

Trabajo Fin de Grado  
Grado en Medicina

# ALZHEIMER DE ORIGEN METABÓLICO

Autor:  
Andrea Hernández Fontán  
Director/a:  
Xabier Buqué García

© ANDREA HERNÁNDEZ FONTÁN

Leioa 31 de Marzo del 2017

## ÍNDICE

<b>1. ABSTRACT</b> .....	1
<b>2. OBJETIVOS</b> .....	1
2.1 OBJETIVO GENERAL .....	1
2.2 OBJETIVO ESPECÍFICO .....	1
<b>3. METODOLOGÍA</b> .....	2
3.1 DISEÑO .....	2
3.2 ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA .....	2
3.3 CRITERIOS DE INCLUSIÓN Y EXCLUSIÓN .....	3
<b>4. ASPECTOS CLÍNICOS Y BIOQUÍMICOS DE LA ENFERMEDAD DE ALZHEIMER</b> .....	4
4.1 ETIOLOGÍA .....	4
4.2 ASPECTOS CLÍNICOS .....	5
4.3 PATOGÉNESIS .....	6
4.3.1 La formación de placas amiloides .....	6
4.3.2 La formación de ovillos neurofibrilares .....	9
<b>5. ASPECTOS CLÍNICOS Y BIOQUÍMICOS DE LA DIABETES MELLITUS TIPO 2</b> .....	10
5.1 EPIDEMIOLOGIA .....	10
5.2 ACTIVACIÓN DEL RECEPTOR DE INSULINA Y EFECTO SOBRE EL METABOLISMO .....	11
5.2.1 Receptor de insulina .....	11
5.2.2 Efecto de la insulina sobre el metabolismo de los hidratos de carbono ....	12
5.2.3 Efecto de la insulina sobre el metabolismo de los lípidos .....	13
5.2.4 Efecto de la insulina sobre el metabolismo de las proteínas .....	14

5.3 DIABETES <i>MELLITUS</i> TIPO II: RESISTENCIA A LOS EFECTOS METABÓLICOS DE LA INSULINA.....	14
5.4 CONSECUENCIAS Y MANIFESTACIONES .....	16
5.5 DIABETES <i>MELLITUS</i> TIPO 2 COMO FACTOR PREDISPONENTE PARA EL DESARROLLO DE LA ENFERMEDAD DE ALZHEIMER .....	17
<b>6. DIABETES <i>MELLITUS</i> TIPO 3 .....</b>	<b>20</b>
6.1 PAPEL DE LOS A $\beta$ O <sub>s</sub> COMO RESPONSABLES DE LA RESISTENCIA A LA INSULINA EN EL CEREBRO.....	20
<b>7. PERSPECTIVAS FUTURAS EN EL TRATAMIENTO DEL ALZHEIMER A TRAVÉS DE LA DIABETES <i>MELLITUS</i> II.....</b>	<b>24</b>
7.1 ANTIDIABÉTICOS COMO TRATAMIENTO FUTURO DE EA.....	24
7.1.1 Insulina intranasal .....	24
7.1.2 Incretinas .....	26
7.1.3 Inhibidores de DPP IV .....	29
7.1.4 Metformina.....	29
7.1.5 Receptor gamma activado por proliferadores de peroxisoma.....	30
<b>8. CONCLUSIONES.....</b>	<b>32</b>
<b>9. OPINIÓN PERSONAL .....</b>	<b>33</b>
<b>10. BIBLIOGRAFÍA.....</b>	<b>34</b>

## **1. ABSTRACT**

La Enfermedad de Alzheimer (EA) es un trastorno neurodegenerativo, caracterizado por una disminución progresiva de las funciones cognitivas. Los datos epidemiológicos describen un incremento de su incidencia con la edad, duplicándose cada 5 años después de los 65. En las últimas décadas, se ha planteado que otros factores de riesgo para su desarrollo, tal y como son las enfermedades metabólicas, pueden estar influyendo en el aumento de su incidencia en la población general. Entre ellas, la Diabetes *Mellitus* tipo II (DM2), constituye uno de los principales problemas de salud afectando a millones de personas en todo el mundo, viéndose incrementada su prevalencia en consonancia con el aumento de la obesidad. Se han descrito mecanismos fisiopatológicos comunes para la DM2 y EA, que motivan la aparición del concepto de “Diabetes *Mellitus* tipo III” para hacer referencia a esta enfermedad neurodegenerativa. Esta revisión bibliográfica se centrará en establecer los mecanismos moleculares por los que pacientes con DM2 tienen mayor riesgo de padecer EA; así como los que se dan en EA y que invitan al entendimiento de ésta como una enfermedad neuroendocrina.

## **2. OBJETIVOS**

### **2.1 OBJETIVO GENERAL**

Describir las vías moleculares subyacentes a la Enfermedad de Alzheimer y a la Diabetes Mellitus tipo II, exponiendo los puntos de interconexión entre ambas. De esta manera, se relacionarán dos enfermedades, en apariencia independientes.

### **2.2 OBJETIVO ESPECÍFICO**

Dado el vínculo fisiopatológico entre ambas, valorar el potencial terapéutico de los antidiabéticos como tratamiento prometedor para la Enfermedad de Alzheimer.

### **3. METODOLOGÍA**

#### **3.1 DISEÑO**

Este trabajo se ha planteado como una revisión bibliográfica, realizada durante los meses comprendidos entre Noviembre de 2016 y Marzo de 2017. Para ello, se han empleado artículos publicados en las principales bases de datos biomédicas: Pubmed, UptoDate, Google Académico y The Cochrane Library.

#### **3.2 ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA**

En un primer momento se llevó a cabo una búsqueda de documentos en castellano, empleando para ello la plataforma de Google Académico. Esto me permitió adquirir unos conocimientos básicos, que me facilitaron la comprensión posterior de artículos en inglés más complejos extraídos de las otras tres bases de datos mencionadas anteriormente.

La búsqueda se ha realizado principalmente en inglés por ser la lengua vehicular en el campo médico. Los patrones de búsqueda empleados han sido: 1) Alzheimer Disease, 2) Diabetes *Mellitus* type 2, 3) Alzheimer AND Diabetes, 4) Alzheimer AND insulin resistance y 5) Antidiabetic drugs AND Alzheimer. La combinación de palabras clave con el operador booleano “AND” me han permitido aumentar la sensibilidad y especificidad de la búsqueda.

Para la primera selección fue revisado el abstract de aquellos artículos que sugerían por el título, contener información relacionada con el objetivo general y específico de esta revisión. De este modo, fueron recopilados 52 artículos, cuyo contenido fue leído en su totalidad. Después de este proceso, se excluyeron 22 por ser considerados inapropiados para el propósito planteado para este trabajo. Los 30 artículos plasmados en la bibliografía han sido elegidos tras una revisión exhaustiva, integrando la información extraída de todos ellos.

### **3.3 CRITERIOS DE INCLUSIÓN Y EXCLUSIÓN**

Se han incluido revisiones bibliográficas y ensayos clínicos -tanto en humanos, como en animales- publicados en los últimos años, desde el 2008 hasta el presente.

