

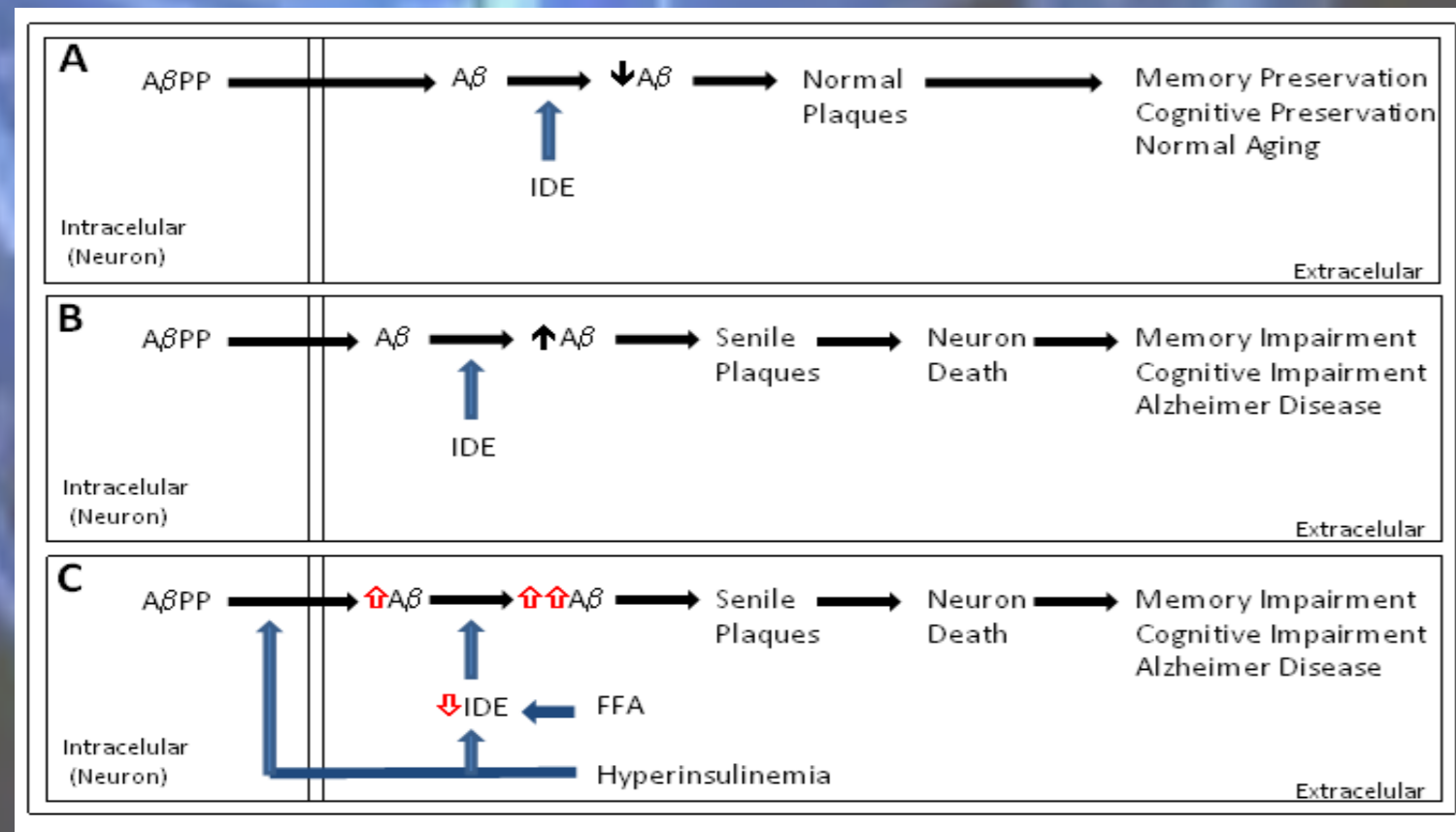
Diabetes Mellitus II y ALZHEIMER

Trabajo de fin de grado
NOELIA MARTÍN PERAL



Facultad de Farmacia UCM
TUTOR: Manuel Benito de las Heras

1 Introducción y antecedentes



Relación entre el β-amiloide y el desarrollo del deterioro cognitivo.

La DMII y la enfermedad de Alzheimer constituyen dos enfermedades de gran prevalencia a nivel mundial.

