



**FACULTAD DE FARMACIA  
UNIVERSIDAD COMPLUTENSE**

**TRABAJO FIN DE GRADO  
DIABETES Y ALZHEIMER**

**Autor: Jaén Castillo , Teresa**

**D.N.I.: 50774422J**

**Tutor: Benito de las Heras , Manuel R.**

**Convocatoria: Febrero 2020**

## ÍNDICE

<b>1.RESUMEN Y PALABRAS CLAVE.....</b>	<b>2</b>
Abstract and key words .....	2
<b>2.INTRODUCCIÓN Y ANTECEDENTES.....</b>	<b>2</b>
2.1 Diabetes Mellitus tipo 2.....	2
2.2 Enfermedad de Alzheimer.....	5
<b>3.OBJETIVOS.....</b>	<b>6</b>
<b>4. METODOLOGÍA.....</b>	<b>7</b>
<b>5.RESULTADOS Y DISCUSIÓN.....</b>	<b>7</b>
5.1 Acumulación de beta amiloide insoluble en la Enfermedad de Alzheimer.....	7
5.2 Resistencia a insulina a nivel cerebral.....	8
5.3 Estrés en el Retículo Endoplasmático .....	11
5.4 Productos de glicación avanzada.....	12
5.5 Inflamación.....	12
5.6 Amilina.....	13
5.7 Nuevas terapias.....	16
<b>6.CONCLUSIONES.....</b>	<b>17</b>
<b>7.BIBLIOGRAFÍA.....</b>	<b>18</b>

## **1.RESUMEN**

Se propone una revisión bibliográfica sobre Diabetes Mellitus tipo 2 y sobre Alzheimer, dos enfermedades cuya prevalencia ha aumentado en los últimos años debido al envejecimiento de la población. En este trabajo se exponen los diferentes mecanismos que relacionan a ambas enfermedades, ya que el conocimiento en profundidad de esta conexión permitiría un correcto abordaje terapéutico de la Enfermedad de Alzheimer.

Por un lado, diversos estudios proponen que una resistencia a insulina a nivel cerebral sería la desencadenante de la Enfermedad de Alzheimer. Esta teoría se basa en el efecto neurodegenerativo a nivel cerebral de esta resistencia a insulina. Otro mecanismo que se propone como nexo de unión entre ambas, sería la amilina , péptido secretado por el páncreas de forma anómala durante la Diabetes Mellitus tipo 2, y que se ha encontrado formando depósitos en cerebros de pacientes con Enfermedad de Alzheimer . Pese a que la amilina está relacionada con la patogenia de ambos procesos, diversos estudios plantean la posibilidad de utilizar la amilina o sus análogos en el tratamiento de la Enfermedad de Alzheimer. Además, en ambas enfermedades se va a producir un proceso inflamatorio, estrés oxidativo y del retículo endoplasmático y formación de productos de glicación avanzada.

PALABRAS CLAVE: Insulina, amilina, péptido beta amiloide, Diabetes, Alzheimer.

## **ABSTRACT**

I have done a bibliographical review about Diabetes Mellitus type 2 and Alzheimer, two diseases whose prevalence has increased in recent years due to the ageing population. This work sets out the different mechanisms that relate both diseases, since in-depth knowledge of this connection would allow a correct therapeutic approach to Alzheimer's disease.

On the one hand, several studies propose that a brain resistance to insulin would be the trigger for Alzheimer's disease. This theory is based on the neurodegenerative effect of this insulin resistance. Another mechanism that is proposed as a link between both diseases, would be amiline, a peptide secreted abnormally by the pancreas during Diabetes Mellitus type 2, and which has been found to create deposits in brains of patients with Alzheimer's disease. Although amiline is related to the pathogenesis of both processes, several studies raise the possibility of using amiline or its analogues in the treatment of Alzheimer's disease. In addition, both diseases are related to an inflammatory process, oxidative stress and endoplasmic reticle and formation of advanced glycation products.

KEY WORDS: Insulin, amiline, amyloid beta peptide, Diabetes, Alzheimer.

## **2.INTRODUCCIÓN Y ANTECEDENTES:**

### **2.1 Diabetes Mellitus tipo 2**

(1)La insulina es una hormona hipoglucemiante producida por las células beta pancreáticas en los islotes de Langerhans. Es la hormona responsable de la

incorporación de glucosa a las células desde la sangre, es liberada desde las células beta pancreáticas cuando los niveles de glucosa en sangre son altos.

Las funciones principales de la insulina en el metabolismo de la glucosa serán:

- Estimulación de la síntesis de glucógeno , polisacárido que se almacena en el hígado y que constituye una reserva energética
- Aumenta el transporte de glucosa hacia el tejido adiposo y el músculo esquelético.

Todas las funciones de la insulina, son debidas a su unión a un receptor situado en la membrana celular. Este receptor tiene actividad tirosina kinasa intrínseca, está formado por 4 subunidades, iguales dos a dos. Tendrá dos subunidades alfa extracelulares, unidas por puentes disulfuro a dos subunidades beta transmembrana . Son las subunidades beta las que tienen la actividad tirosina kinasa. (2)

La secreción de insulina se regula por la concentración sanguínea de glucosa, ya que cuando aumenta la glucosa que ingresa en las células beta del páncreas, se produce un aumento en el metabolismo, y esto conlleva a un aumento de la relación ATP/ADP. Por tanto, se produce una inhibición del canal de K sensible a ATP. Esto produce la despolarización de la célula, seguida de la entrada de un flujo de calcio. El calcio, al entrar, provoca la contracción de las vesículas que contienen la insulina y se da por tanto la consiguiente liberación de insulina.(3)

La Diabetes Mellitus tipo 2 es un síndrome caracterizado por un estado de hiperglucemia crónico .Este síndrome se desarrolla con el tiempo. Es una enfermedad muy prevalente (5-10% de la población), y la prevalencia aumenta con la edad.

Los valores de glucemia para diagnosticar la Diabetes Mellitus tipo 2 son:

- Glucemia basal (después del ayuno fisiológico nocturno) tiene que ser igual o superior a 126mg/100ml.
- Glucemia casual (en cualquier momento del día) tiene que ser igual o superior a 200mg/100ml.

Algunos de los síntomas de la Diabetes Mellitus tipo 2 son aumento de la sed (polidipsia), aumento de apetito (polifagia), fatiga, visión borrosa, poliuria, llagas que tardan en sanar, infecciones frecuentes y zonas de la piel oscurecidas, habitualmente en axilas y cuello.

En los pacientes de Diabetes Mellitus tipo 2 se detectan estos niveles tan altos de glucosa debido a una resistencia a la insulina y un déficit de insulina, y esto la diferencia de la Diabetes Mellitus tipo 1 en la que hay una ausencia total de insulina. (4)

Las complicaciones a largo plazo son debidas fundamentalmente al exceso de glucosa en la sangre, la hiperglucemia. El uso excesivo de la glucosa, hace que haya vías secundarias que se intensifiquen, y éstas son las que producen las alteraciones secundarias). Se verán alteradas las siguientes vías:

- Glucosilación de proteínas. Los productos de glicación avanzada, como veremos posteriormente de forma más detallada, alteran la estructura de las proteínas, alterando por tanto la función de las mismas, y también se ve alterada la matriz extracelular.
- Vía del sorbitol. La vía del sorbitol consiste en la reducción de la glucosa al sorbitol, reacción catalizada por aldosareductasa mediante gasto de NADPH. En hiperglucemia, se consume por tanto mucho NADPH que mantiene el equilibrio redox). La célula por tanto se somete a estrés oxidativo y aumenta la producción de ROS.
- Vía de la hexosamina. Cuando hay hiperglucemia, la glucólisis se ve incrementada. En la glucólisis se forma UDPN-acetilglucosamina. Estos restos de UDP favorecen que los restos de N-acetilglucosamina se pueda transferir a muchas proteínas (a restos de serina y treonina), y la modificación de estas proteínas tiene implicaciones patológicas.
- Vía del diacil-glicerol. Por el aumento de la glucólisis se obtendrá mucho diacil-glicerol, que activa la proteinquinasa C, de tal forma que este enzima llevará a cabo la fosforilación de proteínas. La fosforilación del TGF-beta va a aumentar la síntesis de la matriz extracelular en el glomérulo dificultando la filtración glomerular.