Se han excluido aquellas revisiones cuyo texto completo no estaba disponible al tratarse de artículos de pago, aquellas publicadas con anterioridad al año 2008; artículos planteados como un meta-análisis o aquellos con ausencia de abstract que me permitiese realizar el primer cribado a través del cual pudiese valorar su utilidad.

## 4. ASPECTOS CLÍNICOS Y BIOQUÍMICOS DE LA ENFERMEDAD DE ALZHEIMER

La enfermedad de Alzheimer (EA) es un trastorno neurodegenerativo de curso progresivo, de origen complejo y patogenia parcialmente conocida, que afecta preferentemente a sujetos mayores de 65 años de edad. Esta enfermedad se caracteriza por depósitos de amiloide  $\beta$  ( $A\beta$ ) y ovillos intraneuronales compuestos por la proteína Tau hiperfosforilada.

Según la Organización Mundial de la Salud, en la actualidad hay aproximadamente 47,5 millones de personas en el mundo que padecen demencia; siendo EA su forma más común, abarcando entre un 60 y un 70% de los casos <sup>[1]</sup>. Se estima que para el año 2050, la cifra de personas con EA se triplique; a menos que, se desarrollen avances médicos que permitan prevenir, ralentizar o detener la enfermedad <sup>[2]</sup>.

### 4.1 ETIOLOGÍA

La etiología de EA es multifactorial; siendo el envejecimiento su principal factor de riesgo. Sin embargo, algunas personas pueden desarrollar la enfermedad a una edad más temprana. Por ello, en función del momento de aparición, EA se clasifica en dos tipos: 1) de inicio precoz (EAIP) y, 2) de inicio tardío (EAIT).

La forma precoz se desarrolla típicamente antes de los 65 años de edad y representa menos del 5% de los casos de Alzheimer. Los patrones de herencia autosómica dominante que determinan el desarrollo de EAIP vienen dados principalmente por mutaciones en tres genes: APP, PSEN1 y PSEN2; que codifican la proteína precursora de amiloide (APP), la preselina 1 (PS1) y la preselina 2 (PS2), respectivamente. Estas tres proteínas están implicadas en la producción, la agregación y el aclaramiento de  $A\beta$  <sup>[1]</sup>.

La etiología de EAIT -también denominada EA esporádica- es más compleja; sumándose a los factores genéticos, otros factores ambientales involucrados en el inicio, la progresión y la severidad de la enfermedad <sup>[3]</sup>. La hipertensión arterial, la diabetes *mellitus*, el sedentarismo, el tabaquismo, la dislipemia y el síndrome de

Down; son algunos de los factores que favorecen el desarrollo de esta enfermedad neurodegenerativa <sup>[1]</sup>.

El gen APOE, localizado en el cromosoma 19q13.2, es el principal factor genético implicado en la etiología de EAIT. La proteína que codifica está involucrada en el control de la inflamación, en el transporte y metabolismo de colesterol, en la neurogénesis; así como, en la transcripción de APP y síntesis de A $\beta$ , entre otros procesos. Se ha descrito que el alelo APOE  $\epsilon$ 4 aumenta el riesgo de EAIT, mientras que el alelo APOE  $\epsilon$ 2 lo disminuye. Distintos estudios sugieren que APOE  $\epsilon$ 4 disminuye el aclaramiento de A $\beta$ ; es decir, promueve la síntesis de placas amiloides. Recientemente, se ha demostrado que individuos homocigotos para este alelo de APOE, también presentan niveles aumentados de Tau hiperfosforilado en el líquido cefalorraquídeo (LCR); mientras que, portadores de APOE  $\epsilon$ 2 tienen concentraciones disminuidas <sup>[3]</sup>.

## 4.2 ASPECTOS CLÍNICOS

En función de las manifestaciones clínicas que presentan los individuos con EA se pueden definir cuatro etapas: preclínica, leve, moderada y grave.

La etapa preclínica se define como ausencia de declive cognitivo, en presencia de un incremento de Tau en el LCR y/o detección de acúmulo de A $\beta$  cerebral mediante resonancia magnética nuclear o tomografía por emisión de positrones <sup>[1]</sup>.

La etapa de EA leve se caracteriza por la afectación de las áreas del cerebro que controlan la memoria, el lenguaje y el razonamiento <sup>[1]</sup>. El deterioro de la memoria se considera el síntoma principal. En esta etapa, la memoria episódica reciente es la más afectada, mientras que, la memoria semántica y la memoria de trabajo se conservan. El deterioro de las habilidades visoespaciales; así como, el trastorno del lenguaje - especialmente la dificultad para encontrar palabras-, son también síntomas tempranos de esta enfermedad. Los primeros síntomas neuro-psiquiátricos son la apatía, la ansiedad, la irritabilidad y la depresión. Con asiduidad estos síntomas fluctúan, empeorando a medida que progresa la enfermedad <sup>[4]</sup>.

En EA moderada el daño se extiende a las áreas de la corteza cerebral que modulan el procesamiento sensorial y el pensamiento consciente. Los trastornos del apetito y



del sueño, las alucinaciones, los delirios o la pérdida del control del impulso, son algunos síntomas que pueden manifestarse en esta etapa <sup>[4]</sup>.

En la fase severa de la enfermedad los síntomas más apremiantes son la desnutrición, la incontinencia de esfínteres, el riesgo de broncoaspiración, las úlceras por decúbito o las infecciones respiratorias y urinarias. Frecuentemente, estas complicaciones constituyen la causa directa de muerte en pacientes con EA <sup>[1]</sup>.

El reconocimiento de estos síntomas, constituye el pilar fundamental para el diagnóstico y estadificación de estos pacientes.

### **4.3 PATOGÉNESIS**

Las características fisiopatológicas de EA son la atrofia cerebral y la pérdida de capacidades cognitivas, debidas a la pérdida de las sinapsis neuronales y de la masa cerebral. Ambos procesos parecen estar causados por la formación de placas amiloides extracelulares y de ovillos neurofibrilares intracelulares.

#### **4.3.1 La formación de placas amiloides**

El gen que codifica APP está localizado en el cromosoma 21q21 <sup>[3]</sup>. Se trata de una proteína transmembrana de 770 aminoácidos, cuya función fisiológica no está completamente establecida pero que parece estar relacionada con la regulación de la plasticidad de las sinapsis neuronales y de los procesos cognitivos.

Esta proteína puede ser procesada proteolíticamente por las  $\alpha$ -,  $\beta$ -,  $\eta$ - y  $\gamma$ -secretasas. La función que desarrollan los distintos péptidos producidos tras la acción de las secretasas, APP $\alpha$ , APP $\eta$ , APP $\beta$ , A $\beta$ , p3, AICD, AN- $\alpha$  y AN- $\beta$ , no está descrita aún en su totalidad. Algunos estudios relacionan estos péptidos con la modulación de la plasticidad sináptica, aunque aún está por aclarar si estos efectos son producidos por los péptidos o directamente por APP. Otros estudios los vinculan con la modulación de cascadas de señalización, ya sea, a nivel de receptor -péptidos extracelulares- o actuando como moléculas de señalización -péptidos intracelulares- <sup>[5]</sup>.