La DM es una enfermedad de carácter metabólico destacada por la **hiperglucemia**, la cual es debida a la alteración en la secreción de insulina. Existen varios tipos de diabetes, siendo las principales la tipo I y II y la gestacional. Nos vamos a centrar en la tipo II ya que es la más diagnosticada.

La **DMII** se caracteriza por la combinación de la resistencia periférica a la insulina y la disfunción de las células β-pancreáticas. Aunque el origen no está claramente establecido, se sabe que actúan como importantes factores de riesgo la obesidad, la edad, el sedentarismo, la hipertensión arterial, las dislipemias, la predisposición genética y la diabetes gestacional previa.

Normalmente, se desarrolla de forma progresiva y su diagnóstico será determinado por los síntomas que la caracterizan: poliuria, polidipsia y polifagia.

El **Alzheimer** constituye el tipo de demencia más frecuente, siendo sus síntomas principales el deterioro de la función cognitiva y comportamental, los cuales son debidos a la pérdida de neuronas en las regiones del hipocampo y la materia gris, principalmente. Los mecanismos que destacan en su desarrollo serán la alteración en la producción de las placas de β-amiloide y los ovillos neurofibrilares, los cuales poseen importantes funciones en el mantenimiento de la integridad estructural de la neurona y la sinapsis.

Cuando se desarrolla la DMII, la enzima encargada de degradar la insulina (IDE) y el β-amiloide disminuye su actividad, de tal forma que el β-amiloide se acumula en forma de placas seniles que inducen la apoptosis celular y el desarrollo del Alzheimer.

El **objetivo** de este trabajo consiste en establecer la **posible relación** existente entre ambas enfermedades mediante la **revisión bibliográfica** y, así, poder identificar potenciales dianas terapéuticas. Las fuentes utilizadas fueron obtenidas de las bases de datos **Medline** y **PubMed**.

Objetivos y métodos

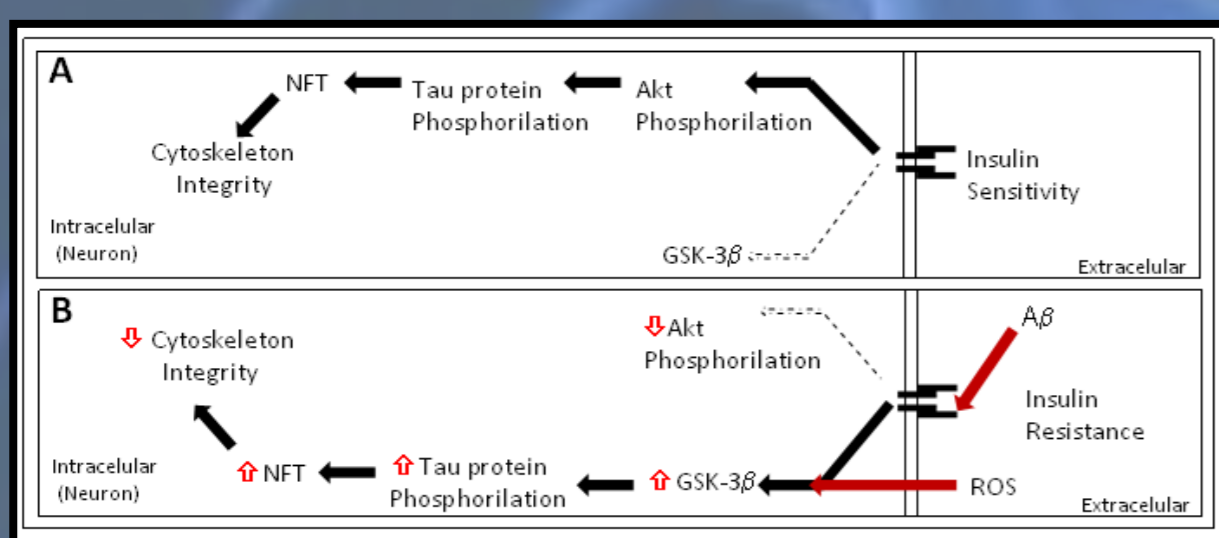
2

3 Resultados

Los estudios demuestran que la presencia de diabetes tipo II aumenta 2-5 veces el riesgo de desarrollar Alzheimer, siendo esta enfermedad muchas veces denominada como **Diabetes mellitus tipo 3**. Existen numerosos puntos de conexión entre estas enfermedades, pero nos vamos a centrar en los siguientes:

Resistencia a la insulina

La resistencia a la insulina característica de la DMII contribuye al aumento de la secreción de esta proteína, estimulando en exceso la síntesis de los precursores de β-amiloide y favoreciendo que se formen los depósitos.