Como consecuencia de alteraciones en estas vías se van a producir:

- Macroangiopatías. Alteraciones de los grandes vasos, sobre todo de las arterias (más propensas a sufrir infartos)
- Microangiopatías. Llegan menos sustratos al tejido, dándose un estado de isquemia. Esta isquemia va a producir daño en las articulaciones, ejemplo de esto es el pie diabético, en el que se producen heridas que tardan mucho en cicatrizar. Se dan también alteraciones renales, ya que disminuye la luz de los capilares. En los ojos se va a darán cataratas, retinopatías e incluso ceguera.
- Alteraciones en el sistema nervioso. Se darán neuropatías (desmielinización). Esto va a producir dolor, pérdida de sensibilidad, dificultad para movimiento de pies y manos, alteraciones gastrointestinales, genitourinarias...

Además pueden darse enfermedades de la piel (como infecciones bacterianas o por hongos), apnea del sueño (la obesidad es el principal contribuyente en ambas enfermedades) y enfermedad de Alzheimer. (5,6)

La complicación más grave de la Diabetes Mellitus tipo 2 es el coma hiperosmolar. Es una complicación a corto plazo, y se trata de una situación de emergencia. Cuando la sangre llega a los riñones se filtra y la glucosa se reabsorbe por transportadores de glucosa. En circunstancias de hiperglucemia las proteínas se saturan de tal forma que no puede reabsorberse toda la glucosa. Por este motivo, la glucosa se expulsa por la orina (glucosuria). La glucosa es muy hidrófila, de tal forma que junto a la glucosa se eliminará también agua por la orina (poliuria). Va a aumentar por tanto la concentración de solutos en sangre debido a la disminución de agua. Esto es detectado

por receptores que van a activar el mecanismo de sed (polidipsia). Puede llegar a aumentar tanto la concentración en sangre que se dé un coma hiperosmolar.(7)

## **2.2 Enfermedad de Alzheimer**

La Organización Mundial de la Salud define la enfermedad de Alzheimer (EA) como una enfermedad neurodegenerativa de etiología desconocida caracterizada por un deterioro progresivo de la memoria y la función cognitiva, que representa aproximadamente el 75% de todos los casos de demencia.

La prevalencia de la enfermedad en Europa está aumentando, con el envejecimiento de la población. Según el estudio *Prevalence and incidence of Alzheimer's disease in Europe: A meta-analysis*, la prevalencia en Europa fue 5,05%. La prevalencia por sexo en los hombres y las mujeres fue 3,31% y 7,13%, respectivamente, y se encontró una tendencia creciente por grupos de edad.(8)

La incidencia de la enfermedad (casos nuevos), según este estudio, sería 11,08 por 1.000 personas-año, siendo en los hombres y las mujeres de 7,02 por 1.000 personas-año y 13,25 por 1.000 personas-año, respectivamente, con igual tendencia creciente con el aumento de la edad. (8)

La etiología de la enfermedad todavía no está definida.

El principal síntoma del Alzheimer, es una pérdida de memoria, ya que a nivel cerebral, el daño se produce en el hipocampo, y es esta zona del cerebro la que alberga los recuerdos. Gradualmente, con el progreso de la enfermedad, el paciente sufrirá modificaciones en su personalidad, y en su estado de ánimo, siendo muy frecuentes la depresión y la apatía. Así mismo, las personas afectadas manifestarán problemas en el lenguaje (afasia), y también desarrollan problemas con la orientación y la visión espacial. En la etapa final de la enfermedad, la persona será incapaz de realizar funciones cotidianas de forma independiente, y esta progresión termina con la muerte del paciente .El Alzheimer, es una de las principales causas de muerte en los países del primer mundo. (9,10)

Es muy característico del Alzheimer, la aparición de depósitos de amiloide en los espacios extracelulares del cerebro en pacientes afectados por la enfermedad (estudio post mortem). La composición de estos depósitos es fundamentalmente el beta-amiloide, que es un péptido que proviene de forma natural de la proteína precursora de amiloide (PPA).El beta amiloide se encuentra en estos depósitos de manera insoluble, tanto en fibrillas como en oligómeros. La PPA es codificada por un gen situado en el cromosoma 21, este gen da lugar a diferentes isoformas de PPA que difieren en los exones 7, 8, 9 y 15. La isoforma que contiene el exón 15, es la que se expresa a nivel cerebral, y ésta produce un elevado nivel de péptido betaA. Una vez secretada la PPA, es procesada mediante dos mecanismos. En uno de estos mecanismos, conocido como la vía no amiloidogénica, una proteasa llamada alfa-secretasa corta la PPA y es liberado un fragmento. El fragmento que queda es procesado por una segunda enzima llamada gamma-secretasa que escinde la parte carboxilo, esta segunda proteasa impide la formación del péptido betaA, y por tanto impide que se formen éstos acúmulos. Otra parte de la PPA es procesada por el segundo mecanismo (vía amiloidogénica), sobre ella actúa la beta-secretasa y escinde

un resto carboxilo, sobre el cual actuará la gamma-secretasa formándose el péptido-betaA. Éste péptido es insoluble y por ello tiende a formar los depósitos que aparecen a nivel cerebral. (11)

También es característico de esta enfermedad la presencia de ovillos neurofibrilares. Estos ovillos impiden la transmisión de señales de una neurona a otra. Están formados por un acúmulo de filamentos helicoidales emparejados. El constituyente fundamental de los ovillos será la proteína tau, que se va a encontrar hiperfosforilada. La proteína tau, cuando no se encuentra alterada, tiene como función contribuir a la correcta polimerización de la tubulina. La fosforilación de tau impide esta acción y favorece que la proteína se autoagregue. Se darán por tanto alteraciones en el citoesqueleto, que junto con la agregación de la proteína tau, impide que las neuronas intercambien señales o nutrientes. Aunque no está demostrado, numerosos estudios afirman que la etiología de la enfermedad parece estar más relacionada con los depósitos de beta-amiloide, y parece que la formación de estos ovillos neurofibrilares es un producto en respuesta a la formación de estos acúmulos de amiloide. Sin embargo, la correlación entre demencia y ovillos neurofibrilares está claramente definida, mientras que la relación entre demencia y beta amiloide no parece ser tan clara.(11)

Todavía no se ha desarrollado un tratamiento que cure la enfermedad o que la revierta, el tratamiento que se usa actualmente en la enfermedad es tan sólo sintomático, ya que el objetivo de la farmacología será retrasar la progresión de la enfermedad y mejorar la calidad de vida del paciente. Una forma de abordar el tratamiento es aumentando los niveles de acetilcolina, neurotransmisor deficiente en el Alzheimer. Inicialmente se trató a los pacientes con precursores de acetilcolina, tales como colina y lecitina, pero esta terapia fracasó. También fracasó el tratamiento con agonistas nicotínicos, y agonistas/antagonistas muscarínicos. La única estrategia terapéutica que dio resultado fue inhibir la acetilcolinesterasa, enzima que degrada la acetilcolina, y por tanto la inhibición de este enzima aumentará los niveles de acetilcolina a nivel cerebral. Para ello se utilizan fármacos como galantamina, rivastigmina o donezepilo(12).La vitamina B12, B6 y ácido fólico contribuyen a mantener las funciones cognitivas (existen múltiples evidencias epidemiológicas que demuestran que un déficit de determinadas vitaminas está relacionado con un deterioro cognitivo). La memantina también se indica en Alzheimer, este fármaco es antagonista de los receptores NMDA (N-metil-D-aspartato)(2). Las neuronas lesionadas liberan glutamato en cantidades excesivas, y el NMDA es el receptor de este glutamato. Como resultado de la unión del neurotransmisor a su receptor que está situado en una neurona próxima, se produce la entrada masiva de calcio en esta neurona, y esto produce daño neuronal.(13)

### **3.OBJETIVOS :**

El principal objetivo de la revisión bibliográfica realizada es encontrar los mecanismos que conectan la Diabetes Mellitus y el Alzheimer. Se trata de dos enfermedades crónicas de gran impacto actual, y establecer un vínculo entre ambas permitiría encontrar nuevas formas de tratamiento para la enfermedad de Alzheimer, por ello otro objetivo principal del trabajo es exponer estas nuevas posibilidades terapéuticas.