En función de cuáles sean las secretasas que actúan sobre APP pueden dar lugar o no a la formación del A $\beta$  responsable de EA <sup>[5]</sup>.

Por esta razón se pueden dividir los distintos procesos proteolíticos en una vía amiloidogénica y otra no amiloidogénica (**Figura 1**). De esta forma, solo la acción secuencial de las  $\beta$ - y  $\gamma$ -secretasas genera  $A\beta_{42}$ , principal amiloide implicado en la patogénesis de esta enfermedad neurodegenerativa [3].

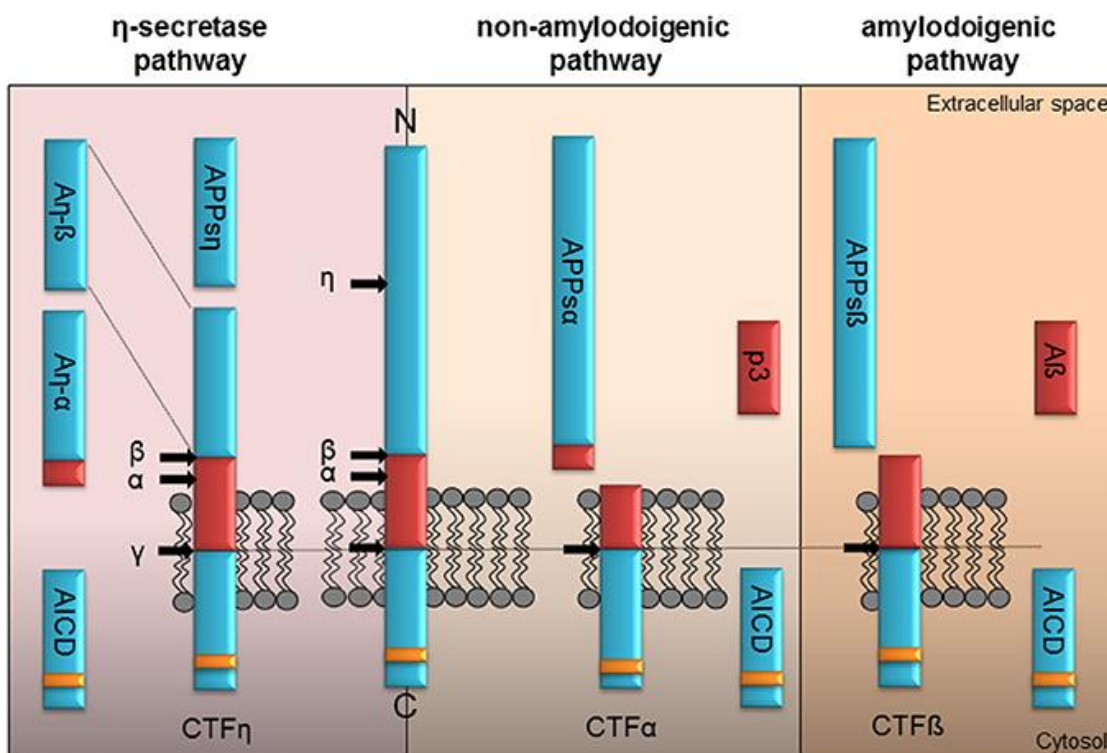


Figura 1. Esquema de la vía amiloidogénica y no amiloidogénica del corte proteolítico de APP por las distintas secretasas [5].

Se ha planteado la hipótesis de que la concentración de este amiloide -en esta revisión nos referiremos a él como  $A\beta$  para hacer más sencilla su comprensión- aumenta de forma gradual en el espacio extracelular conforme pasa el tiempo hasta que comienza a formar agregados densos de fibrillas amiloides insolubles [6].

En un primer momento, se postuló que el origen de EA se encontraba en la formación y depósito de estas placas amiloides, sin embargo, diversos estudios han puesto en duda este hecho. Destaca un trabajo de investigación en el que un análisis post-mortem de individuos sin signos de deterioro cognitivo, mostraba abundantes depósitos amiloide-fibrilares; mientras que, no se objetivaban tales depósitos en varios casos de pacientes que cursaban con un deterioro cognitivo significativo. Este estudio sustentó mediante la evidencia acumulada de 15 años de investigación, que la

pérdida sináptica y el deterioro cognitivo no derivan de una carga mayor o menor de placas amiloides; sino que, por el contrario, dependen de la implicación de otra estructura diferente <sup>[7]</sup>.

Estudios posteriores han demostrado que son los oligómeros solubles de amiloide  $\beta$  ( $A\beta$ Os), los que verdaderamente se asocian a la degeneración neuronal. La hipótesis de los  $A\beta$ Os, como responsables del daño neuronal que conduce al Alzheimer, está ampliamente aceptada y ha supuesto una revolución conceptual en la patogénesis de esta enfermedad neurodegenerativa <sup>[8]</sup>.

El proceso de agregación de  $A\beta$  hasta la formación de las fibrillas y placas de este péptido, implica la formación de estos oligómeros solubles en un paso intermedio <sup>[8]</sup>. A este proceso de condensación de monómeros de  $A\beta$  hasta la formación de los  $A\beta$ Os se le conoce como “*on-Pathway oligomerization*” (**Figura 2**) <sup>[9]</sup>. Se han descrito otros procesos que guardan una estrecha relación con la formación de  $A\beta$ Os y sus efectos tóxicos, como son la fragmentación de fibrillas de  $A\beta$  y la unión de fibrillas con monómeros -proceso conocido como nucleación secundaria-. Estos mecanismos se sustentan al objetivarse halos de  $A\beta$ Os, que rodean placas centrales densas de fibrillas de  $A\beta$  <sup>[8]</sup>.

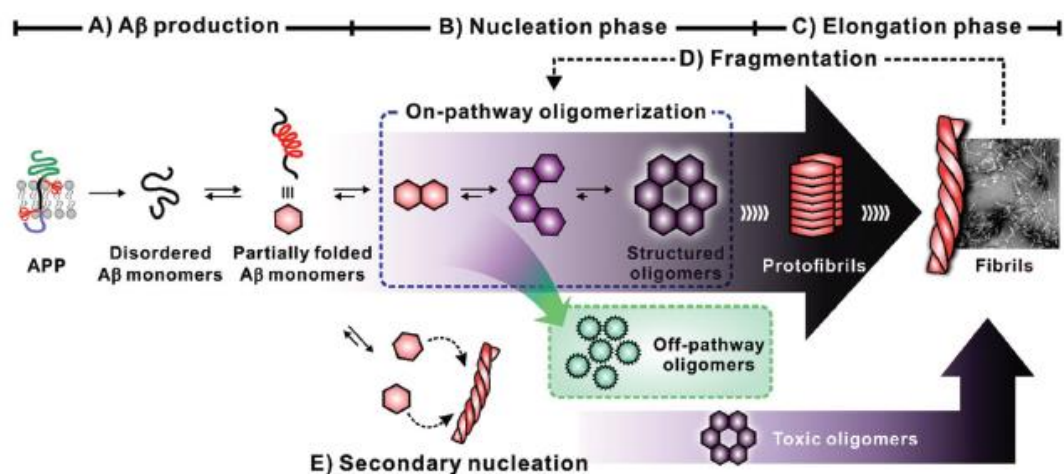


Figura 2. Descripción esquemática de la formación y agregación de  $A\beta$  (Shin Jung et al.; 2017).