Por otro lado, la insulina se encarga de mantener la estructura del citoesqueleto neuronal mediante la Akt-fosforilación y la inhibición de GSK-3β. Todo este proceso se ve alterado durante la DMII, **inhibiendo a la enzima PI3K/Akt y activando a GSK-3β**, lo cual causa la **hiperfosforilación de tau** y el desarrollo de los **ovillos neurofibrilares (NFT)**, característicos de la EA y importantes modificadores de la integridad del citoesqueleto.

La **hiperglucemia** también contribuye a la activación de GSK-3β mediante el aumento de la producción de las **especies reactivas de oxígeno (ROS)**.

El IGF a nivel cerebral también promueve la **disfunción mitocondrial**, el estrés oxidativo y desequilibrios en la **neuroinflamación**.

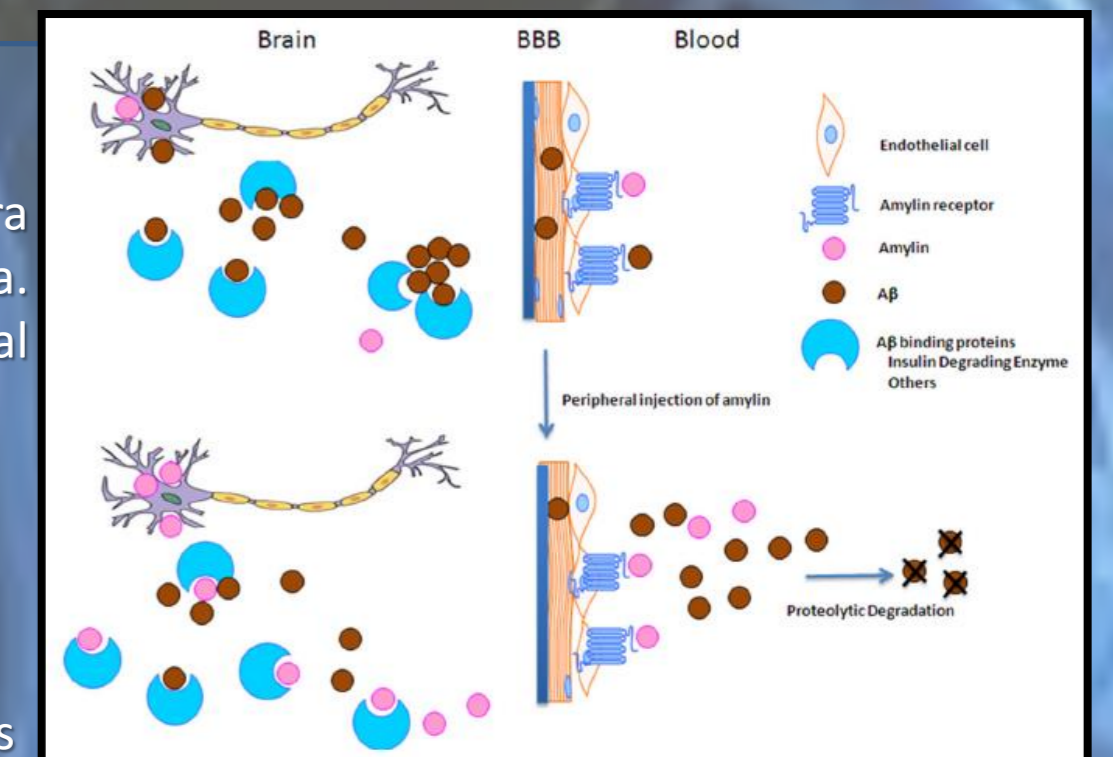
Obesidad

La obesidad contribuye en el aumento de los **ácidos grasos libres**, los cuales **inhiben a la IDE**, favoreciendo, así, la acumulación de los precursores de β-amiloide y formándose los **depósitos** que llevan a la **apoptosis** de las **células β-pancreáticas**.

El **TNF-α** se encuentra **sobreexpresado** en el tejido adiposo y **disminuye la sensibilidad** periférica a la **insulina**.