#### **4.METODOLOGÍA:**

Se ha llevado a cabo una revisión bibliográfica, durante el periodo comprendido entre Septiembre y Enero de 2019.El trabajo realizado está basado en el estudio de artículos científicos sobre Diabetes y Alzheimer, que estuvieran escritos en español o inglés. Se han utilizado para la revisión bases de datos y también artículos encontrados en Google Académico, apoyándome en su bibliografía para ampliar el número de fuentes contrastadas. Para realizar el estudio, he usado palabras clave como Alzheimer, Diabetes Mellitus tipo 2, amilina o insulina, lo que ha facilitado la obtención de resultados.

#### **5. RESULTADOS Y DISCUSIÓN**

##### **5.1 Acumulación de beta amiloide insoluble en la Enfermedad de Alzheimer:**

La formación de los depósitos de beta amiloide producen un aumento del **estrés oxidativo**, y esto tendrá un gran impacto a nivel cerebral:

Como he mencionado anteriormente, la unión de la insulina a su receptor es lo que provoca, tras una cascada de señalización, la fosforilación de las vesículas que contienen el transportador de glucosa GLUT-4, y por tanto, la traslocación del receptor a la membrana plasmática. Por tanto , en una situación de resistencia a insulina a nivel cerebral, la unión de la insulina a su receptor será deficiente y por tanto disminuirá la cantidad de glucosa captada al disminuir la cantidad de receptores de glucosa presentes a nivel de membrana plasmática. Si la célula obtiene menos glucosa, el metabolismo mitocondrial se verá alterado, y por tanto se verán afectados los procesos energéticos a nivel celular. Como consecuencia de esta disminución de producción energética, se producirán especies reactivas de oxígeno y nitrógeno, que producirán daño a nivel mitocondrial, y también sobre otros componentes celulares.(14)

Además, la acumulación de péptido beta amiloide que tiene lugar en la enfermedad de Alzheimer también produce daño a nivel mitocondrial, ya que favorece la producción de especies reactivas de oxígeno y disminuye la producción de ATP. Entre las funciones fisiológicas del péptido beta amiloide encontramos una protección de las neuronas contra el estrés oxidativo, entre otros motivos porque puede atrapar iones metálicos como cobre o zinc que pueden resultar peligrosos, y además, es capaz de transformar el superóxido en peróxido de hidrógeno, actuando así como antioxidante. Por tanto, el acúmulo de péptido beta amiloide insoluble en detrimento del fisiológico, provocará que se lleven a cabo en menor medida éstas funciones antioxidantes (14,15).

Además, parece que la relación entre el péptido beta amiloide y el estrés oxidativo se basa también en que al insertarse el péptido beta amiloide en la membrana plasmática altera el transporte de electrones.(10)

El cerebro es un órgano que se ve muy afectado por el estrés oxidativo, ya que sus mecanismos antioxidantes son deficientes, contiene alta concentración de ácidos grasos poliinsaturados, que en una situación de estrés oxidativo serán susceptibles de sufrir una peroxidación, y además, en el cerebro hay numerosos procesos en los que se

ven implicados metales pesados que pueden catalizar la formación de radicales libres.(15)

Además del aumento de estrés oxidativo, la acumulación de beta amiloide disminuye la señalización de insulina, ya que compite por sus receptores (10). Además, el aumento de estrés oxidativo hace que se fosforilen las proteínas IRS en serina, impidiendo que se fosforilen en tirosina y por tanto, impidiendo su activación y por tanto también se vería alterada la vía de señalización de insulina por este motivo (14). Además los depósitos de beta amiloide producen la desensibilización de receptores y disminuyen su expresión. Por todo esto, el acúmulo de beta amiloide hace que aumente aún más la resistencia a insulina. Además, el acúmulo de beta amiloide interfiere en la vía de PI3K/AKT y activa GSK. GSK es una enzima con actividad quinasa, y será la responsable de fosforilar la proteína Tau, y en consecuencia se dará un aumento de proteína Tau hiperfosforilada relacionada con la aparición de ovillos neurofibrilares en la enfermedad de Alzheimer (14,16). Además, parece ser que este aumento de péptido beta amiloide insoluble provocaría una mayor concentración de acetilcolinesterasa, enzima que degrada la acetilcolina, y por tanto se explicaría que en una situación de hiperinsulinemia, hubiera menos niveles de acetilcolina, que es lo que sucede en la enfermedad de Alzheimer. (16)

En el Alzheimer familiar, el acúmulo de beta amiloide se debe a mutaciones en el gen que codifica para APP, o mutaciones en PSEN1 o PSEN 2. Tanto la prenilina 1 como la 2 son componentes esenciales de la gamma-secretasa, implicada en la vía amiloidogénica explicada anteriormente, y responsable de la formación del péptido amiloide insoluble. (10)

Por otro lado, la apolipoproteína E (apo E) es responsable de transportar el péptido amiloide a la superficie de la membrana plasmática para que sea secretado, eliminándolo del cerebro (3). La causa de la formación de estos depósitos insolubles en el Alzheimer esporádico no está del todo definida, pero parece ser que el factor de riesgo de mayor impacto sería ser portador del alelo 4 de ApoE, que se encuentra en el cromosoma 19. Esta isoforma produce un aumento en la acumulación del péptido betaA, ya que no lleva a cabo su eliminación de manera eficiente. (9,17)

Además, en una situación de resistencia a insulina a nivel cerebral, las enzimas degradantes de insulina (EDI) tendrían una menor actividad. Además de la insulina, este enzima es responsable de degradar otros sustratos, entre los que encontramos el péptido amiloide. Por tanto, en una resistencia a insulina a nivel cerebral, se acumulará el péptido beta amiloide como consecuencia de la acción disminuida de las enzimas encargadas de degradarlo (10).

## **5.2 Resistencia a insulina a nivel cerebral**

En la Diabetes Mellitus tipo 2, se dará por un lado una resistencia a insulina y por otro lado, un déficit en la síntesis de insulina.

