



Diabetes tipo 2 y Enfermedades Neurodegenerativas: Enfermedad de Alzheimer

Facultad de Farmacia, Universidad Complutense de Madrid

Autora: Mayo Canalejo, Belén

Trabajo de Fin de Grado, Convocatoria Febrero/2017

Objetivo: revisar los últimos avances de investigación sobre la relación entre la Diabetes Mellitus tipo 2 (DMT2) y la enfermedad de Alzheimer (EA), e identificar posibles nuevas estrategias terapéuticas para prevenir su progreso acelerado

Introducción y antecedentes

Metodología

Resultados y discusión

Conclusiones

Bibliografía

Estudios epidemiológicos revelan que la DMT2 se asocia a un mayor riesgo de demencia, sobre todo de EA, respecto a individuos sanos. Los pacientes pueden presentar varios grados de alteración cognitiva, pero aún no se conocen con seguridad los factores de riesgo que aceleran su progresión. Debido a su impacto socioeconómico es necesario conocer los mecanismos que conectan ambas enfermedades.

Diabetes Mellitus tipo 2

- 180 MM personas en el mundo (300 MM en 2025)
- 90-95% del total de casos
- Mayoritariamente adultos
- Resistencia a insulina + deficiencia células β pancreáticas \rightarrow Hiper glucemia
- Factores de riesgo: obesidad, mala alimentación, HTA, edad, avanzada, hipercolesterolemia, antecedentes, inactividad física, origen étnico, etc.
- Complicaciones: nefropatía, neuropatía, retinopatía, patología cardiovascular, etc.

Enfermedad Alzheimer

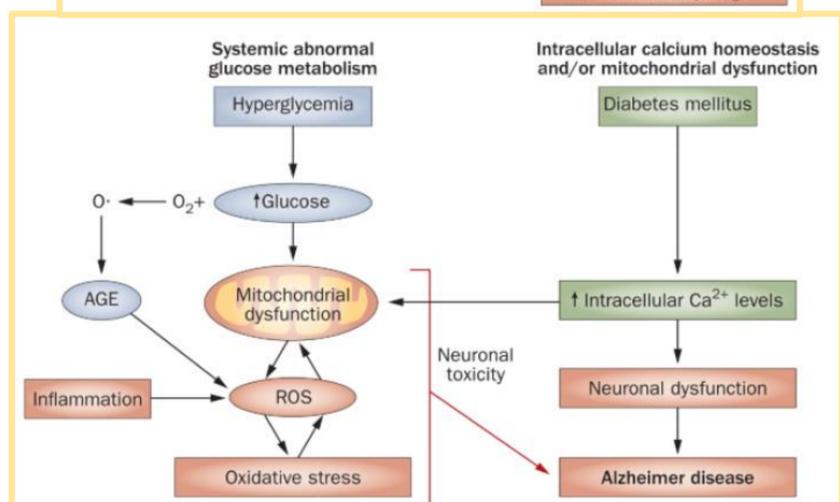
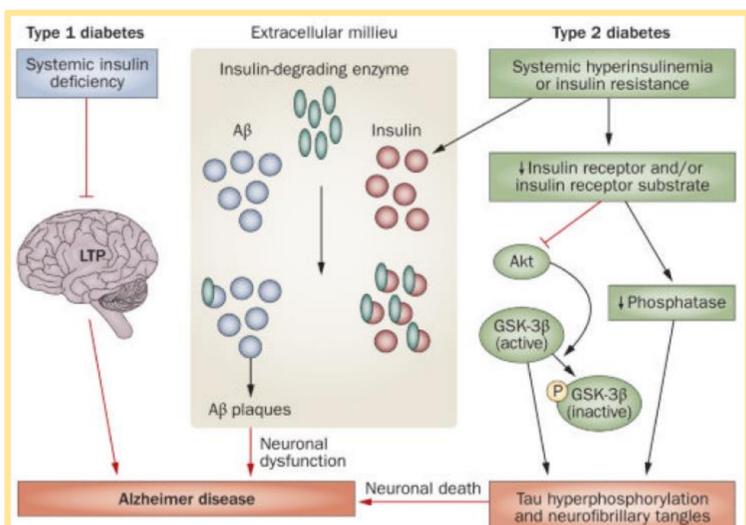
- 36 MM en el mundo (115 MM en 2050)
- 50-70% del total de casos de demencia
- Trastorno neurodegenerativo de causa desconocida, sin cura actualmente
- Proceso amnésico progresivo, irreversible, con cambios neuropsiquiátricos, cognitivos, conductuales e impacto en función social y actividad normal
- Placas extracelulares de β -amiloide, ovillos neurofibrilares intracelulares, pérdida neuronal en corteza cerebral e hipocampo, disfunción vascular
- Relación con: lesión vascular, hiper glucemia, hiperinsulinemia, resistencia a insulina, intolerancia a glucosa, adiposidad, aterosclerosis, HTA