Amilina

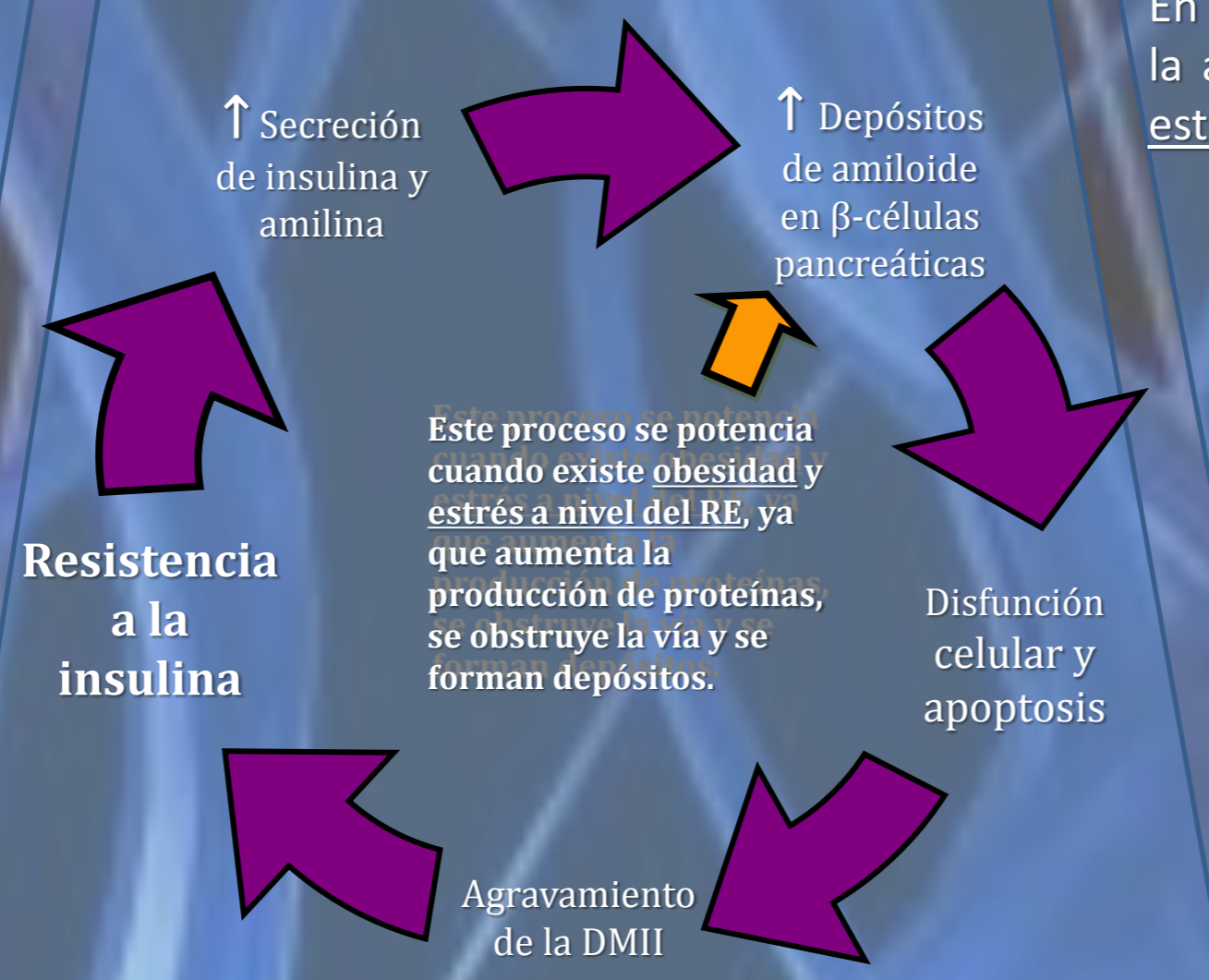
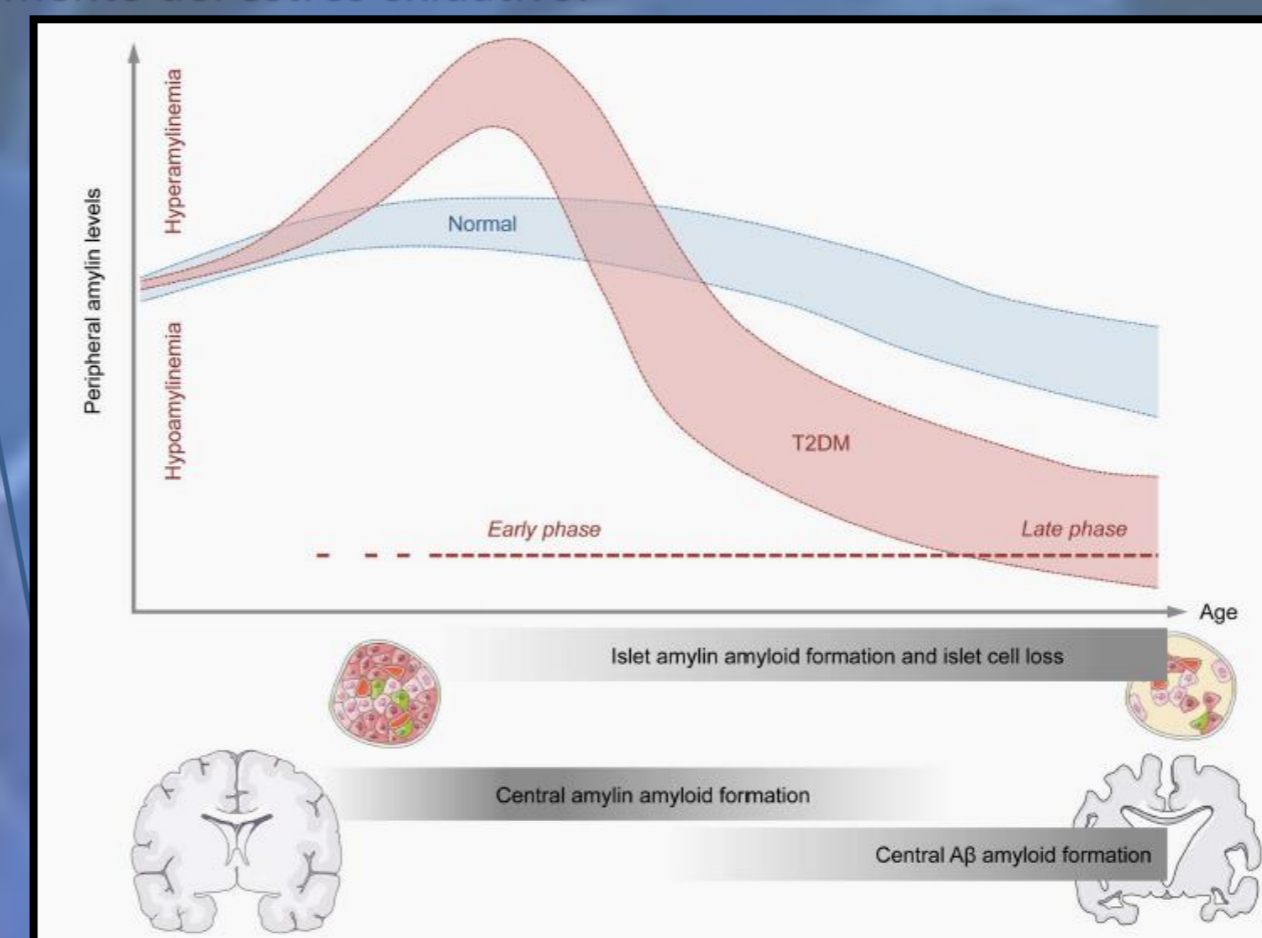
La **amilina** (IAPP) es una hormona pancreática que se libera en respuesta a la ingesta de comida a la vez que la insulina. Posee numerosas funciones, entre las que destacan la señal de **saciamiento**, la señal de **adiposidad**, la regulación del **crecimiento celular**, la modulación del **proceso inflamatorio** y el control del **gasto energético**. En situaciones patológicas, los **monómeros** de la amilina pueden adquirir carácter **insoluble**, produciéndose la **amiloidogénesis** y contribuyendo a la destrucción de las células β-pancreáticas, ya que inducen la **apoptosis celular** al alterar la estructura mitocondrial y causar el aumento del estrés oxidativo. La formación de depósitos se encuentra potenciada en situaciones de estrés, como la DMII, cuando la síntesis de amilina e insulina aumenta y se produce la hiperglucemia. En este caso, la amilina pierde sus funciones y adquiere un **efecto tóxico**, siendo capaz de **alterar la permeabilidad del calcio**, modificar la homeostasis y disminuir la viabilidad neuronal.



