al favorecer la vía amiloidogénica del APP. Estos dos fenómenos activan la vía de JNK, la cual estimula la translocación del factor de transcripción NF- κ B al núcleo celular. Allí va a promover la transcripción de los genes de la β -secretasa y de la presenilina-1 (una subunidad de la enzima γ -secretasa). De este modo, se establece un círculo vicioso entre el estrés oxidativo, la neuroinflamación y la producción de A β (14).

Productos avanzados de glucosilación (AGEs)

En las personas diabéticas, la hiperglicemia puede surgir como consecuencia de la resistencia a la insulina y/o a una producción deficiente de esta hormona. Cuando los niveles de glucosa en sangre son elevados durante largos periodos de tiempo, se van a formar los llamados productos avanzados de glucosilación (AGEs). Engloban a una heterogénea variedad de moléculas creadas, tanto intra como extracelularmente, mediante la reacción irreversible y no enzimática entre grupos amino libres de las proteínas y azúcares reductores como la glucosa. En primer lugar, se forman uniones reversibles (bases de Schiff), que después sufren un reordenamiento de Amadori para, tras otras reacciones químicas desarrolladas a lo largo de días o semanas, dar lugar a productos covalentes, estables e irreversibles. En la diabetes la formación de AGEs está aumentada y es responsable, en buena parte, de las complicaciones asociadas a esta enfermedad (16).

Se ha comprobado que estas moléculas se encuentran en las placas seniles junto a A β y en los ovillos neurofibrilares junto a tau. Además de su presencia, se ha visto que la glicosilación de A β y de tau favorece, in vitro, su agregación a formas fibrilares. En el interior de las neuronas, los AGEs forman enlaces cruzados con proteínas, dando lugar a estructuras que resisten la degradación proteolítica y que interfieren con el adecuado funcionamiento de la célula (16). Dichas moléculas también favorecen la producción de radicales libres, incrementando el daño neuronal (12).

Por tanto, parece clara la participación de estas moléculas patológicas en el desarrollo del Alzheimer, suponiendo un nexo entre la diabetes y esta enfermedad.

Aclaramiento de los péptidos β -amiloides y su acumulación en la EA

Los oligómeros de A β son agregados solubles de diferentes tamaños, que han demostrado ser las formas más neurotóxicas y que más contribuyen a la progresión de la EA (4). La acumulación de estos agregados puede ser fruto de un aumento en la producción de A β -40/42 o de una disminución de su aclaramiento. Entre los factores que favorecen su producción se ha destacado la resistencia a la insulina, el estrés oxidativo y la neuroinflamación. El aclaramiento tanto de las formas solubles como de las insolubles de los péptidos β -amiloides se realiza mediante diferentes mecanismos, como la degradación por endopeptidasas, la fagocitosis o endocitosis por parte de diferentes tipos celulares y su posterior digestión lisosomal, o el transporte hacia la sangre a través de la BHE (21). La alteración de estos procesos supone la acumulación de A β y la formación de depósitos extracelulares.

Existen diferentes peptidasas que degradan los monómeros de A β , entre las que destacan la enzima degradadora de insulina (IDE), la enzima convertidora de endotelina y la neprilisina (12). La enzima degradadora de insulina se trata de una zinc-metaloproteasa que metaboliza diferentes péptidos como la insulina, la amilina, péptidos beta amiloides, etc (12). La IDE se puede encontrar en el interior de las células, tanto en el citosol como en los peroxisomas, así como en la superficie de la membrana, o libre en el medio extracelular (12). Teniendo en cuenta que esta enzima tiene una elevada afinidad por la insulina, en una situación de hiperinsulinemia propia del periodo prediabético, las elevadas concentraciones de insulina inhibirían la degradación de los péptidos A β por un mecanismo competitivo (17). Junto a esto, se ha comprobado que la insulina favorece la salida de A β de la célula al acelerar su paso desde el complejo trans-Golgi a la membrana plasmática y de ahí al exterior (18). Por tanto, esta

hormona sería responsable del acúmulo de péptidos amiloides en el espacio extracelular al favorecer su salida de la célula e inhibir su degradación por la IDE.

Por otro lado, se sabe que la insulina aumenta la expresión de IDE a través de la vía PI3K-Akt favoreciendo, su propia degradación. Por tanto, la deficiencia de insulina o la resistencia a su acción provocarían un descenso en la producción de esta enzima. En definitiva, los hechos expuestos relacionan la diabetes tipo 2, en sus etapas tempranas y tardías, con una actividad inadecuada o insuficiente de la IDE, lo cual conduciría a una disminución en la degradación de A β . Esto unido a una excesiva producción de péptidos β -amiloides favorecería su acumulación y formación de placas seniles (17).

En cuanto al transporte de las formas solubles de A β a través de la barrera hematoencefálica, son dos los receptores que se encargan principalmente de esa tarea. Por un lado, se encuentra el receptor de productos avanzados de glicosilación (RAGE), que media la translocación de A β desde la sangre al cerebro y, por otro, la proteína 1 relacionada con el receptor de lipoproteínas de baja densidad (LRP-1), que media el transporte inverso (19,20).