La **resistencia a insulina** es debida a factores genéticos y no genéticos, siendo los segundos los más comunes. Los factores de riesgo no genéticos son inactividad (la actividad física sensibiliza frente a la insulina), distribución de la grasa sobre todo en la zona abdominal, antecedentes familiares, aumento de la edad, prediabetes (trastorno

por el cual el nivel de glucosa en sangre es superior a lo normal pero no lo suficiente como para clasificarlo como diabetes), haber sufrido diabetes gestacional durante el embarazo o tener ovario poliquístico. La prevalencia es menor en mujeres, pero se iguala tras la menopausia por la disminución de estrógenos y la distribución abdominal de la grasa. Fármacos como corticoides inducen la resistencia a insulina. Otro factor de riesgo es sufrir hipertensión arterial. (18)

La obesidad es el factor de riesgo más importante. Se da aumento de la masa de tejido adiposo. El tejido adiposo va a ser almacén de triglicéridos y va a producir citoquinas (adipokinas). Se producirá por ejemplo la leptina que reduce el apetito (muchos obesos son resistentes a la leptina). También se va a sintetizar adiponectina que aumenta la sensibilidad a la insulina. También resistina que aumenta la resistencia a la insulina en ratones (no está comprobado totalmente en humanos). También TNFalfa (factor de necrosis tumoral) que cuando se une a los receptores va a activar Serin y Treonin quinasa y por tanto se van a fosforilar Serinas y Treoninas de las IRS. En el receptor de insulina también hay Serina y Treonina y también se fosforilan. De esta forma, si se fosforilan las Serinas y Treoninas en las IRS y en el receptor de insulina, se inhibe la fosforilación de la Tirosinas y por tanto no se dará la activación de la cascada de señalización, y la insulina no hará su efecto, dándose por tanto una resistencia a la insulina. (18,19)

Además, la resistencia a insulina puede deberse a causas genéticas:

1. Alteración de la propia insulina por mutaciones que van a hacer que sea menos activa. Las mutaciones afectan a todas las regiones del gen y por tanto a la preproinsulina. Estas mutaciones hacen que se altere la insulina y por tanto no se una correctamente a las cadenas alfa del receptor. No es realmente una resistencia porque el problema es de la insulina y no del tejido.
2. Mutaciones en el propio receptor (este caso si se trata de resistencia) que hace que haya menos o funcione peor. Hay mutaciones que hacen que el gen se exprese menos, de tal forma que habrá menos receptores y por tanto el tejido será resistente a la insulina. Alteraciones del procesamiento del receptor, de tal forma a que el receptor no sea funcional.
  - Mutaciones en la cadena alfa que conllevan menos afinidad por la insulina.
  - Mutaciones en la zona intracelular de las cadenas beta que tienen actividad tirosin quinasa.
  - Mutaciones que aumentan la degradación del receptor, disminuyendo así la actividad.
3. Mutaciones en la cadena de señales que se desencadena después de la activación del receptor, por ejemplo en las IRS (18,19)

El **déficit en la síntesis de insulina**, se debe a una alteración de las células beta. La hiperglucemia hace que las células usen demasiada glucosa. El uso de la glucosa se lleva a cabo mediante vía glucolítica. En el ciclo de Krebs se producen electrones que van a la cadena respiratoria. En una situación de hiperglucemia, el ciclo de Krebs funciona muy intensamente de tal forma que en la mitocondria habrá un exceso de electrones que al reaccionar con moléculas de oxígeno, lo transformarán en especies reactivas de oxígeno (ROS), como el anión superóxido, peróxido de hidrógeno y radical

hidroxilo. Los radicales de oxígeno dañan las células beta pancreáticas, y éstas sintetizarán menos insulina.(3)

El cerebro es el principal órgano consumidor de glucosa, consume aproximadamente dos tercios del total de glucosa. Por este motivo es lógico pensar que una resistencia a insulina a nivel cerebral causaría un gran impacto a éste nivel. La resistencia a insulina se define como la incapacidad de determinada cantidad de insulina, exógena o endógena, de aumentar la captación y utilización de glucosa, tal como lo haría en un individuo sano. (14)

La insulina es sintetizada fundamentalmente en las células beta del páncreas. Sin embargo, se ha comprobado que la insulina es capaz de atravesar la barrera hematoencefálica y acceder al cerebro. También a nivel cerebral se puede sintetizar insulina, a nivel de hipocampo, corteza e hipotálamo. Parece ser que la gran mayoría de insulina que encontramos a nivel cerebral es producida por las células beta pancreáticas, y se considera que la síntesis local de insulina corresponde a una pequeña proporción de la insulina total a nivel de SNC. (20)

Los receptores de insulina a nivel cerebral están localizados fundamentalmente en amígdala, bulbo olfatorio, corteza, hipocampo, hipotálamo. A nivel de hipotálamo es donde la insulina ejerce una de sus funciones más importantes a nivel cerebral, es a este nivel donde la insulina estará relacionada con el equilibrio energético y de glucosa. La insulina, igual que la leptina, actuará como anorexígeno, produciendo una disminución del peso corporal. A nivel de hipocampo las funciones de la insulina están relacionadas con la memoria y el aprendizaje, se ha comprobado que la expresión del receptor de insulina a nivel de hipocampo es mayor en el proceso de aprendizaje debido a ésta relación. La distribución de receptores de insulina no es homogénea, y precisamente es a nivel de corteza e hipocampo donde hay una mayor concentración de estos receptores, relacionando una resistencia a insulina con pérdidas de memoria y dificultad en el aprendizaje. (20, 16)

El receptor de insulina es un receptor con actividad tirosina kinasa, es decir, cuando se une la insulina, produce una autofosforilación del receptor gracias a dicha actividad, situada en la subunidad beta del receptor. Cuando el receptor está fosforilado es cuando se encuentra activo y es capaz de activar dos vías: (14,16)

- **Vía de PI3K/AKT:** Como he mencionado anteriormente, la unión de la insulina a su receptor produce la activación de PKB. PKB, con actividad kinasa, fosforilará a BAD, impidiendo que se una BCL-X, cuya unión resultaría en apoptosis. Además, PKB inhibe una vía de caspasas, ya que induce la actividad de inhibidores de las caspasas (FLIP), inhibe proteínas vinculadas al Fas-ligando y también inhibe la acción de la quinasa reguladora de la señal de la apoptosis (ASK1). Por todos estos motivos, podemos concluir que la unión de la insulina resulta antiapoptótica. Por otra parte, se ha comprobado que la insulina reduce la fosforilación de la proteína Tau relacionada con la formación de los ovillos neurofibrilares en EA (14,16). Además, la deficiencia de insulina produce una reducción en la expresión del gen que codifica para la proteína Tau, por tanto además de estar hiperfosforilada, habrá menos cantidad de proteína Tau disponible. En consecuencia, mientras se va acumulando proteína Tau hiperfosforilada e insoluble, hay un déficit de proteína Tau sin alterar, y todo esto

contribuye a la formación de los ovillos neurofibrilares, produciéndose alteraciones a nivel de citoesqueleto. (10)

-Otra vía es la de las **MAPK**, proteínas con actividad kinasa. La proteína Grb2 se une a las proteínas IRS (sustratos del receptor de insulina) y además se une a SOS, formando un complejo. Éste complejo mediará que RAS cambie un GDP por un GTP y entonces RAS podrá activar a Raf y éste a MEK, y MEK activará a ERK .ERK tendrá la capacidad de modular la expresión de los genes cuyas funciones están relacionadas con el crecimiento neuronal, la sinapsis, reparación y mantenimiento neuronal y plasticidad de hipocampo, relacionado con aprendizaje y memoria. (14,16)

Estas dos vías están relacionadas con la supervivencia neuronal, mediada por insulina, por tanto estará relacionada una resistencia a insulina con la neurodegeneración cerebral.