En las **primeras etapas** de la enfermedad, los niveles de **amilina** e **insulina** **aumentan**, acumulándose la amilina, la cual guarda una importante **similitud** con los depósitos de β-amiloide: tienen una estructura secundaria en forma de lámina β, se unen al receptor **CTR-RAMP₃** y son degradados por la **IDE**. Las placas de β-amiloide son tóxicas porque interactúan con las neuronas y las células de glía, alterando su señalización y la plasticidad de la sinapsis y causando la muerte celular por aumento del estrés oxidativo.

Algunas hipótesis afirman que la amilina pancreática atraviesa la BHE, formándose agregados que causan alteración capilar, neuroinflamación y pérdida de neuronas.

En las **etapas finales** de la DMII, los aportes exógenos de amilina y análogos sintéticos, como la **pramlintida**, desplazan al β-A de su unión al receptor y favorecen su aclaramiento, actuando como un posible tratamiento del Alzheimer.



Los estudios epidemiológicos demuestran una clara asociación entre ambas enfermedades, siendo fundamentales los siguientes puntos:

1. La **resistencia a la insulina** disminuye la actividad de la **IDE**, aumentando los niveles de **β-amiloide** y formándose **placas**, las cuales inducen la alteración de la estructura mitocondrial y el consecuente aumento del **estrés oxidativo** que lleva a la neurona a la **apoptosis**. Durante la DMII se favorece la formación de los ovillos neurofibrilares al **inhibir** a la enzima **PI3K/Akt y activando a GSK-3β**, causando la **hiperfosforilación de tau**.
2. La **obesidad** favorece, primero, el desarrollo de la DMII al favorecer la **disfunción celular pancreática** y, además, **aumenta** los niveles de **TNF-α**, el cual impide el aclaramiento cerebral del **β-amiloide**, contribuyendo a la formación de las placas características del Alzheimer.
3. La **amilina** representa un punto contradictorio de unión entre ambas enfermedades. Por un lado, durante las primeras etapas de la DMII, al verse aumentados los valores de amilina, se induce el proceso amiloidogénico, formándose las placas de amilina que guardan importante similitud con los depósitos de β-amiloide patognomónicos del Alzheimer. Durante las etapas tardías de la DMII, los aportes exógenos de amilina y sus análogos, como la **pramlintida**, tienen un papel neuroprotector al favorecer el aclaramiento del β-amiloide. La **pramlintida** constituye una mejor terapia frente al Alzheimer que la amilina ya que no tiene la capacidad de autoagregarse, al contrario que la amilina.

Conclusión

4

5 Bibliografía

- ❖ "Principios de bioquímica clínica y patología molecular" Álvaro González Hernández.
- ❖ American Diabetes Association (ADA).
- ❖ Moreira RO, Campos SC, Soldera AL. Type 2 Diabetes Mellitus and Alzheimer's Disease: from pathophysiology to treatment implications. Diabetes Metab Res Rev. 2013 Jul 18.
- ❖ Lutz TA, Meyer U. "Amylin at the interface between metabolic and neurodegenerative disorders". Front Neurosci. 2015.
- ❖ Qiu WQ, Zhu H. "Amylin and its analogs: a friend or foe for the treatment of Alzheimer's disease?" Front Aging Neurosci. 2014.
- ❖ Jackson K, Barisone GA, Dieaz E, Jin LW, DeCarli C, Despa F. "Amylin deposition in the brain: A second amyloid in Alzheimer disease?" Ann Neurol. 2013.
- ❖ Isaksson B, Wang F, Permert J, Olsson M, Fruin B, Herrington MK, et al. "Chronically administered islet amyloid polypeptide in rats serves as an adiposity inhibitor and regulates energy homeostasis". Pancreatology 2005
- ❖ Roth JD, Hughes H, Kendall E, Baron AD, and Anderson CM "Antiobesity effects of the beta-cell hormone amylin in diet-induced obese rats: effects on food intake, body weight, composition, energy expenditure and gene expression". Endocrinology 2006.
- ❖ Mack C, Wilson J, Athanacio J, Reynolds J, Laugero K, Guss S et al. "Pharmacological actions of the peptide hormone amylin in the long-term regulation of food intake, food preference and body weight". Am J Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol. 2007.
- ❖ Climie RE, Moran C, Callisaya M, Blizzard L, Sharman JE, Venn A, Pahn TG, Beare R, Forbes J, Blackburn J, Srikanth V. "Abdominal obesity and brain atrophy in type 2 diabetes mellitus". PLoS one. 2015.