RAGE es un receptor perteneciente a la familia de receptores de superficie celular tipo Ig y es capaz de unirse a una gran variedad de ligandos como péptidos β -amiloides, tanto en sus formas solubles como en las fibrilares, o productos avanzados de glicosilación (AGEs). Se encuentra en la superficie de todo tipo de leucocitos, donde media la respuesta inflamatoria inmediata y el mantenimiento de la misma (19). En enfermedades como la diabetes, donde se produce una gran cantidad de AGEs, o el Alzheimer, en el cual hay una acumulación de agregados de A β , se aprecia un aumento de la expresión de RAGE. Cuando los ligandos se unen a RAGE se inicia una cascada de señalización que activa al factor de transcripción NF- κ B, el cual se transloca al núcleo y favorece la expresión de determinados genes. El resultado final en células como la microglía y células endoteliales de los vasos sanguíneos es la producción de citoquinas proinflamatorias, moléculas de adhesión, endotelina-1 y la regulación al alza del propio receptor RAGE. Por tanto, se establece un círculo vicioso en el cual cuanto más se active RAGE, mayor va a ser su expresión en la membrana celular, perpetuando el proceso inflamatorio y causando daño vascular (19). Este hecho se observa en las proximidades de los depósitos de A β (19). Otra de las moléculas liberadas por las células endoteliales en respuesta a la activación del receptor RAGE es la endotelina-1. Debido al efecto vasoconstrictor que ejerce esta sustancia, se reduce el flujo sanguíneo cerebral (21).

RAGE también se encuentra en la membrana de las neuronas y su hiperestimulación, como consecuencia de la unión de A β , favorece la producción de ROS por la NAD(P)H oxidasa y la activación de NF- κ B a través de la vía de ERK 1/2. Todo ello puede provocar daños neuronales que conduzcan a la apoptosis (19).

Debido al papel que juega RAGE en la translocación de los péptidos A β desde la sangre al cerebro, el aumento de su expresión en las células de la BHE, como consecuencia de la acumulación de A β y AGEs, favorecería su acumulación en el cerebro.

El otro receptor vinculado al aclaramiento de A β a través de la barrera hematoencefálica es la proteína 1 relacionada con el receptor de lipoproteínas de baja densidad. LRP-1 es un receptor endocítico de membrana al cual se pueden unir una gran variedad de ligandos como ApoE, α 2-macroglobulina y A β . Está presente en diferentes tejidos y células como hepatocitos, adipocitos, neuronas, células gliales y vasculares, donde, además de su función endocítica, también es capaz de interactuar con otros receptores y participar en cascadas de señalización celular (20). Los niveles de LRP-1 se encuentran disminuidos en la enfermedad

del Alzheimer. Esto podría explicar algunas de las alteraciones propias de esta enfermedad, ya que este receptor contribuye a procesos como la señalización de la insulina, la homeostasis de la glucosa y el aclaramiento de A β . La insulina favorece la translocación de LRP-1 desde el citosol a la superficie celular, debido a que forma parte de las vesículas que contienen GLUT-4, las cuales son reclutadas rápidamente tras la estimulación insulínica (20). Este proceso sucede en adipocitos y hepatocitos, donde LRP-1 media la captación de quilomicrones remanentes, así como en las neuronas y en las células que forman parte de la barrera hematoencefálica.

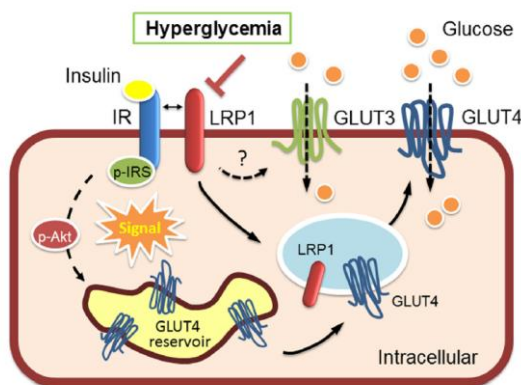


Figura 3. Modelo de la interacción entre LRP-1 y el receptor de insulina (IR). La insulina favorece la expresión de LRP-1 y este regula la expresión de los transportadores de glucosa neuronales. La hiperglucemia suprime la expresión de LRP-1 (20).

Se ha comprobado que un déficit de LRP-1 conduce a una menor expresión de los transportadores GLUT-3 y GLUT-4 y de los propios receptores de insulina en la membrana de neuronas corticales de ratones knock out para LRP1. Asimismo, se ha visto que la hiperglucemia se relaciona con una menor expresión de LRP-1 a nivel cerebral (20) (Figura 3).

Por tanto, la deficiencia de insulina, o la resistencia a su acción y la hiperglucemia provocan un descenso en la expresión de LRP-1 en células cerebrales. Este hecho conlleva, a su vez, una reducción en la translocación de receptores de insulina y transportadores de glucosa a la superficie de las neuronas,

favoreciendo la alteración tanto de la señalización de la insulina como del metabolismo energético. Junto a esto, una menor expresión de LRP-1 en la barrera hematoencefálica provocaría la acumulación de péptidos A β en el cerebro, ya que se vería alterado su aclaramiento hacia la sangre (20). Todos estos hechos exacerbarían el desarrollo del Alzheimer y suponen un nexo de unión con la diabetes tipo 2.

Junto a esto, LRP-1 como receptor endocítico que es, media la captación de formas solubles de A β en neuronas, células gliales y endoteliales de la vasculatura cerebral, que posteriormente son degradadas en el lisosoma. Además, LRP-1 podría participar de forma indirecta en los procesos de macropinocitosis y fagocitosis a través de los cuales la microglía capta formas solubles y fibrilares de A β respectivamente, con el fin de eliminarlas del espacio extracelular (22).