### **5.3 Estrés en el Retículo Endoplasmático**

El retículo endoplasmático está implicado en las funciones de síntesis y secreción proteica.El retículo endoplasmático se ve alterado por la falta de glucosa que tiene lugar en una resistencia a insulina, ya que este orgánulo requiere la energía proporcionada por la glucosa para llevar a cabo sus funciones de manera correcta. Cuando se alteran las funciones del retículo endoplasmático, se producirán acúmulos de proteínas mal plegadas o sin plegar. Para evitar que se produzca esta situación, las células eucarióticas tienen el sistema UPR, que, entre otras funciones, protege al retículo endoplasmático del estrés oxidativo que tiene lugar en una situación de resistencia a insulina. Ciertos componentes del sistema UPR se están estudiando como posibles dianas de tratamiento para enfermedades humanas relacionadas con el mismo como enfermedades metabólicas, neurodegenerativas, inflamatorias y cáncer. (21,22)

Las proteínas que están plegadas correctamente por el retículo endoplasmático, son secretadas al exterior del retículo, y tras pasar por otros orgánulos celulares, son secretadas al exterior de la célula. Las proteínas que no se pliegan o sufren un plegamiento inadecuado, se retienen en el retículo para ser degradadas por el sistema ERAD por autofagia, que trabaja conjuntamente con las chaperonas. (21)

El sistema UPR tiene sensores para detectar el estrés oxidativo, el sensor más relevante es IRE1 (*inositol-requiring transmembrane kinase / endoribonuclease*), concretamente la isoforma alfa es la que está implicada en este proceso. Gracias al sistema UPR, el retículo es capaz de gestionar una situación de estrés puntual ya que activa el sistema ERAD mencionado anteriormente, además la activación de UPR disminuye la síntesis proteica y aumenta el plegamiento de proteínas. En una situación de estrés oxidativo crónico (como el que se da en la resistencia a insulina), o de estrés oxidativo grave, se dará la muerte celular por apoptosis, mediada por el factor proapoptótico CHOP. La muerte celular que se da por el estrés oxidativo crónico en el retículo endoplasmático parece participar en el proceso de muchas enfermedades humanas.(21,22)

Además, una alteración en el retículo endoplasmático también afectará al metabolismo lipídico, produciéndose acumulación de lípidos de carácter tóxico a nivel cerebral.(14,15)

#### **5.4 Productos de glicación avanzada**

Los AGEs son productos de glicación avanzada, cuya formación está inducida tanto como por la hiperglucemia que tiene lugar en la Diabetes Mellitus tipo 2 debido a la resistencia a insulina, como por el estrés oxidativo. Por un lado, debido a la hiperglucemia, se da con mayor intensidad la reacción de Maillard en que reacciona un grupo carboxilo de un azúcar reductor (en este punto influye la hiperglucemia) con el grupo amino libre de lípidos, proteínas y ácidos nucleicos, y esta reacción termina con la formación de los AGEs, que son altamente estables. Hay otra forma de que se produzcan AGEs relacionada con una situación de estrés oxidativo, que también se produce a nivel cerebral como consecuencia de la resistencia a insulina. En este contexto, se produce la autooxidación de la glucosa, que da lugar a la formación de derivados alfa-dicarbonílicos más reactivos que la propia glucosa, que reaccionarán con otras moléculas dando lugar a la formación de AGEs. (23)

La unión de AGEs a su receptor (RAGE) induce algunas de las complicaciones que tienen lugar en la diabetes. El receptor RAGE es un receptor multi-ligando, además de AGEs, puede unirse a él el péptido beta amiloide y esta unión media efectos pro-oxidativos en neuronas, microglía y células cerebro vasculares. El receptor RAGE es mediador de varios procesos, entre ellos la activación de BACE 1, que favorece la agregación del péptido beta amiloide. Además parece ser que la activación de RAGE influye negativamente en el proceso de memoria y aprendizaje, ya que influyen negativamente en el LTP (potenciación a largo plazo). El receptor RAGE puede inducir su propia activación, activando el factor de transcripción NF-kB.(14,24,25)

Tanto el péptido beta amiloide como la proteína Tau, son alterados por los AGEs. El ataque que sufre el péptido beta amiloide por los AGEs favorece su autoagregación y formación de placas. Por otro lado, la activación de RAGE media la inducción de GSK-3 que fosforilará a la proteína Tau, y Tau hiperfosforilada será el constituyente de los ovillos neurofibrilares. Encontramos altos niveles de inmunoreactividad por AGEs tanto en las placas beta amiloides como en los ovillos neurofibrilares.(14,24,25)

#### **5.5 Inflamación**

La inflamación es característica de la Diabetes Mellitus tipo 2 y de la enfermedad de Alzheimer, jugando un papel crítico en ambas enfermedades. (26)

La Diabetes Mellitus tipo 2 está relacionada con la obesidad. El tejido adiposo es un gran productor de citoquinas, entre ellas de TNF alfa, que será mediador de la inflamación. (26)

En la enfermedad de Alzheimer, se da un proceso inflamatorio a nivel cerebral que incluirá un aumento de citoquinas y microgliosis. Además, en los pacientes de Alzheimer se detecta un aumento en la concentración de mediadores de la inflamación como TNF-alfa, IL-6 y IL-1beta.

La inflamación parece ser un nexo de unión entre ambas enfermedades , ya que estos mediadores de inflamación y las citoquinas producidas en la Diabetes por el tejido adiposo, son capaces de atravesar la BHE y llegar al cerebro, produciendo allí la inflamación. En ambos, la inflamación crónica produce un daño progresivo en los tejidos. Mediante el TNF alfa, se activará la vía JNK, lo que produce un aumento de la actividad de PKR, de la quinasa I $\kappa$ B $\alpha$  (IKK) y producirá estrés en el retículo endoplasmático. El aumento del TNF alfa conduce a la fosforilación del sustrato del receptor de la insulina (IRS), mediada por la quinasa I $\kappa$ B $\alpha$  (IKK). La fosforilación de IRS bloquea la vía de señalización mediada por la unión insulina – receptor. A nivel cerebral, el péptido beta amiloide también es capaz de activar la vía JNK mediante activación del TNF alfa, y por tanto también es capaz de producir la inhibición de las proteínas IRS y de la señalización de la insulina. La inactivación de IRS mediada por el péptido beta amiloide también está mediada por IKK.(26)

Como conclusión, en ambas enfermedades se produce una inflamación mediada por TNF alfa, que conducirá a que se produzca una resistencia a insulina, ya que inhibe la vía de señalización de la misma.(26)

### **5.6 Amilina**

Numerosos estudios muestran una relación entre padecer Diabetes Mellitus tipo 2 y Enfermedad de Alzheimer. Un posible mecanismo para explicar esto, podría ser mediante la amilina . La amilina o PPAI (polipéptido amiloide de los islotes) es un péptido que se secreta al mismo tiempo que la insulina . Los depósitos amiloides que encontramos en los islotes pancreáticos de los pacientes de DM2 están constituidos principalmente por una forma insoluble de éste péptido. Además encontramos componente sérico amiloide P, apolipoproteína E y y heparan sulfato. La amilina se vuelve insoluble cuando adquiere estructura secundaria de lámina beta antiparalela, esto sucede en humanos y no en ratas, por ejemplo, ya que en las ratas aparece una prolina en la secuencia de aminoácidos que produce impedimento en la formación de esta estructura insoluble y por tanto en esta especie la prolina no se insolubiliza ni forma los acúmulos. Los mecanismos por los que la amilina adquiere esta estructura y se vuelve insoluble no están descritos, pero se piensa que puede haber una sobreexpresión de amilina o que puede deberse a mutaciones en el gen que codifica para la misma, situado en el cromosoma 12. También se piensa que puede deberse a un procesamiento defectuoso del precursor de la amilina, ya que se piensa que las formas de amilina que no están procesadas adecuadamente pueden tener más tendencia a insolubilizarse y formar los acúmulos.(27,28)