Búsqueda bibliográfica de artículos que relacionan DMT2 con enfermedades neurodegenerativas, esencialmente la EA. Medline y Google Académico. Periodo 2007-2016, artículos inglés o español.

1. Insulina: Efectos fisiológicos

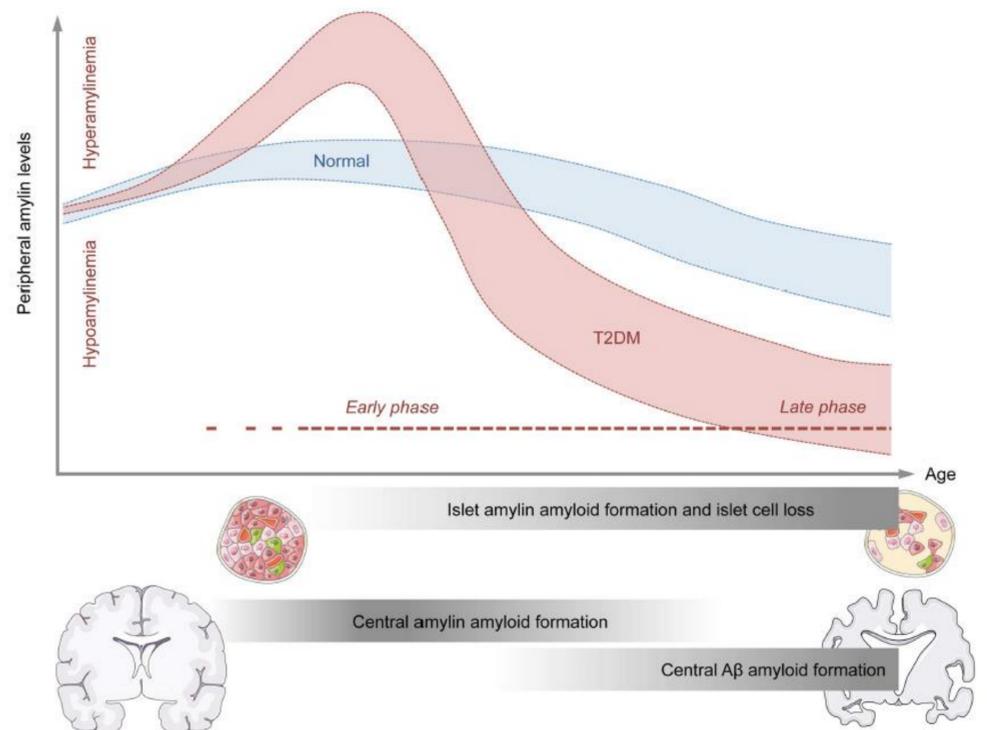
- Crecimiento, supervivencia y diferenciación neuronal
- Metabolismo energético y síntesis proteica
- Expresión génica y mantenimiento sináptico
- Neuroprotección y reparación celular
- Funciones cognitivas: memoria y aprendizaje
- Montaje del citoesqueleto
- Plasticidad neuronal