Como conclusión, tanto un aumento en la producción como un descenso en el aclaramiento de A β provocan su acumulación y agregación. Esto conduce a la formación de depósitos en el parénquima cerebral y en la pared de vasos sanguíneos de pequeño calibre, causando la denominada angiopatía cerebral amiloidea (CAA) (21,22). En la CAA, se dañan los capilares cerebrales, lo cual genera alteraciones en la permeabilidad de la BHE, microhemorragias y a un descenso en el flujo sanguíneo cerebral. Esto último acentúa el hipometabolismo celular y la neurodegeneración, ya que se reduce la captación de glucosa. En el contexto de la diabetes, factores como la hiperglucemia, la acumulación de AGEs o la inflamación son responsables de la disfunción endotelial de los vasos cerebrales, lo cual puede contribuir al desarrollo de la EA (12).

Hiperfosforilación de Tau

La hiperfosforilación de tau es uno de los eventos más característicos de la EA y se debe a la conjunción de 3 factores:

1) Aumento de actividad de determinadas quinasas: La proteína tau posee una región intermedia en la que hay numerosos sitios de fosforilación sobre los que pueden actuar diferentes serín/treonín quinasas, como GSK3- β , CamKII, CDK5, C-Jun N-terminal quinasa, CK I, entre otras. Se han realizado pocos estudios en cuanto a la actividad de estas quinasas en el contexto del Alzheimer, pero cabe destacar dos de ellas: GSK3- β y CDK5.

GSK3- β es una quinasa que de forma fisiológica es inhibida por la acción de la insulina a través de la fosforilación mediada por Akt. Debido al fenómeno de resistencia a la insulina, se activa en menor medida la vía PI3K/Akt, reduciendo la inhibición de GSK3- β . El incremento en la actividad de esta quinasa se traduce en la hiperfosforilación de tau y la consiguiente pérdida de función de esta proteína, la cual no es capaz de unirse a los microtúbulos para estabilizarlos y permitir su polimerización (10).

Cdk5 es una quinasa que se expresa en diferentes tejidos como el cerebro y media diversos procesos celulares. P-35 es una proteína necesaria para la activación de Cdk5 junto con otros coactivadores. La expresión tanto de Cdk5 como de p-35 se ve aumentada en presencia de elevadas concentraciones de glucosa, por ejemplo, en el caso de la hiperglucemia. El complejo p-35/Cdk5 es responsable de la hiperfosforilación de tau en la progresión del Alzheimer (10).

2) Inhibición de fosfatasa: Hay diferentes enzimas con actividad fosfatasa como la PP1, PP2A y PP5, que defosforilan sitios específicos de tau para regular su actividad. En cerebros de personas con Alzheimer se ha comprobado que existe una menor actividad de estas fosfatasas, hecho que se asocia con la hiperfosforilación de tau (10). De hecho, se ha relacionado el déficit de insulina con la inhibición de PP2A. Esto es debido a una mayor activación de GSK3- β , la cual fosforila diferentes residuos de PP2A inactivándola. Esta deficiencia de insulina se puede asociar a etapas avanzadas de la diabetes tipo 2, donde la disfunción de las células β pancreáticas es elevada (24).

3) Descenso en la O-GlcNAcilación de tau: Varias proteínas celulares sufren un proceso de O-glucosilación mediado por la enzima O-GlcNAc transferasa (OGT). La reacción consiste en la transferencia de un grupo GlcNAc desde el uridín difosfato N-acetil glucosamina (UDP-GlcNAc) al hidroxilo de residuos de treonina y serina de una proteína, estableciéndose un enlace O-glucosídico. Este proceso viene regulado por la actividad de la OGT y por la concentración intracelular de UDP-GlcNAc, el cual es producido en la vía de la hexosamina a partir de la glucosa (24). Tau es una de las proteínas que sufren la reacción de O-GlcNAcilación y se ha establecido que el evento que conecta la alteración en el metabolismo de la glucosa con la hiperfosforilación de tau es el descenso de este proceso. Esto es así ya que la O-GlcNAcilación de tau regula inversamente su fosforilación al actuar sobre los mismos residuos, de forma que un descenso de la primera reacción supone un aumento de la segunda. En referencia al estudio mencionado anteriormente de Jing Liu et al 2009 (13) además de determinar los niveles de los diferentes transportadores GLUT en muestras cerebrales, también se comprobó

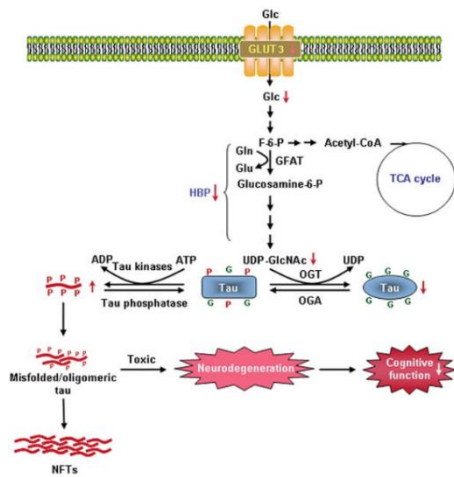


Figura 3. Mecanismo propuesto por el que la disminución del metabolismo de la glucosa favorece la hiperfosforilación de Tau (13)

que en los tres grupos había un descenso de O-GlcNAc-tau y un incremento en la fosforilación de tau, siendo más notable en los grupos con Alzheimer y con DM2+Alzheimer. Por tanto, la alteración del metabolismo de la glucosa, como consecuencia del descenso en su captación, supone un descenso en el proceso de O-GlcNAcificación y un incremento en la fosforilación de tau (13) (Figura 2).