Recientemente se ha descubierto que estos depósitos de amilina amiloide, no se producen sólo en células beta pancreáticas, sino también en otros órganos como riñones, corazón y cerebro. En el cerebro, se han encontrado placas de amilina amiloide formando una placa combinada con el péptido beta amiloide. Estos hallazgos sugieren que la amilina puede ser un segundo amiloide a nivel cerebral. Amilina y amiloide comparten una serie de características, ambos adquieren estructura de lámina beta y precipitan, formando agregados que son citotóxicos en el tejido en el que se encuentran. Además, ambos atraviesan las membranas y alteran estructuras celulares. Otro aspecto en común, es que ambos son capaces de atravesar la barrera hematoencefálica y alcanzar el cerebro. Por otro lado, cuando la amilina interacciona

con las neuronas, aumenta la concentración de Calcio, este efecto es el mismo que produce el péptido beta amiloide en la Enfermedad de Alzheimer. Otro aspecto a tener en cuenta, es que la amilina es ligando del receptor RAGE, como también lo es el péptido beta amiloide, y la unión de la amilina con el receptor promueve una situación de inflamación. Tanto la amilina como el péptido beta amiloide se unen al mismo receptor, el receptor de calcitonina o CTR. Además de unirse al mismo receptor, ambos son degradados por la misma enzima, la enzima degradante de insulina (IDE). Esto supondría un primer vínculo entre ambas enfermedades, ya que en Diabetes Mellitus tipo 2 hay una deficiencia de IDE, y por tanto el péptido beta amiloide tendería a acumularse en esta situación. (29,30)

El depósito de amilina amiloide en el cerebro va a contribuir, mediante diversas vías, a la neurodegeneración que tiene lugar en la Enfermedad de Alzheimer. Los depósitos de amilina implicarán inflamación, estrés oxidativo y alteración de la homeostasis del calcio neuronal.(29)

Según algunos investigadores, la oligomerización de la insulina, tendrá lugar fundamentalmente dentro de las vesículas que se secretan desde el páncreas a la sangre. En estas vesículas se co-secretan los oligómeros de amilina y la insulina. Estas vesículas se plantean como una posible forma en la que la amilina llegaría desde el páncreas al cerebro. Esta teoría de que la amilina que encontramos en los depósitos amiloides del cerebro procede del páncreas, se basa en la capacidad que tiene la amilina de atravesar la barrera hematoencefálica (29)

Si tenemos en cuenta este efecto perjudicial de la amilina en la neurodegeneración que tiene lugar en la enfermedad de Alzheimer, surgen nuevas formas de orientar el tratamiento de la Diabetes. Por ejemplo, no estaría recomendado el uso de fármacos que aumenten la secreción de insulina en Diabéticos, ya que se co-secretaría con ella la amilina, y aumentaría el riesgo de sufrir enfermedad de Alzheimer en este paciente.(30) Un ejemplo de estos fármacos serían las sulfonilureas (31) Además, se está estudiando la hiperamilinemia como nueva diana terapéutica, cuyo objetivo sería impedir la formación de depósitos de amilina o aumentar la eliminación de los depósitos de amilina formados a través del riñón. Otra posible forma de intervenir sería limitando la unión de la amilina al endotelio, y limitando también el daño que produce la amilina en la barrera hematoencefálica. Los estudios muestran que los tensoactivos, pueden restaurar la membrana y disminuir la muerte celular. En roedores, se ha reducido la formación de depósitos de amilina en el páncreas mediante la inyección de inhibidor de oligómero.(29) Para disminuir la secreción por parte de las células beta, es aconsejable tratar al paciente con insulina o con metformina, que hace que aumente la sensibilidad a la insulina. Con el mismo objetivo se puede administrar también tiazolidinediona, ya que también aumenta la sensibilidad a insulina en tejidos periféricos. Otras opciones que están en estudio es la utilización de rojo Congo o de iones que bloqueen los canales formados por el amiloide en la membrana plasmática. (31)

Aunque esta terapia esté en estudio, y no puedan considerarse como válidos en humanos los resultados obtenidos en roedores, debido al efecto neurodegenerativo de la amilina a nivel cerebral, son consideradas posibles dianas terapéuticas. (29)

Pese a que la amilina y el péptido beta – amiloide comparten muchas características explicadas anteriormente, la amilina tiene acciones fisiológicas en el cerebro, mientras que el péptido beta amiloide no tiene funciones fisiológicas conocidas. Como función fisiológica de la amilina encontramos la sensibilización de los tejidos a la insulina y la contribución al mantenimiento de la función renal. Además, la amilina mejora del metabolismo de la glucosa, relajación de la estructura cerebrovascular, modulación de la inflamación y quizás contribuya a la regeneración neuronal. La amilina lleva a cabo una mejora en el metabolismo de la glucosa mediante una disminución del vaciamiento gástrico, produciendo sensación de saciedad y por tanto reduciendo la ingesta, y suprimiendo la secreción de glucagón que se produce después de comer. La amilina es moduladora de la inflamación porque produce la activación del inflammasoma NLRP3, y también induce la activación de IL-1beta. Además, la amilina promueve el crecimiento celular, ya que está demostrado que estimula el crecimiento de osteoblastos. Debido a que ambos se unen al mismo receptor (CTR), un exceso de péptido beta amiloide podría impedir que se dieran estas funciones fisiológicas de la amilina.(30)

Si tenemos en cuenta las funciones fisiológicas de la amilina a nivel cerebral, podemos concluir que la amilina mejora los déficits cognitivos y por tanto la amilina sería beneficiosa para el tratamiento de la enfermedad de Alzheimer. Teniendo en cuenta este efecto beneficioso de la amilina, podría considerarse como terapia para la enfermedad de Alzheimer el aporte de análogos de amilina de forma exógena. Pero, si la amilina se autoagrega y forma depósitos de amilina amiloide, tendría efectos perjudiciales a nivel cerebral, por tanto, no se puede utilizar la amilina como terapia, y se propone el uso de un análogo, la pramlintida, que desempeñaría las acciones fisiológicas de la amilina que buscamos (incluso de forma más potente que la propia amilina), sin formar depósitos, gracias a que se diferencia de la amilina en tres aminoácidos. Además, parece ser también que el déficit de amilina a nivel cerebral también produce degeneración, ya que tanto la amilina como el péptido beta amiloide se unen al receptor de calcitonina como he mencionado anteriormente, por tanto se produce una competición entre ambos por unirse al receptor. Si hay un déficit de amilina, el péptido beta amiloide se une de manera muy intensa a CTR, y ésta unión favorece que se de una mayor formación de placas beta amiloides. (30)

Los depósitos de amilina insoluble en los islotes beta pancreáticos causan la muerte de las células beta ya que ejercen un efecto tóxico sobre ellas, y esto va a conducir a la aparición de Diabetes Mellitus tipo 2, ya que habrá defectos en la secreción de insulina y por tanto aumentará la concentración de glucosa en sangre (27). No están bien establecidas las causas por las que los depósitos de amilina amiloide son capaces de producir la muerte celular beta pancreática, hay varias hipótesis. La primera es mediante la activación de caspasas que tendría lugar por la unión a la membrana celular del amiloide. Las caspasas son mediadoras de la apoptosis, en este caso, de las células beta. Además, la acumulación del péptido produciría una alteración de la membrana celular ya que el péptido produciría una alteración en la bicapa al unirse a la misma. Se une a la membrana ya que la amilina tiene residuos cargados positivamente como lisina y arginina, y estos tienen afinidad por las cargas negativas de la membrana. Esta unión hace que se creen poros en la membrana que permiten el paso de iones y esto produce citotoxicidad debido a la entrada de calcio, lo cual tiene

un gran impacto en la célula beta por su deficiente sistema antioxidante.(31) Por último, también se considera como posible causa, que la acumulación de amilina produce estrés en el retículo endoplasmático. En la fase temprana de la Diabetes Mellitus tipo 2, se produce un incremento en la síntesis tanto de insulina como de amilina, produciendo estrés en el retículo endoplasmático. El sistema UPR es el encargado de sobrellevar este aumento en la síntesis, pero cuando se trata de una situación crónica se terminará dando la muerte celular. El proteosoma es el encargado de la degradación de las proteínas mal procesadas, pero no es capaz de degradar agregados proteicos. Estos agregados son procesados por autofagia mediada por un fagolisosoma, cuya formación está atenuada en la fase temprana de la Diabetes Mellitus tipo 2 .El material se acumulará por tanto en vacuolas autofágicas, y esta situación parece estar también implicada en la muerte de las células beta pancreáticas. (32). Lo que está demostrado es que hay una relación muy clara entre los depósitos de amiloide y la destrucción de las células beta del páncreas. (31)