2. Mecanismos de aceleración de la EA por la DMT2



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

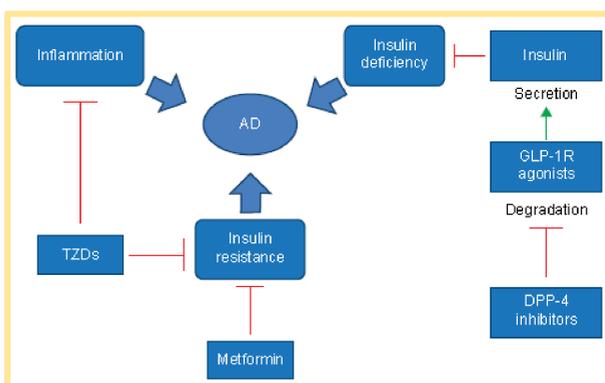
- Su similitud bioquímica y toxicidad con $A\beta$ explica su capacidad para formar placas.
- Por ello, la DMT2, y quizás también el envejecimiento, promueven la acumulación de placas amiloides en el SNC, constituyendo la amilina un "segundo amiloide" en la EA.



4. Diabetes tipo 3

- Desorden neuroendocrino que representa la progresión de DMT2 a EA contribuyendo a su número de afectados a nivel mundial.
- La EA es un trastorno metabólico: representa una forma de diabetes cerebral por su frecuente asociación a una progresiva resistencia insulínica cerebral, incluso en ausencia de DMT2, obesidad o resistencia a insulina periférica.

5. Estrategias terapéuticas en la EA



Tratamiento de la hiperamilinemia:

- La amilina y sus análogos inhiben la agregación de $A\beta$ en el cerebro.
- La pramlintida (péptido análogo no amiloidogénico): mayor estabilidad y menor potencial de agregación.
- Potenciales efectos: reducción del tamaño e intensidad de las placas amiloides, mejora del metabolismo de la glucosa, estimulación de crecimiento celular y modulación del proceso inflamatorio.

- Esta búsqueda parece confirmar una clara relación entre la DMT2 y la EA por alteración en la señalización de insulina a nivel central que deriva en una reducción de la función neuronal y sináptica y, finalmente, en pérdida neuronal. También la DMT2 favorece la acumulación intracelular de $A\beta$, la fosforilación de *tau* y la neuroinflamación.
- La producción anormal de amilina es también una característica clave de estas patologías y, por sus similitudes bioquímicas con $A\beta$, es propensa a la autoagregación y formación de placas amiloides.
- Se necesitan nuevos abordajes que permitan identificar a los pacientes diabéticos con mayor riesgo de desarrollar EA e implementar nuevas estrategias terapéuticas que eviten o enlentescan el desarrollo de esta enfermedad.

1. Sims-Robinson C, Kim B, Rosko A, Feldman EL. How does diabetes accelerate Alzheimer disease pathology? Nat Rev Neurol. 2010; 6(10): p.551-559
2. Ciudad A. Diabetes mellitus tipo 2 y enfermedad de Alzheimer: una relación para no olvidar. Endocrinol Nutr. 2016; 63(11): p.191-193
3. Bede G, Di Domenico F, Serviddio G, Cassano T. Aberrant insulin signaling in Alzheimer's disease: current knowledge. Front Neurosci. 2015; 16(9): Article.204
4. de la Monte SM. Type 3 Diabetes is Sporadic Alzheimer's disease: Mini-Review. Eur Neuropsychopharmacol. 2014; 24(12): p.1954-1960
5. Despa F, DeCarli C. Amylin: what might be its role in Alzheimer's disease and how could this affect therapy? Expert Rev Proteomics. 2013; 10(5): p.403-405
6. Lutz TA, Meyer U. Amylin at the interface between metabolic and neurodegenerative disorders. Front. Neurosci. 2015; 9: p.216
7. Li X, Song D, Leng X. Link between type 2 diabetes and Alzheimer's disease: from epidemiology to mechanism and treatment. Clin Interv Aging. 2015; 10: p.549-560