Junto a esto, la expresión genética de tau está regulada por la insulina y por IGF-1, por lo que una deficiencia de estas hormonas o la resistencia a su acción reducirían la producción de proteína tau soluble y funcional. Esto unido a su hiperfosforilación y agregación agravarían el colapso del citoesqueleto y la desconexión sináptica (6).

Amilina, ¿el segundo amiloide o una estrategia terapéutica?

La amilina o polipéptido amiloide de los islotes (IAPP) es un péptido de 37 aminoácidos perteneciente a la familia de los péptidos relacionados con la calcitonina, que es secretado por las células beta pancreáticas junto con la insulina (25). Deriva de una pre-prohormona de 89 aminoácidos, la cual es procesada dando lugar al pro-IAPP. Esta sufre un nuevo procesamiento en el aparato de Golgi, donde se forma el péptido definitivo que es empaquetado en los mismos gránulos que la insulina (26). La amilina es secretada en respuesta a la ingesta de alimentos y su principal función es actuar como una señal de saciedad a nivel central reduciendo la cantidad de comida consumida. También reduce la velocidad de vaciamiento gástrico, la secreción ácida gástrica e inhibe la liberación de glucagón (27). A nivel central este péptido ejerce además otras funciones como modulador de la inflamación, relajante de la vasculatura cerebral y potenciador de la regeneración neuronal. Dichas actividades se desencadenan a partir de la unión de la amilina a su receptor de membrana, el cual consiste en un receptor acoplado a proteína G (GPCR) heterodimérico formado por el receptor de calcitonina (CTR) junto con diferentes proteínas modificadoras de la actividad del receptor (RAMPs). Se han identificado tres RAMPs diferentes, siendo RAMP-1 y RAMP-3 a los que la amilina se une preferentemente para ejercer sus acciones fisiológicas (28).

En condiciones normales la amilina se encuentra en forma de monómero soluble, pero bajo ciertas circunstancias puede plegarse de forma incorrecta y dar lugar a fibras que se acumulan y son citotóxicas. En análisis post-mortem de personas con diabetes tipo 2 se han encontrado depósitos de amilina en los islotes de Langerhans. Dichos depósitos se han relacionado con la progresiva destrucción de las células beta pancreáticas, lo que supone el descenso en la producción de insulina característica de la diabetes tipo 2. La estructura aminoacídica de la amilina está bastante conservada entre diferentes especies de mamíferos, sin embargo, determinadas secuencias son más propensas a la agregación que otras. En especies como el humano, el gato y los primates se ha visto que la amilina puede agregarse y formar fibras amiloides (25). En cambio, en los roedores, la secuencia de aminoácidos presenta algunas diferencias respecto a las anteriores especies y no tiende a agregarse, por lo que carece de

potencial amiloidogénico. En total se han encontrado 3 regiones de la secuencia de la amilina que son potencialmente amiloidogénicas: la 8-20, la 20-29 y la 30-37. Durante el plegamiento, estas regiones dan lugar a una estructura menos soluble de lámina β a partir de la cual se pueden establecer interacciones intramoleculares e intermoleculares, iniciando el proceso de fibrillogénesis. El hecho de que la amilina de los roedores no tienda a agregarse se debe a la presencia de 3 residuos de prolina en las posiciones 25, 28, 29. Dichos residuos impiden el plegamiento en forma de lámina β y consiguientemente el proceso de agregación. El proceso de oligomerización evoluciona hasta la creación de fibras a partir de protofilamentos. El paso de protofilamentos a fibras viene determinado en mayor medida por la concentración de amilina en el medio y otros factores ambientales como la presencia de radicales libres y la interacción con otras proteínas (25,26).

Durante la prediabetes se produce hiperinsulinemia para tratar de compensar la resistencia a la insulina instaurada en los tejidos. Puesto que la amilina se cosecreta junto con la insulina, dicha hiperinsulinemia va acompañada de hiperamilinemia. El aumento en la concentración de este péptido o el descenso en su eliminación contribuyen a favorecer su agregación y la formación de fibras. Inicialmente se crean pequeños depósitos en las cercanías de los capilares que irrigan los islotes, los cuales podrían interferir con la llegada de nutrientes a las células beta. Estos depósitos sirven como una semilla a partir de la cual progresa el proceso de agregación. A medida que los depósitos crecen, van invadiendo el espacio de los islotes y comprometiendo la funcionalidad de las células endocrinas. Los agregados extracelulares de IAPP interaccionan con la membrana de las células beta, lo cual altera su fluidez y toda la señalización transmembrana (25). Además, los oligómeros de amilina pueden pasar al citosol y alterar las membranas de orgánulos como la mitocondria. Su alteración conduce a la formación de ROS, los cuales exacerban el daño celular causando apoptosis (27).