Se ha descrito que los  $A\beta$ Os funcionan como potentes neurotoxinas, presentando 3 niveles de acción sobre las neuronas: a) a nivel de membrana, uniéndose directamente a la membrana o a receptores transmembrana alterando, así, la estructura y permeabilidad membranal, los procesos de señalización intracelular y los

procesos de endo- y exocitosis; b) alteran la función de distintos orgánulos intracelulares como el retículo endoplásmico, la mitocondria y el lisosoma; y c) la capacidad de transmitirse a células colindantes y, al igual que TAU (ver siguiente apartado), funcionar como si fuera un príon favoreciendo la transmisión de la enfermedad <sup>[9]</sup>.

#### **4.3.2 La formación de ovillos neurofibrilares**

El citoesqueleto neuronal está constituido por neurofilamentos, microfilamentos y microtúbulos, que posibilitan el mantenimiento de la integridad estructural de la neurona; así como la transmisión axonal.

En condiciones normales, la proteína Tau está implicada en el ensamblaje de los microtúbulos a través de su asociación con la tubulina <sup>[8]</sup>. Sin embargo, el desequilibrio en la actividad de varias quinasas y fosfatasa que puede darse en EA, conlleva a un estado de hiperfosforilación anormal de Tau <sup>[10]</sup>. En este estado de hiperfosforilación, Tau pierde su capacidad para estabilizar microtúbulos. Este hecho, imposibilita la transmisión de señales eléctricas y el transporte de nutrientes; perturbando la actividad sináptica, que deriva en la muerte neuronal y en el deterioro cognitivo característicos del Alzheimer <sup>[8]</sup>. Así mismo, la proteína Tau hiperfosforilada tiene la capacidad aberrante de auto-agregarse formando polímeros intracelulares que se organizan bajo estructuras helicoidales, constituyendo los denominados ovillos neurofibrilares <sup>[10]</sup>.

Los ovillos neurofibrilares no son exclusivos de EA, sino que pueden encontrarse en otras patologías neurológicas como la Enfermedad de Creutzfeldt-Jakob, la demencia frontotemporal, la encefalopatía crónica traumática; así como, el envejecimiento. Por ello, la carga de enredos neurofibrilares como factor causal de EA sigue siendo controvertido <sup>[4]</sup>.

## 5. ASPECTOS CLÍNICOS Y BIOQUÍMICOS DE LA DIABETES *MELLITUS* TIPO 2

La diabetes mellitus es un síndrome caracterizado por la alteración del metabolismo de los hidratos de carbono, los lípidos y las proteínas; por defectos en la señal de la insulina. De esta manera, se puede distinguir entre diabetes *mellitus* tipo I, también conocida como insulino dependiente, y diabetes *mellitus* tipo II (DM2), conocida como adquirida o no insulino dependiente. La primera se caracteriza por la ausencia de niveles apreciables de hormona en el suero, lo que exige su administración exógena para regular el metabolismo del organismo. Está causada por fallos genéticos o enfermedades autoinmunes que impiden el correcto funcionamiento del páncreas como tejido endocrino <sup>[11]</sup>. La segunda es bastante más compleja, ya que contempla tanto la presencia como la ausencia de hormona en suero. Sin embargo, la mayor parte de los casos de DM2 presentan considerables cantidades de insulina en suero y se caracterizan por una disminución de la sensibilidad de los tejidos a las acciones metabólicas de esta hormona <sup>[12]</sup>.

En esta revisión bibliográfica, se discutirá el papel de la DM2 en el desarrollo de la Enfermedad de Alzheimer; por ello, este apartado se centrará en matizar los aspectos más interesantes de este tipo de diabetes.

### 5.1 EPIDEMIOLOGIA

La diabetes *mellitus* es un problema de salud global; que afecta a 387 millones de personas en el mundo, y que amenaza con alcanzar los niveles de pandemia en 2030 <sup>[13]</sup>. Constituye una de las principales causas de mortalidad y morbilidad en la sociedad occidental <sup>[14]</sup>. La prevalencia de la diabetes *mellitus* tipo II es mucho mayor que la de tipo I, representando alrededor del 90% de todos los casos de diabetes *mellitus* <sup>[13]</sup>. En la mayoría de los pacientes se manifiesta después de los 30 años, sobre todo, entre los 50 y los 60 años de edad <sup>[11]</sup>. Sin embargo, en la última década se ha descrito un aumento progresivo del número de pacientes, incluyendo menores de 20 años, con DM2. Parece que esta tendencia obedece principalmente a la creciente prevalencia de la obesidad (**Figura 3**), el factor de riesgo más importante para la DM2, tanto en niños como en adultos <sup>[13]</sup>.

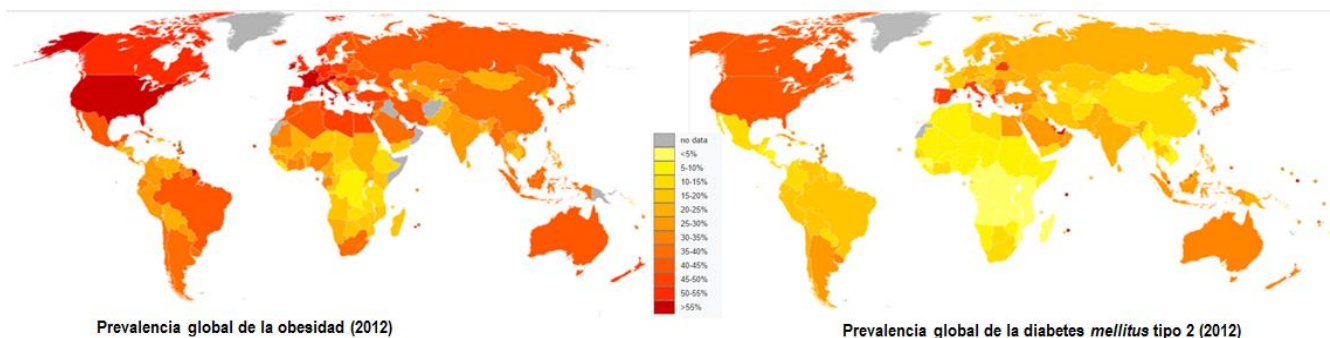


Figura 3. Distribución de la obesidad y diabetes *mellitus* tipo 2 en el mundo. Como se objetiva en la figura, países con una mayor tasa de obesidad, también se caracterizan por una prevalencia mayor de diabetes *mellitus* tipo 2 <sup>[15]</sup>.

Aunque se estima que aproximadamente el 90% de los casos de DM2 es atribuible a la obesidad <sup>[13]</sup>, se ha objetivado este tipo de diabetes en el contexto de otros cuadros clínicos adquiridos, tales como; el síndrome de Cushing, la acromegalia, el síndrome de ovario poliquístico o el embarazo <sup>[11]</sup>.