Por tanto, en la primera fase de la Diabetes Mellitus tipo 2 se produce una secreción excesiva tanto de insulina como de amilina, dándose una situación de hiperamilinemia .En este caso, la amilina producida en el páncreas atravesaría la barrera hematoencefálica y formaría los acúmulos de amilina amiloide , que causan neurodegeneración y favorecen la enfermedad de Alzheimer. En la fase tardía, se produce la muerte de las células beta pancreáticas, y por tanto, serán incapaces de secretar insulina y amilina, entonces se da una situación de hipoamilinemia. En este caso, habrá un déficit de amilina a nivel cerebral y el péptido amiloide tendrá más tendencia a formar placas amiloides debido a que no tiene competencia por la unión al receptor CTR. Por tanto las placas de amilina se relacionan con las etapas tempranas de la diabetes y con la hiperamilinemia, y en cambio la etapa tardía de la diabetes y la hipoamilinemia se relaciona con las placas de beta amiloide. Por tanto, tanto una situación de exceso como una de defecto de amilina, conduciría a un efecto citotóxico a nivel cerebral, induciendo la neurodegeneración y favoreciendo por tanto la progresión de la enfermedad de Alzheimer. (32)

### **5.7 Nuevas terapias**

En la actualidad, es urgente encontrar un tratamiento para la enfermedad de Alzheimer, ya que el tratamiento actual para la enfermedad no produce una mejoría significativa en los síntomas y además no es un tratamiento que produzca la curación, o limite la progresión de la enfermedad. Gracias a los estudios que relacionan la Diabetes Mellitus tipo 2 y la enfermedad de Alzheimer, se está planteando la posibilidad de que los tratamientos utilizados en la Diabetes puedan tener utilidad terapéutica también en la enfermedad de Alzheimer.(33)

Una opción, sería actuar a nivel de la resistencia a insulina que se produce a nivel cerebral, y que es un factor que afecta negativamente a la enfermedad de Alzheimer, produciendo un deterioro cognitivo. Para llevar a cabo esta estrategia terapéutica, podemos utilizar fármacos como insulina intranasal, incretinas y agentes sensibilizadores de la insulina.(33)

Además de insulina, podría administrarse hipoglucemiantes por vía oral, como metformina, rosiglitazona, pioglitazona y glibenclamida. La metformina actúa

umentando la sensibilidad de los tejidos a la insulina, mecanismo que comparte con las glitazonas y la glibenclamida, que también aumentan la sensibilidad a insulina. Sin embargo, no está comprobada su eficacia en la enfermedad de Alzheimer, ensayos demuestran que éstos tratamientos mejoran las funciones cognitivas de los pacientes, pero también encontramos ensayos que arrojan resultados negativos de la aplicación de estos fármacos en la enfermedad de Alzheimer. También podrían utilizarse las sulfonilureas, que producen un aumento de la secreción de insulina desde las células beta pancreáticas, sin embargo el uso de sulfonilureas para la enfermedad de Alzheimer es controvertido, ya que por un lado aumenta la secreción de insulina, evitando así el déficit de insulina a nivel cerebral que favorece el desarrollo de la enfermedad de Alzheimer mencionados en el apartado de resistencia a insulina, pero por otro lado, al estimular la secreción de insulina estimula también la secreción de amilina y por tanto contribuiría al acumulo de amilina amiloide a nivel cerebral con efecto citotóxico en el SNC.(34)

## **6.CONCLUSIONES**

Tras revisar numerosas fuentes bibliográficas científicas, se define la resistencia insulina a nivel cerebral como el principal nexo de unión entre Diabetes Mellitus tipo 2 y Enfermedad de Alzheimer, algunos autores definen la Enfermedad de Alzheimer como una Diabetes Mellitus tipo 3. Esta hipótesis se basa en que la resistencia a insulina a nivel cerebral tiene como consecuencia un aumento de los depósitos de péptido beta amiloide y de la fosforilación de la proteína tau mediada por GSK a nivel cerebral. Además la resistencia a insulina media un proceso inflamatorio cerebral, un aumento de estrés oxidativo y del estrés a nivel de retículo endoplasmático y la formación de AGES. Todos estos procesos mediados por la resistencia a insulina cerebral tiene como consecuencia la neurodegeneración, que conlleva a la Enfermedad de Alzheimer. Considerando esta hipótesis, una posible terapia para la Enfermedad de Alzheimer sería la administración de insulina intranasal.

Otra posible hipótesis que conecta ambas enfermedades es la amilina producida en el páncreas y secretada en vesículas junto con la insulina. Esta teoría se basa en la capacidad que tiene la amilina de atravesar la barrera hematoencefálica y acceder al Sistema Nervioso Central, donde formaría depósitos de amilina amiloide, que se localizan junto al péptido beta amiloide formando placas. Estos depósitos de amilina también son neurotóxicos y contribuyen a la neurodegeneración. Sin embargo, parece ser que la administración de la pramlintida (análogo de amilina) resulta beneficiosa en el tratamiento de la Enfermedad de Alzheimer. Esto se debe a que la amilina tiene funciones fisiológicas que pierde cuando precipita. La pramlintida ejerce estas funciones fisiológicas de amilina sin riesgo de formar agregados ya que está modificada su secuencia de aminoácidos.

Por tanto, conocer la asociación entre ambas enfermedades abre las puertas a nuevas terapias para la Enfermedad de Alzheimer, siendo urgente encontrar un tratamiento eficaz para esta enfermedad que presenta un gran impacto y cuya prevalencia es muy elevada en la sociedad actual.