Sin embargo, se ha comprobado que el proceso de oligomerización de la amilina no se produce exclusivamente en el páncreas, sino que se hace extensible al sistema nervioso central. Esto se debe al hallazgo de depósitos de amilina tanto en las paredes de los vasos de la circulación cerebrovascular como en el parénquima cerebral de pacientes con DM2 y Alzheimer respectivamente. También se ha comprobado la presencia de placas mixtas de amilina y péptido A β . Esta situación se atribuye al fenómeno de hiperamilinemia propio de la obesidad y estados prediabéticos y a la capacidad de la amilina de atravesar la barrera hematoencefálica. Debido a estos hechos, la amilina se considera un segundo amiloide que contribuye a la progresión del Alzheimer, afectando tanto a la vasculatura cerebral como a las propias neuronas (27).

El receptor de amilina más estudiado a nivel cerebral es aquel formado por CTR y RAMP-3 (AMY3). Cuando la amilina se une a este receptor, se activa la adenilato ciclasa a través de G α s y aumentan los niveles intracelulares de AMPc. Consiguientemente se activa PKA, la cual fosforila a ERK 1/2 activándola. El aumento en la actividad de la PKA inhibe por fosforilación a la protein fosfatasa 2A (PP2A), logrando que Akt permanezca en su estado activo. En condiciones normales estas vías de señalización median importantes procesos fisiológicos como regular el ciclo celular, suprimir la apoptosis, crecimiento exonal, etc. Sin embargo, la fosforilación crónica de ERK 1/2 desencadena rutas proapoptóticas que conducen a la muerte celular (29). A través de AMY3 también se puede activar la fosfolipasa C (PLC) por medio de la subunidad G α q. PLC procesa el fosfatidil inositol-4,5-bifosfato (PIP2) dando lugar a diacilglicerol e inositol trifosfato (IP3). La segunda molécula provoca un aumento en la concentración intracelular de calcio, el cual actúa como intermediario en diferentes rutas de

señalización. Igual que en el caso anterior, una estimulación continua de esta vía a través del receptor AMY3 lleva a una alteración en la homeostasis del Ca^{2+} pudiendo derivar en la apoptosis de las neuronas. Tanto una concentración excesiva de amilina como de oligómeros de $\text{A}\beta$, que también son ligandos del receptor AMY3, pueden ser responsables de la hiperestimulación de estas rutas de señalización causando muerte neuronal (29).

Los receptores AMY3 también se encuentran en la membrana de la microglía, las principales células inmunes a nivel del SNC. Se ha postulado que los oligómeros de $\text{A}\beta$ se unen a estos receptores desencadenando un aumento de la concentración de calcio intracelular y la activación del inflamósoma NLRP3 junto con la caspasa 1. Consiguientemente se produce la liberación de citoquinas proinflamatorias como IL-1 β e IL-18. Junto a estas, la microglía activada libera TNF- α e IL-6 dando lugar a un proceso inflamatorio que agrava la neurodegeneración. Los agregados de amilina también son capaces de desencadenar este proceso (28).

En contraposición de los efectos negativos de la amilina, se ha demostrado que la administración periférica de este péptido o de un análogo sintético, no amiloidogénico (pramlintide) disminuye la cantidad de placas amiloides y aumenta los niveles de $\text{A}\beta_{1-42}$ tanto en el líquido cefalorraquídeo como en plasma, contribuyendo a mejorar las habilidades cognitivas de los modelos de ratones con Alzheimer tratados. La explicación a estos hallazgos se atribuye, por un lado, a que el pramlintide podría favorecer la eliminación de los péptidos $\text{A}\beta$ del cerebro debido a su actividad sobre la vasculatura cerebral y, por otro, por la capacidad de este fármaco de aumentar la traslocación del receptor relacionado con lipoproteínas de baja densidad (LRP-1) desde el citosol a la membrana de las células que forman la barrera hematoencefálica. En cuanto al uso de pramlintide, también se ha comprobado que es capaz de revertir la depresión de la potenciación a largo plazo del hipocampo inducida por los agregados de $\text{A}\beta$. En estudios in vivo usando infusiones de amilina en ratones se ha visto que contribuye a aumentar la liberación de glutamato hasta niveles que permiten mejorar la capacidad de aprendizaje y la memoria en el contexto del Alzheimer. La amilina en niveles fisiológicos podría funcionar como un modulador de la inflamación al actuar sobre la microglía. Finalmente, en estudios in vitro se ha observado que la amilina es capaz de promover el crecimiento celular (28). Como conclusión se puede extraer que la amilina en niveles fisiológicos cumple un papel neuroprotector que se podría perder si su concentración disminuye de forma crónica.

En línea con esto, se ha encontrado que en ancianos con Alzheimer los niveles séricos de amilina son menores que los de personas sanas de la misma edad. Todo ello ha llevado a establecer que la hipoamilinemia también podría ser perniciosa para el desarrollo de la EA. En estadios avanzados de la DM2, en los que el número de células beta es menor, se produce una reducción en la secreción de amilina. En el contexto de la hipoamilinemia, los niveles elevados de $\text{A}\beta$ impiden la unión de la amilina a su receptor por un mecanismo de competencia. De este modo, la amilina no puede ejercer sus funciones fisiológicas y neuroprotectoras. Además, al estar $\text{A}\beta$ unido en mayor medida al receptor AMY, se dificultaría su aclaramiento a través de la barrera hematoencefálica y podría favorecerse su agregación y la consiguiente formación de placas seniles (28). En esta situación, la administración exógena de análogos no amiloidogénicos de la amilina disminuye la unión de $\text{A}\beta$ al complejo CTR-RAMP y aumentaría su aclaramiento (27). En resumen, la alteración en la producción de amilina, ya sea al alza o a la baja, favorecería el proceso de amiloidosis y consiguiente neurodegeneración.