## 5.2 ACTIVACIÓN DEL RECEPTOR DE INSULINA Y EFECTO SOBRE EL METABOLISMO

### 5.2.1 Receptor de insulina

El receptor de insulina (IR) es una glicoproteína transmembrana compleja consistente en 4 subunidades: dos subunidades  $\alpha$  en el lado extracelular que reconocen y se unen a la hormona, y dos subunidades  $\beta$  transmembrana que poseen en su dominio intracelular actividad tirosina quinasa.

Cuando la insulina se une a la porción N-terminal de la subunidad  $\alpha$  se estimula la actividad quinasa de las subunidades  $\beta$ , que provocan la fosforilación en residuos de tirosina de la proteína sustrato 1 o 2 del receptor de la insulina (IRS-1/2). A partir de esta última, se inician distintas vías de señalización entre las que destacaremos dos: 1) activación de la vía PI3K, involucrada en la regulación del metabolismo de los hidratos de carbono, los lípidos y las proteínas; así como en la supervivencia y proliferación celular, y 2) activación de la vía MAPK, responsable de la regulación de la expresión de genes implicados en el crecimiento y la proliferación celular (**Figura 4**) <sup>[11]</sup>.

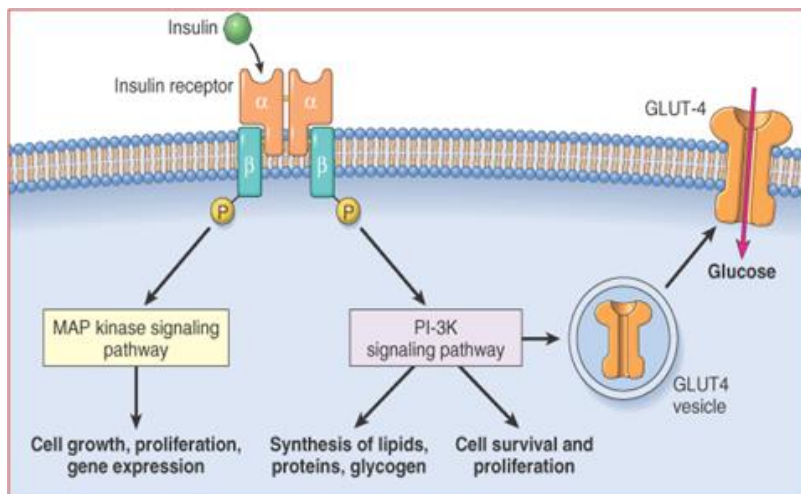


Figura 4. Esquema del receptor de insulina y de las principales rutas de señalización intracelulares <sup>[11]</sup>.

Uno de los procesos canónicos de inhibición de la señalización intracelular de la insulina es la fosforilación en residuos de serina (pSer) o treonina (pThr) de IRS-1/2. Esta fosforilación provoca que: a) las proteínas citosólicas encargadas de transmitir la señal hormonal por las distintas vías de señalización se separen de IRS1/2; y b) la parte intracelular de la subunidad  $\beta$  de IR sea incapaz de fosforilar en residuos de tirosina a IRS 1/2. Por lo tanto, un equilibrio intrincado entre la fosforilación de IRS en serina/Treonina o residuos de tirosina (IRS-1pSer/Thr vs IRS-1pTyr) determina la magnitud de las acciones de insulina <sup>[11]</sup>.

### 5.2.2 Efecto de la insulina sobre el metabolismo de los hidratos de carbono

Tras una ingesta de hidratos de carbono aumenta la glucemia, que induce la secreción de insulina por las células  $\beta$  pancreáticas. La insulina promueve la captación, el almacenamiento y el aprovechamiento de la glucosa por prácticamente todos los tejidos del organismo; principalmente por el músculo, el tejido adiposo y el hígado. Tras satisfacer las necesidades energéticas de las células mediante la glucólisis, cada tejido procesará la glucosa excedente de distintas maneras. En el músculo, la glucosa se deposita como glucógeno que será aprovechado para fines energéticos en momentos de demanda. En el hígado, la mayor parte de la glucosa se deposita en forma de glucógeno hepático. Una vez que la capacidad de almacenaje máxima se alcanza, la insulina favorece la conversión del exceso de glucosa en ácidos grasos libres (AGL) y su posterior esterificación en triglicéridos (TG). Además, la insulina inhibe la gluconeogénesis, entre otros procesos. En el tejido adiposo, la glucosa se emplea para la síntesis de TG <sup>[11]</sup>.

Posteriormente, tras el descenso de la glucemia, la secreción de insulina disminuye y bajo otras señales hormonales el glucógeno hepático se transforma de nuevo en glucosa, que se libera a la sangre para evitar que la glucemia descienda demasiado [11].

### 5.2.3 Efecto de la insulina sobre el metabolismo de los lípidos

La grasa de la dieta, mayoritariamente TG, se empaqueta en el enterocito en quilomicrones (QM), que son secretados al torrente linfático desde donde alcanzan el torrente sanguíneo. En los capilares de tejidos extrahepáticos, principalmente de músculo y tejido adiposo, la lipoproteína lipasa hidroliza los TGs de los QMs liberando AGL que son captados por las células de los distintos tejidos. En el músculo, los ácidos grasos se emplean como fuente de energía alternativa a los carbohidratos a través de la  $\beta$ -oxidación mitocondrial. En el tejido adiposo ejerce distintas funciones: 1) aumenta la actividad de la lipoproteína lipasa de los capilares que rodean el tejido adiposo, por lo que una mayor cantidad de AGL procedentes de los QMs y las VLDL (ver más abajo) serán captados y utilizados para sintetizar TG; 2) inhibe la acción de la *lipasa sensible a hormonas*, responsable de la hidrólisis de los TGs ya depositados en las células adiposas; y 3) fomenta el transporte de glucosa a través de la membrana celular, siendo empleada en la síntesis de grandes cantidades de  $\alpha$ -glicerol fosfato, quien suministra el glicerol que se une a los ácidos grasos para formar triglicéridos, forma que adoptan los depósitos de grasa en el tejido adiposo. Tras ser procesados por la lipoproteína lipasa y la acción de otros enzimas, los QMs se transforman en remanentes de quilomicrón que son captados principalmente por el hígado. Estos TGs de la dieta, junto con los TGs sintetizados a partir de la glucosa (ver más arriba), se pueden almacenar en el citoplasma del hepatocito en forma de gotas lipídicas o se pueden empaquetar en lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL) que son secretadas al torrente sanguíneo y que suministrarán estos TGs a tejidos periféricos [11].



#### **5.2.4 Efecto de la insulina sobre el metabolismo de las proteínas**

La insulina facilita la síntesis de proteínas y disminuye su degradación <sup>[11]</sup>.

En definitiva, la insulina favorece el transporte de glucosa y su utilización por prácticamente todos los tejidos del organismo, reduciendo el empleo de la grasa como combustible y favoreciendo su almacenaje en distintos tejidos como el adiposo y el hígado.