## 7. BIBLIOGRAFÍA:

- (1) Olivares Reyes JA , Arellano Plancarte A. Bases moleculares de las acciones de la insulina. Revista de educación bioquímica , 2008 ; 27(1) : p.9-18
- (2) Introducción a las actividades de insulina [Internet]. The medical biochemistry page. 2016 [citado 7 noviembre 2019]. Disponible en: <https://themedicalbiochemistrypage.org/es/insulin-sp.php>
- (3) Carrera Boada CA , Martínez –Moreno JM . Pathophysiology of diabetes mellitus type 2: beyond the duo “insulin resistance-secretion déficit . Nutrición hospitalaria , 2013 ; 28(2) : p.78-87
- (4) Ampudia-Blasco FJ. Fallo celular beta y progresión de la diabetes mellitus tipo 2. Endocrinología y nutrición , 2003 ; 50(7) : p.274-279
- (5) Tapia Zegarra L, Tapia Zegarra G. Complicaciones tardías en diabetes mellitus tipo 2 en el Hospital II Essalud - Cañete. RMH [Internet]. 4ene.2013 [citado 7nov.2019];15(2):64. Available from: <http://revistas.upch.edu.pe/index.php/RMH/article/view/790>
- (6) Salama Benarroch Isaac, Sánchez Gustavo Adolfo. Risk factors and chronic complications in the newly diagnosis of type 2 diabetes. Rev Cubana Endocrinol [Internet]. 2001 Ago [citado 2019 Nov 07] ; 12( 2 ). Disponible en: [http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1561-29532001000200003&lng=es](http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1561-29532001000200003&lng=es).
- (7) Cruz Dueñas CR, Bello Ripoll L, González Cobo S, Hernández Piart M, Rodríguez Martínez Z. Coma Hiperosmolar. Revisión Bibliográfica. revmedicaelectronica [Internet]. 2014 [citado 2019 Nov 7];27(4):[aprox. 7 p.]. Disponible en: <http://www.revmedicaelectronica.sld.cu/index.php/rme/article/view/219>
- (8) Niu H , Álvarez-Álvarez I , Guillén-Grima F , Aguinaga-Ontoso I . Prevalence and incidence of Alzheimer’s disease in Europe : A meta – analysis. Neurología (English Edition) , 2017 ; 32 (8): p.523-532
- (9) Parquet Carlos A , Romano Martín F , Nissen María D , del Huerto Paredes NM . Enfermedad de Alzheimer . Revista de posgrado de la VIa cátedra de medicina , 2007 ; 175 : p . 9-12
- (10) Ardizzone Jiménez B. Diabetes y Alzheimer [trabajo fin de grado en Internet]. Universidad Complutense de Madrid; 2016. Disponible en : <https://eprints.ucm.es/49007/1/BEATRIZ%20ARDIZZONE%20JIMENEZ%20%281%29.pdf>
- (11) Gra Menéndez S , Padrón Pérez N , Lilibre Rodríguez J. Péptido beta amiloide , proteína Tau y enfermedad de Alzheimer. Revista Cubana de Investigaciones Biomédicas, 2002; 21(4) : p.253-261
- (12) Gandía L , Álvarez RM , Hernández-Guijo JM , González-Rubio JM , de Pascual R , Rojo J , Tapia L . Anticholinesterases in the treatment of Alzheimer’s disease . Revista de neurología , 2006 ; 42(8) : p.471-477
- (13) Vademecum : Memantina [Internet] . Disponible en : <https://www.igb.es/cbasicas/farma/farma04/m071.htm>
- (14) Butterfield DA, Di Domenico F, Barone E. Elevated Risk of Type 2 Diabetes for Development of Alzheimer Disease: a Key Role for Oxidative Stress in Brain. Biochim Biophys Acta. 2014; 1842(9): p. 1693–1706
- (15) Manzano-León Natalia, Mas-Oliva Jaime. Estrés oxidativo, péptido  $\beta$ -amiloide y enfermedad de Alzheimer. Gac. Méd. Méx [revista en la Internet].

- 2006 Jun [citado 2019 Nov 09] ; 142( 3 ): 229-238. Disponible en: [http://www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0016-38132006000300009&lng=es](http://www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0016-38132006000300009&lng=es).
- (16) Jagua A , Marín RA , Granados LA , Ávila V .Insulina cerebral. Colombia médica , 2008 ; 39 (1) : p.107-116
  - (17) Codina Puiggrós A , Boada Rovira M .Genética y enfermedad de Alzheimer.Medicina clínica ,2003 ; 120(20) : p. 786-792
  - (18) Martínez de Morentin BE , Rodríguez MC , Martínez JA . Síndrome metabólico , resistencia a la insulina y metabolismo tisular.Endocrinología y nutrición , 2003 ; 50(8) : p.324-333
  - (19) Rodríguez-Rodríguez E., Perea J. M., López-Sobaler A. M., Ortega R. M.. Obesidad, resistencia a la insulina y aumento de los niveles de adipocinas: importancia de la dieta y el ejercicio físico. Nutr. Hosp. [Internet]. 2009 Ago [citado 2019 Nov 07] ;24(4):415-421.Disponible en:[http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0212-16112009000400004&lng=es](http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0212-16112009000400004&lng=es).
  - (20) Calvo Ochoa E , Heras – Sandoval E , Arias C. Diabetes tipo 3 : resistencia a insulina y enfermedad de Alzheimer.Arch neurocienc , 2016 ; 21(1) : p.83-87
  - (21) Wang S, Kaufman RJ. The impact of the unfolded protein response on human disease. J Cell Biol. 2012; 197(7): p. 857–867.
  - (22) Bastarrachea R , Curran J , Bolado VE , Kent J , López-Alvarenga JC , Téllez-Mendoza J , Blangero J , Comuzzie A. Vinculando la respuesta inflamatoria , la obesidad y la diabetes con la sobrecarga (estrés) del retículo endoplásmico a través de las acciones de la selenoproteína S.Revista de endocrinología y nutrición , 2006;14(2) : p.89-101
  - (23) Carvajal Carvajal Carlos. Productos finales de glicación (AGES) y la nefropatía diabética. Med. leg. Costa Rica [Internet]. 2015 Mar [cited 2019 Nov 11] ; 32( 1 )): 154-160.Available from: [http://www.scielo.sa.cr/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1409-00152015000100019&lng=en](http://www.scielo.sa.cr/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1409-00152015000100019&lng=en).
  - (24) Bosco D, Fava A, Plastino M, Montalcini T, Pujia A. Possible implications of insulin resistance and glucose metabolism in Alzheimer’s disease pathogenesis. J Cell Mol Med. 2011; 15(9): p. 1807-1821
  - (25) 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.
  - (26) De Felice F , Ferreira S . Inflammation, Defective Insulin Signaling, and Mitochondrial Dysfunction as Common Molecular Denominators Connecting Type 2 Diabetes to Alzheimer Disease . Diabetes , 2014 ; 63(7) : p. 2262-2272
  - (27) Rojas I , Novials A. Amilina : del estudio molecular a las acciones fisiológicas.Endocrinología y Nutrición, 2001 ; 48(8) : p.234-245
  - (28) Jauregui JR, Manzotti ME , Castro Flores JM , Rosas Carrasco O , Tito Lucero SL , González Ávila L , Cuadros Moreno J. Amilina , amiloide y célula beta [Internet]. XI curso ALMA “ el anciano con diabetes”. Salamanca : Universidad de Salamanca ; 2012. Disponible en : <https://almageriatria.org/wp-content/uploads/2018/08/Grupo-3-AACBFinal.pdf>

- (29) Despa F and DeCarli C. Amylin: what might be its role in Alzheimer's disease and how could this affect therapy? *Expert Rev Proteomics* , 2013; 10(5): p. 403–405
- (30) 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.
- (31) Tormen GA.Efecto de la amilina y el estrés metabólico sobre la funcionalidad y viabilidad de células pancreáticas de ratón [trabajo fin de grado en Internet].Universidad de Chile; 2009.Disponible en : [repositorio.uchile.cl/bitstream/handle/2250/131349/Efecto-de-la-amilina-y-el-estrés-metabólico-sobre-la-funcionalidad-y-vialidad-de-%20células-pancreáticas-de-ratón.pdf?sequence=1](http://repositorio.uchile.cl/bitstream/handle/2250/131349/Efecto-de-la-amilina-y-el-estrés-metabólico-sobre-la-funcionalidad-y-vialidad-de-%20células-pancreáticas-de-ratón.pdf?sequence=1)
- (32) Lutz TA, Meyer U. Amylin at the interface between metabolic and neurodegenerative disorders. *Frontiers in Neuroscience*, 2015;9.
- (33) SMAestizo-Gutiérrez SL , Hernández-Aguilar ME , Rojas-Durán F , Menzo-Denses J , Aranda Abreu GE.La enfermedad de Alzheimer y la Diabetes Mellitus.*Neurobiología* , revista electrónica [Internet].2014 [ citado 2019 Nov 13] ; 5(10) . Disponible en : [https://www.uv.mx/eneurobiologia/vols/2014/10/Mestizo/Mestizo5\(10\)070914.pdf](https://www.uv.mx/eneurobiologia/vols/2014/10/Mestizo/Mestizo5(10)070914.pdf)
- (34) Domínguez RO , Pagano MA , Marschoff ER ,González SE ,Repetto MG, Serra JA. Enfermedad de Alzheimer y deterioro cognitivo asociado a la diabetes mellitus de tipo 2: relaciones e hipótesis.*Neurología* 2014 ;29(9): p.567-572