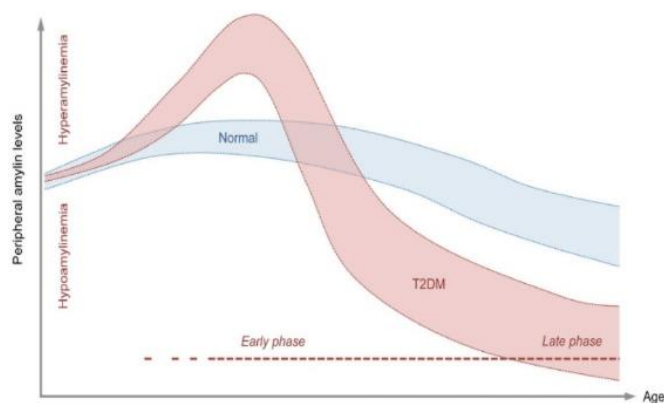


Figura 4. Progresión de los niveles de amilina (eje Y) a lo largo de la historia natural de la diabetes tipo II (eje X). En fases tempranas existe una hiperamilinemia, coincidente con la hiperinsulinemia. En fases tardías de la enfermedad se produce hipoamilinemia debido a la degeneración de las

Uso de medicamentos antidiabéticos en el Alzheimer

Puesto que la resistencia a la insulina es un evento central en el la EA y su aparición es anterior a la de las principales características histopatológicas, parece razonable pensar que mejorar la sensibilidad a la insulina podría ser una medida eficaz para evitar el desarrollo de esta enfermedad. En línea con este pensamiento, se ha probado, tanto en animales como en humanos, el potencial de diferentes tipos de medicamentos antidiabéticos para frenar o revertir el deterioro cognitivo asociado al Alzheimer.

Insulina intranasal: Uno de los principales efectos indeseados de la administración sistémica de insulina es la hipoglucemia. Para facilitar la llegada de esta hormona al cerebro y evitar la hipoglucemia, se emplea la administración intranasal (6). Por medio de esta vía poco invasiva, la insulina llega directamente al cerebro a través del bulbo olfatorio, sin afectar a los niveles plasmáticos de glucosa o de insulina. Los picos puntuales de insulina en el cerebro han demostrado mejorar la memoria declarativa en individuos adultos y el cociente $A\beta_{1-40}/A\beta_{1-42}$, sin provocar efectos secundarios de importancia (6,9). Esto último supondría un efecto neuroprotector, ya que $A\beta_{1-42}$ es el péptido que agrega con más facilidad y, por ende, el más neurotóxico (6).

Biguanidas: Dentro de este grupo de antidiabéticos orales, el más utilizado y estudiado es la metformina. La metformina aumenta la sensibilidad a la insulina en diferentes tejidos e inhibe la gluconeogénesis hepática (6). En los estadios tempranos de la diabetes tipo II se suele utilizar en monoterapia, hecho a partir del cual se han obtenido resultados contradictorios en diferentes estudios. Por un lado, en un ensayo clínico se vio que personas mayores de 50 años que tomaron metformina, tenían un riesgo bastante menor de desarrollar demencia comparado con el grupo no medicado. Sin embargo, en otros estudios se observó que el uso prolongado de metformina en monoterapia se asociaba a un ligero incremento del riesgo de desarrollar demencia y en un descenso de las capacidades cognitivas (10). La explicación a estos resultados es que la metformina favorece la expresión de BACE-1 y por tanto la producción de péptidos β -amiloides (6). La combinación de este medicamento hipoglucémico con insulina intranasal mejora la capacidad cognitiva y ralentiza el desarrollo del Alzheimer en las etapas tempranas de la enfermedad, evitando los efectos negativos asociados al uso de metformina en monoterapia (6).

Agonistas del receptor PPAR- γ : La rosiglitazona y la pioglitazona son dos representantes de este grupo de medicamentos, que actúan como agonistas del receptor del proliferador activado de peroxisomas γ . Dicho receptor pertenece a una familia de factores de transcripción inducibles, que modulan el metabolismo glucídico y lipídico, la respuesta inflamatoria y reducen la resistencia a la insulina. Ensayos tanto en animales como en humanos con rosiglitazona en monoterapia obtuvieron resultados positivos en cuanto a la preservación de la memoria y la capacidad cognitiva (6). Sin embargo, el uso de rosiglitazona en un ensayo clínico de fase III no obtuvo ninguna mejoría en las capacidades cognitivas de los pacientes con EA leve a moderada del grupo tratado (10). Junto a esto, la comercialización de rosiglitazona ha sido revocada en numerosos países debido a que su uso se asoció a la aparición de problemas cardiovasculares, que superaban claramente el beneficio obtenido por el uso del medicamento.