### **5.3 DIABETES *MELLITUS* TIPO II: RESISTENCIA A LOS EFECTOS METABÓLICOS DE LA INSULINA**

El desarrollo de DM2 suele ser un proceso en el que progresivamente se desarrolla una menor sensibilidad de los tejidos efectores a la acción de la insulina y una alteración del metabolismo de la glucosa. La reducción de la sensibilidad, altera la utilización y el almacenamiento de los hidratos de carbono, eleva la glucemia e induce una respuesta compensatoria en las células  $\beta$  pancreáticas; que aumentan la secreción de insulina.

En función de la respuesta del organismo a la insulina y de la glucemia asociada podemos distinguir tres estados distintos: *i*) un estado de resistencia a la insulina, caracterizado por normoglucesmia postprandrial e hiperinsulinemia; *ii*) intolerancia a la glucosa, con hiperglucesmia postprandrial leve o moderada y una hiperinsulinemia igual o menor que el estado anterior; e *iii*) DM2, con hiperglucesmia crónica moderada o grave y con niveles variables de insulina dependiendo del paciente <sup>[12]</sup>. En este trabajo hablaremos de un estado prediabético o resistente a la insulina y de DM2, para hacer más sencilla su comprensión.

El desarrollo de la resistencia a la insulina y la alteración del metabolismo de la glucosa suelen ser procesos graduales, que frecuentemente vienen precedidos por una ganancia ponderal de masa corporal y una hiperplasia del tejido adiposo que conduce a un estado de obesidad <sup>[11]</sup>.

La obesidad determina una elevación sostenida de los niveles plasmáticos de AGL, no sólo tras la ingesta alimentaria sino también en estado basal <sup>[3]</sup>. Esto se debe a la incapacidad de la insulina de inhibir la acción de la lipasa sensible a hormonas <sup>[16]</sup> y

al aumento de la masa adiposa. Además, el aumento de la masa adiposa suele ir acompañado de una alteración de las adipocinas secretadas por el tejido adiposo, que adquieren un perfil proinflamatorio y proinsulinoresistente <sup>[12]</sup>.

Concentraciones aumentadas de AGL en el plasma, promueven su captación celular; así como su  $\beta$ -oxidación mitocondrial, convirtiéndose en el sustrato energético principal de la mayoría de los tejidos orgánicos a excepción del encéfalo. La utilización preferente de los lípidos a expensas de la glucosa, implica una absorción disminuida de ésta por los tejidos efectores, y consecuentemente un incremento de la glucemia. Además, en caso de que el flujo de AGL supere la capacidad oxidativa de los tejidos receptores puede provocar la acumulación de lípidos en dichos tejidos. La acumulación de lípidos en los tejidos se ha asociado frecuentemente con el desarrollo de resistencia a la insulina <sup>[3]</sup>. Esta situación se ve agravada por la acción de las adipocinas proinflamatorias secretadas por el tejido adiposo, que exacerban la resistencia a la acción de la insulina de los distintos tejidos <sup>[12]</sup>.

En fases prediabéticas, esta capacidad disminuida del organismo para aclarar la glucosa sérica, induce una hiperinsulinemia compensatoria en un intento por mantener niveles normales de glucosa en sangre. Si esta situación persiste en el tiempo, las células  $\beta$  pancreáticas pueden llegar a colapsarse, siendo incapaces de producir insulina suficiente para compensar los niveles de hiperglucemia presentes. De esta forma, se establecería un estado diabético en el que la insulina será incapaz de inhibir la gluconeogénesis hepática, aumentándose aún más los niveles de glucosa en la sangre <sup>[16]</sup>.

Los procesos moleculares que acontecen en los distintos tejidos y que desembocan en un estado de resistencia a la insulina, primero en cada tejido y luego a nivel sistémico son similares:

- El almacenamiento de grasa dentro y alrededor de los distintos tejidos - hígado, músculo, tejido adiposo y páncreas-, hecho que no acontece en condiciones normales, implica un aumento en la concentración de distintos intermediarios del metabolismo lipídico capaces de interferir en la señalización intracelular de la insulina -diglicéridos y ceramidas, entre otros- <sup>[12]</sup>.

- Un incremento en la  $\beta$ -oxidación mitocondrial produce un aumento en las especies reactivas de oxígeno y especies lipídicas reactivas que causan daño oxidativo y disfunción celular en éstos órganos, alterando el metabolismo normal de la glucosa en ellos y favoreciendo la resistencia a la insulina. En las células  $\beta$  pancreáticas, estos tóxicos aceleran su colapso y apoptosis <sup>[3]</sup>.

- La obesidad y la DM2 están asociadas a la sobreproducción de citoquinas inflamatorias; entre las cuales se encuentran el factor de necrosis tumoral  $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ) y la interleucina 6 (IL-6) <sup>[17]</sup>. La expresión de estas citoquinas proinflamatorias se ve favorecida tanto por los intermediarios lipídicos y las especies reactivas antes mencionados <sup>[12]</sup>. Las señales inflamatorias mediadas por estas citoquinas, determinan la activación de la quinasa c-Jun N-terminal (JNK) en aquellos tejidos sensibles a la insulina. La activación de esta quinasa juega un papel dominante en la fosforilación inhibitoria en residuos de serina y treonina de IRS1/2; y la subsiguiente inhibición de la señalización de la insulina a través de su receptor <sup>[3]</sup>.

#### **5.4 CONSECUENCIAS Y MANIFESTACIONES**

La DM2 se caracteriza por una hiperglucemia acompañada de grados variables de deficiencia y/o resistencia a la insulina. La mayoría de los pacientes son asintomáticos, objetivándose niveles elevados de glucosa en una analítica de rutina, la cual determinará la petición de pruebas complementarias que llevarán al diagnóstico definitivo de DM2 <sup>[18]</sup>.

El screening para la DM2 en adultos con factores de riesgo - embarazo, edad avanzada (mayores de 45 años), obesidad, dislipemia o hipertensión, entre otros- está en relación con una menor proporción de casos sintomáticos <sup>[19]</sup>.

La deficiencia de insulina determina una entrada disminuida de glucosa en el músculo y en el tejido adiposo; así como, la inhibición de la regulación negativa de la gluconeogénesis hepática. Las consecuencias clínicas de estas alteraciones son la hiperglucemia y la glucosuria. Esta última determina una diuresis osmótica, poliuria y polidipsia para mantener la hidratación. Por otro lado, se ha descrito que el déficit de insulina promueve la lipólisis de la grasa almacenada y la liberación de ácidos grasos que son captados por los hepatocitos, transformándose en cuerpos cetónicos;

dando lugar a hipercetonemia -responsable de la acidosis metabólica- y cetonuria. La astenia y la pérdida injustificada de peso, son manifestaciones clínicas de la glucosuria y del aumento del catabolismo proteico. La polifagia es otro dato característico, relacionado con la disminución de la actividad del centro de la saciedad <sup>[20]</sup>.

Las complicaciones agudas más severas en el paciente diabético son la cetoacidosis, el coma hiperosmolar y la hipoglucemia. En la diabetes de larga evolución no controlada, es frecuente el desarrollo de complicaciones microangiopáticas -en retina, glomérulos renales y SNP-, y manifestaciones macroangiopáticas en forma de aterosclerosis de vasos periféricos, coronarios y del SNC <sup>[20]</sup>.

### **5.5 DIABETES MELLITUS TIPO 2 COMO FACTOR PREDISPONENTE PARA EL DESARROLLO DE LA ENFERMEDAD DE ALZHEIMER**

Se ha observado una fuerte asociación epidemiológica entre la DM2 y la EA que sugiere la existencia de un vínculo fisiopatológico entre ambas.

Estudios demuestran que una hiperinsulinemia aguda tiene efectos beneficiosos sobre la cognición; mientras que, niveles persistentemente altos de insulina circulante pueden ejercer una influencia negativa sobre la memoria y otras funciones cognitivas, incluyendo el desarrollo o empeoramiento de enfermedades neurodegenerativas como el Alzheimer <sup>[16]</sup>.

Ya se ha comentado que durante el desarrollo de la DM2, en el estado de resistencia a la insulina, se da normoglucemia postprandial e hiperinsulinemia <sup>[11]</sup>. Se ha descrito que una hiperinsulinemia periférica prolongada puede elevar los niveles de insulina en el cerebro y en el LCR <sup>[21]</sup>. Concentraciones elevadas de insulina en el cerebro, pueden aumentar los depósitos de A $\beta$  a través de la competencia de esta hormona con el A $\beta$  para ser el sustrato de la enzima degradadora de insulina (IDE), principal mecanismo de degradación de ambos péptidos. Dado que la afinidad de IDE por la insulina es mucho mayor que por A $\beta$ , la hiperinsulinemia cerebral puede privar a éste último del mecanismo encargado de su eliminación, disminuyendo su aclaramiento y favoreciendo su acumulación en el cerebro. De esta manera, se favorece la formación

de placas seniles, así como, de A $\beta$ O (Figura 2) y los efectos neurotóxicos de estos últimos [21].

La insulina sintetizada en las células pancreáticas  $\beta$ , llega al cerebro a través de receptores localizados en la barrera hematoencefálica (BHE). Estos receptores se localizan principalmente a nivel del hipocampo, de la corteza entorrinal y en las áreas frontales; zonas involucradas en la consolidación de la memoria y del aprendizaje [21]. Concentraciones elevadas de insulina en la sangre, pueden llegar a disminuir el número de estos transportadores en la BHE como parte de un proceso de desensibilización. De este modo, se produce un deterioro en el proceso de absorción de insulina y una disminución de su concentración en el SNC trascurrido un tiempo [22].

Históricamente, se ha considerado que la insulina ejerce su influencia fundamentalmente en los tejidos periféricos. Sin embargo, estudios recientes afirman que la insulina presenta una acción neurotrófica en el cerebro y que concentraciones disminuidas de insulina en éste, se relacionan con un incremento en la formación y acumulación de A $\beta$  [7].

De esta forma, niveles elevados de insulina en sangre podrían potenciar la formación de placas A $\beta$  y A $\beta$ O de formas distintas. En un primer momento, implicaría el aumento de la concentración de insulina en el cerebro compitiendo con A $\beta$  por ser sustrato de IDE y; con la cronificación de la hiperinsulinemia, el descenso en los niveles cerebrales de insulina también supondría la acumulación de A $\beta$ .

Niveles disminuidos de insulina en el cerebro se han asociado con una hiperfosforilación de Tau. La insulina regula el nivel de fosforilación de Tau a través de dos procesos distintos: a) la regulación negativa, por el eje IRS/PI3K/Akt, de la glucógeno sintasa quinasa 3 $\beta$  (GSK3b) [3], una de las principales quinasas que fosforilan a esta proteína; y b) la regulación positiva, a través de IRS-2, de la expresión de la proteína fosfatasa 2A (PP2A), principal enzima que lleva a cabo la desfosforilación de Tau. Por lo tanto, ante un déficit de insulina en el cerebro, esta regulación no se lleva a cabo y aumenta la fosforilación de Tau, que alcanza un estado de hiperfosforilación. En este estado se produce la alteración estructural de los

microtúbulos axonales; es decir, se perturba la actividad sináptica derivando en muerte neuronal y en deterioro cognitivo <sup>[3]</sup>.

La enzima GSK3b, además de llevar a cabo la fosforilación de la proteína Tau; desempeña un papel sumamente importante en la síntesis de A $\beta$ . Participa en la transcripción de la secretasa  $\beta$ , responsable de la proteólisis de APP y de la síntesis de A $\beta$  (**Figura 1**). Por tanto, ante un déficit de insulina, ésta no puede llevar a cabo la regulación negativa de APP, por lo que aumenta la síntesis de A $\beta$ , la producción de placas seniles y de A $\beta$ Os <sup>[22]</sup>.

## 6. DIABETES *MELLITUS* TIPO 3

Se ha descrito cómo el estado de hiperinsulinemia periférica que acontece en la DM2, puede derivar en una hiperinsulinemia cerebral responsable de una menor sensibilidad del SNC a las acciones metabólicas de esta hormona y que está involucrada en la regulación de las características neuropatológicas de EA. Sin embargo, esta enfermedad neurodegenerativa no siempre se desarrolla en pacientes diabéticos.

Durante los últimos años, numerosos estudios se han centrado en intentar interrelacionar las anomalías que ocurren en EA bajo un mismo mecanismo subyacente. Recientemente, se ha sugerido una alteración de la vía de señalización de la insulina como factor cardinal que rige esta patología neurodegenerativa, incluso en pacientes no diabéticos. Esta hipótesis apoya la comprensión de EA como un trastorno neuroendocrino; emergiendo el concepto de “Diabetes *mellitus* tipo 3”. En la actualidad esta propuesta sigue suscitando mucha controversia en el mundo científico. Sin embargo, se ha considerado oportuno en el marco de esta revisión bibliográfica, analizar los aspectos bioquímicos que sustentan esta conjetura.

### 6.1 PAPEL DE LOS A $\beta$ Os COMO RESPONSABLES DE LA RESISTENCIA A LA INSULINA EN EL CEREBRO.

Los A $\beta$ Os expresan cierta especificidad por las neuronas localizadas a nivel del hipocampo. Su unión a las neuronas localizadas en la corteza cerebral es menos relevante; así como, a las presentes a nivel del cerebelo. Esta especificidad viene determinada por las proteínas de superficie celular que pueden actuar como receptores de estos oligómeros. Por lo tanto, estos receptores tan sólo se expresan en ciertas neuronas y su unión a la sinaptotoxina desencadena una respuesta perjudicial en estas células <sup>[8]</sup>.