Análogos de GLP-1 o incretinas: El péptido semejante a glucagón tipo 1 (GLP-1) es el principal representante de la familia de las incretinas, que son hormonas liberadas desde las células epiteliales endocrinas del intestino en respuesta a la ingesta de alimentos. GLP-1 también es sintetizado en el sistema nervioso central por las neuronas del núcleo del tracto solitario (NTS) (30). Los receptores de GLP-1 cerebrales se encuentran principalmente en las neuronas del hipocampo, el hipotálamo y el neocórtex, donde este péptido participa en la regulación del metabolismo glucídico, en la modulación de la neuroinflamación y en el mantenimiento de funciones cognitivas y neuronales. GLP-1 es rápidamente degradado por la enzima dipeptidil peptidasa 4 (DPP4). Para el tratamiento de la diabetes tipo II se usan diferentes medicamentos análogos de GLP-1 que son más resistentes a la degradación enzimática que el péptido natural y son capaces de atravesar la barrera hematoencefálica. Se diferencian entre sí en función de su duración de acción y la frecuencia de administración. Estos medicamentos favorecen la liberación pancreática de insulina, la captación de glucosa en tejidos periféricos y ayudan a reducir el peso corporal al disminuir el apetito. Los dos fármacos más estudiados son la exenatida y la liraglutida, los cuales han demostrado, en ensayos con animales, proteger las neuronas frente al estrés oxidativo, actuar como factores neurotróficos, reducir los depósitos de formas agregadas de A β , reducir la respuesta inflamatoria central y mejorar la memoria. Además, reducen la resistencia a insulina ya que las vías de señalización que activan confluyen con las de la insulina, por lo que favorecen su acción (30). Por tanto, los análogos de GLP-1 se han postulado como una prometedora alternativa terapéutica en la EA, independientemente de la presencia de diabetes. Actualmente hay dos ensayos clínicos con análogos de GLP-1 en marcha, uno con exenatida (National Institute on Aging) y el otro con liraglutida (ELAD Imperial College London) (30). El estudio ELAD es un ensayo clínico multicentro, randomizado, controlado, doble ciego, de fase IIb, en el que se estudian los efectos de liraglutida en pacientes con EA leve a lo largo de 12 meses. Se prevé que los resultados se publiquen a lo largo del año 2019.

Es interesante apuntar que los resultados positivos obtenidos con diferentes medicamentos antidiabéticos (insulina intranasal, metformina, agonistas PPAR- γ) se limitan a aquellos individuos que carecen del fenotipo ApoE4. En los individuos que poseen alelos de esta isoforma de ApoE, no se observaron mejoras en sus capacidades cognitivas e incluso algunos empeoraron su rendimiento en los ensayos (6,10). Esto hace pensar que ApoE4 juega un papel en la señalización de la insulina e interfiere con la acción de los medicamentos, disminuyendo su potencial terapéutico.

CONCLUSIONES

En diferentes estudios epidemiológicos se ha visto un aumento de la incidencia del Alzheimer entre las personas con diabetes Mellitus tipo II, llegándose a consagrar esta enfermedad como un factor de riesgo contribuyente para el desarrollo de demencia. En una población cada vez más envejecida y con peores hábitos de vida, esta relación cobra gran importancia.

A pesar de que las principales características de la EA son las placas seniles y los ovillos neurofibrilares, hay varios mecanismos patológicos cuya aparición es mucho anterior, como son la resistencia a la insulina, el hipometabolismo glucídico, el estrés oxidativo y la neuroinflamación. Puesto que estos fenómenos son comunes a la diabetes, se ha postulado que el Alzheimer podría tratarse de una enfermedad metabólica que afecta al cerebro. De ahí a que se haya forjado el término de diabetes tipo 3.

Las conexiones que existen entre la DM2 y la EA permiten conocer mejor los mecanismos por los que se desarrolla este tipo de demencia, con el fin de encontrar una terapia eficaz para revertirla o evitar su aparición. A lo largo de este trabajo se han señalado diferentes dianas sobre las que se pueden buscar opciones farmacológicas. Sin embargo, debido a la complejidad de esta enfermedad, parece claro que para poder abordarla adecuadamente se necesita una terapia múltiple adaptada a las características de cada paciente y al grado de progresión de la enfermedad.

Por otro lado, tenemos a la amilina, un péptido que a concentraciones fisiológicas ejerce funciones beneficiosas para el organismo, pero que a elevadas concentraciones (hiperamilinemia) tiende a agregar y a formar depósitos tanto en el páncreas como en el cerebro y en capilares sanguíneos. La deficiencia de amilina (hipoamilinemia) también se asocia a efectos perjudiciales para las neuronas. En línea con esto, se ha comprobado que la administración exógena de análogos sintéticos no amiloidogénicos de la amilina (pramlintide) puede ayudar a reducir la formación de placas de amiloide y a cubrir los efectos fisiológicos de este péptido.

Se han realizado diferentes ensayos preclínicos y clínicos con medicamentos antidiabéticos para tratar de revertir o frenar la progresión de la EA con resultados prometedores pero insuficientes por el momento. Es un campo que aún requiere de mucha investigación y de dar respuesta a diversas incógnitas.

BIBLIOGRAFÍA

1. Alba A, Gloria, Altamira R, Joan B et al. Farmacia clínica volumen I. (Editor) Joaquín Bonal de Falgás. Madrid: Editorial Síntesis; 1999. Págs 167-174.
2. World Health Organization. Informe Mundial sobre la Diabetes. Geneva, Switzerland. 2016. Págs 6-7.
3. Serrano Ríos M y Gutiérrez Fuentes JA. Type 2 Diabetes Mellitus. 1ª edición. España: Elsevier;2010.
4. Álvaro González H. Principios de bioquímica clínica y patología molecular. Barcelona: Elsevier; 2010. Págs 450-454.
5. Christina Patterson. Informe Mundial sobre el Alzheimer. Alzheimer's Disease International (ADI), Londres; 2018.

6. de la Monte SM. Brain insulin resistance and deficiency as therapeutic targets in Alzheimer's disease. *Curr Alzheimer Res.* 2012;9(1):35–66.
7. Nicholas T, Vagelatos, Guy D, Eslick. Type 2 Diabetes as a Risk Factor for Alzheimer's Disease: The Confounders, Interactions, and Neuropathology Associated With This Relationship. *Epidemiologic Reviews.* 2013; 35:152–160.
8. de la Monte SM, Wands JR. Alzheimer's disease is type 3 diabetes-evidence reviewed. *J Diabetes Sci Technol.* 2008; 2(6):1101–1113.
9. Zhichun Chen, Chunjiu Zhong. Decoding Alzheimer's disease from perturbed cerebral glucose metabolism: Implications for diagnostic and therapeutic strategies. *Progress in Neurobiology.* 2013; 108:21-43.
10. Rad SK, Arya A, Karimian H, et al. Mechanism involved in insulin resistance via accumulation of β -amyloid and neurofibrillary tangles: link between type 2 diabetes and Alzheimer's disease. *Drug Des Devel Ther.* 2018; 12:3999–4021.
11. Blázquez E, Velázquez E, Hurtado-Carneiro V, Ruiz-Albusac JM. Insulin in the brain: its pathophysiological implications for States related with central insulin resistance, type 2 diabetes and Alzheimer's disease. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2014; 5:1-21.
12. Kandimalla R, Thirumala V, Reddy PH. Is Alzheimer's disease a Type 3 Diabetes? A critical appraisal. *Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis.* 2016; 1863(5):1078–1089.
13. Liu Y, Liu F, Grundke-Iqbal I, Iqbal K, Gong CX. Brain glucose transporters, O-GlcNAcylation and phosphorylation of tau in diabetes and Alzheimer's disease. *J Neurochem.* 2009; 111(1):242–249.
14. Zhao Y, Zhao B. Oxidative stress and the pathogenesis of Alzheimer's disease. *Oxid Med Cell Longev.* 2013; 2013:1-10
15. Reddy PH, Beal MF. Amyloid beta, mitochondrial dysfunction and synaptic damage: implications for cognitive decline in aging and Alzheimer's disease. *Trends Mol Med.* 2008;14(2):45–53
16. Takeuchi M1, Kikuchi S, Sasaki N, Suzuki T, Watai T, et al. Involvement of advanced glycation end-products (AGEs) in Alzheimer's disease. *Curr Alzheimer Res.* 2004; ;1(1):39-46.
17. Schilling MA. Unraveling Alzheimer's: Making Sense of the Relationship between Diabetes and Alzheimer's Disease1. *J Alzheimers Dis.* 2016;51(4):961–977.
18. Laura G, Gunnar K, Rong W, Gross R et al. Stimulation of β -Amyloid precursor protein Trafficking by insulin reduces intraneuronal β -Amyloid and requires mitogen-activated protein kinase signaling. *Neuroscience.* 2001; 21 (8):2561-2570.
19. Kierdorf K, Fritz G. RAGE regulation and signaling in inflammation and beyond. *J Leukoc Biol.* 2013; 94(1):55-68.
20. Liu CC, Hu J, Tsai CW, et al. Neuronal LRP1 regulates glucose metabolism and insulin signaling in the brain. *J Neurosci.* 2015; 35(14):5851–5859.
21. Chen X, Walker DG, Schmidt AM, Arancio O, Lue LF, Yan SD. RAGE: a potential target for Abeta-mediated cellular perturbation in Alzheimer's disease. *Curr Mol Med.* 2007; 7(8):735-42.
22. Kanekiyo T, Bu G. The low-density lipoprotein receptor-related protein 1 and amyloid- β clearance in Alzheimer's disease. *Front Aging Neurosci.* 2014; 6:93.

23. Sontag JM, Sontag E. Protein phosphatase 2A dysfunction in Alzheimer's disease. *Front Mol Neurosci*. 2014; 7 (16):4-5.
24. Gong CX, Liu F, Grundke-Iqbal I, Iqbal K. Impaired brain glucose metabolism leads to Alzheimer neurofibrillary degeneration through a decrease in tau O-GlcNAcylation. *J Alzheimers Dis*. 2006; 9(1):1-12.
25. Jaikaran ET, Clark A. Islet amyloid and type 2 diabetes: from molecular misfolding to islet pathophysiology. *Biochim Biophys Acta*. 2001; 1537(3):179-203.
26. Ashraf GM, Greig NH, Khan TA, et al. Protein misfolding and aggregation in Alzheimer's disease and type 2 diabetes mellitus. *CNS Neurol Disord Drug Targets*. 2014;13(7):1280–1293.
27. Lutz TA, Meyer U. Amylin at the interface between metabolic and neurodegenerative disorders. *Front Neurosci*. 2015; 9:216.
28. Qiu WQ. Amylin and its G-protein-coupled receptor: A probable pathological process and drug target for Alzheimer's disease. *Neuroscience*. 2017; 356:44–51.
29. Fu W, Ruangkittisakul A, MacTavish D, Shi JY, Ballanyi K, Jhamandas JH. Amyloid β (A β) peptide directly activates amylin-3 receptor subtype by triggering multiple intracellular signaling pathways. *J Biol Chem*. 2012;287(22):18820–18830.
30. Yildirim Simsir, Soyaltin UE, Cetinkalp S. Glucagon like peptide-1 (GLP-1) likes Alzheimer's disease. *Diabetes Metab Syndr*. 2018; 12(3):469-475.