Por ello, en esta revisión nos centraremos en la interacción de los A $\beta$ Os con algunos de estos receptores (**Figura 5**), ya que su papel tóxico en EA parece estar íntimamente relacionado con la alteración de la vía de señalización de la insulina en el SNC actuando sobre tres de ellos: 1) Receptor de la insulina (IR); 2) Receptor de

N-metil-D-aspartato (NMDAR) y 3) Receptor del factor de necrosis tumoral alfa (TNF $\alpha$ R)

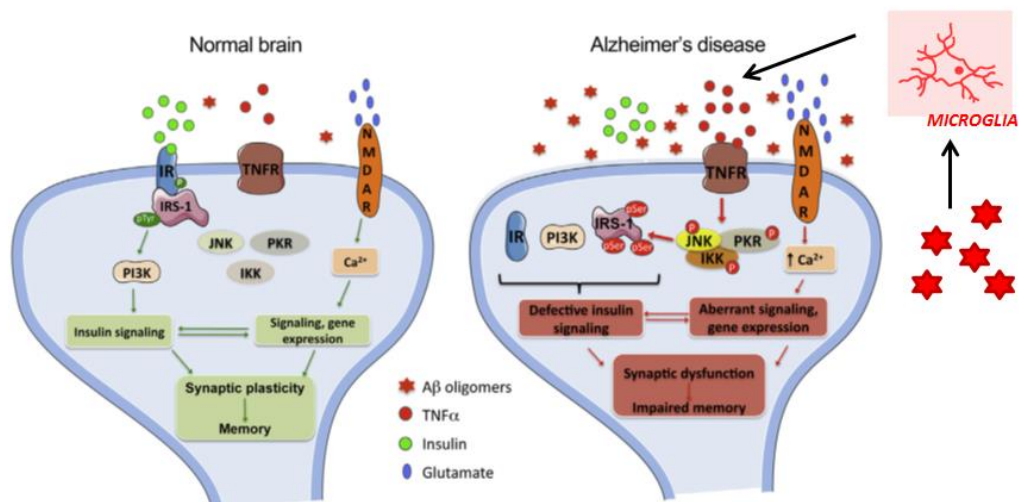


Figura 5. Alteración mediada por A $\beta$ O de la vía de señalización de la insulina neuronal en la Enfermedad de Alzheimer [23].

### 1) Impacto de los A $\beta$ O sobre el IR

El hipocampo es una región fundamentalmente involucrada en la adquisición, consolidación y recolección de nuevos recuerdos que presenta niveles particularmente altos de IR. Numerosos estudios demuestran la implicación de los A $\beta$ O, en la eliminación de los IR de la membrana plasmática de neuronas del hipocampo. Los A $\beta$ O promueven la internalización y la redistribución de estos receptores [23], bloqueándose la señalización de la insulina disminuyendo su acción neuroprotectora en el cerebro. Este hecho guarda una estrecha relación con la desregulación de la proteína TAU y el avance de la enfermedad.

### 2) Impacto de los A $\beta$ O sobre NMDAR

El NMDAR, es un receptor ionotrópico de aspartato. Su activación posibilita la apertura de un canal iónico no selectivo, el cual permite la entrada de sodio y de calcio; así como, la salida de potasio. La entrada de calcio determina la expresión de genes implicados en la plasticidad sináptica y en la memoria. Concentraciones aumentadas de A $\beta$ O provocan una activación aberrante del NMDAR y una



afluencia excesiva de calcio. Esta activación exagerada del receptor, podría derivar en una sobreestimulación de la actividad tirosina fosfatasa sobre el IRS-1, atenuando en última instancia, la transducción de la señal de la insulina <sup>[23]</sup>.

### 3) Impacto de los A $\beta$ O $s$ sobre TNF $\alpha$ R

En el cerebro, las células de la microglía secretan citoquinas pro-inflamatorias, tales como interleucina 1 (IL-1), IL-6 y TNF- $\alpha$ , en respuesta de un traumatismo, una infección o un acúmulo anormal de A $\beta$ O $s$  <sup>[7]</sup>. En EA, estas células detectan a través del receptor microglial intracelular NLRP3, concentraciones aumentadas de A $\beta$ O $s$ , desencadenando una respuesta inflamatoria involucrada en la patogénesis de esta enfermedad <sup>[24]</sup>. Estudios recientes han demostrado similitudes entre los mecanismos inflamatorios desencadenados por los A $\beta$ O $s$ ; y los implicados en la resistencia insulínica periférica en la DM2 <sup>[7]</sup>.

La síntesis y liberación de TNF $\alpha$  por las células de la microglía, determina la estimulación del receptor neuronal de este mediador inflamatorio (TNF $\alpha$ R) al unirse a la citoquina, e induce la activación aberrante de quinasas intracelulares que regulan la respuesta celular a señales proinflamatorias. Entre estas quinasas destacan la quinasa JNK, la I $\kappa$ B quinasa (IKK) y la proteína quinasa R (PKR), aunque es la activación del eje TNF $\alpha$ R-JNK el que implica una mayor alteración en la vía de señalización de la insulina. Se ha descrito como los A $\beta$ O $s$  provocan esta fosforilación inhibitoria en residuos de serina de IRS-1, mediante la activación de la cascada TNF $\alpha$ R-JNK <sup>[7]</sup>.

La reciente demostración de la participación de IKK y PKR en la inhibición de IRS-1 en EA, proporciona evidencias adicionales de un paralelismo entre la inflamación asociada a la señalización de insulina cerebral defectuosa en esta enfermedad y la resistencia a la insulina en los tejidos periféricos inducida por la inflamación crónica en la DM2 <sup>[23]</sup>.

La activación aberrante en las neuronas de estas quinasas mediadoras de la respuesta inflamatoria, deriva en una señalización defectuosa de la insulina, en una pérdida de la función neuroprotectora de la hormona y en una reducción del nivel energético de la célula. Estos hechos ocurren al bloquearse 1) la activación de la vía PI3K, involucrada en el mantenimiento de la plasticidad sináptica y la consolidación de la

memoria; y 2) la activación de la vía MAPK, responsable de la expresión de varios genes implicados en el crecimiento neuronal, las sinapsis, el mantenimiento y la reparación celular <sup>[16]</sup>.

Estas neuronas deficientes en energía resultan más vulnerables a los radicales libres, lo que podría promover alteraciones estructurales y funcionales en las mitocondrias. Como consecuencia de la disfunción mitocondrial y de su mermada capacidad antioxidante intracelular, se producen niveles de ROS anormalmente elevados que resultan en una condición de estrés oxidativo. Se ha descrito como una de las principales causas de desarrollo de EA es el estrés oxidativo que se genera por las alteraciones mitocondriales. Estas alteraciones son propias de la edad pero se ven magnificadas en condiciones de resistencia a la insulina; que hace que esta enfermedad se desarrolle y avance con más fuerza. El daño oxidativo de las proteínas involucradas en la glucólisis, el Ciclo de Krebs y la síntesis de ATP que se produce en una situación de estrés oxidativo; junto con una alteración de la señalización intracelular de insulina conlleva una reducción de la tasa metabólica cerebral de glucosa, que se define como una resistencia a la insulina en el cerebro <sup>[16]</sup>. Es por esta razón que en algunos círculos se ha empezado a denominar al Alzheimer como Diabetes *mellitus* tipo 3.

## **7. PERSPECTIVAS FUTURAS EN EL TRATAMIENTO DEL ALZHEIMER A TRAVÉS DE LA DIABETES MELLITUS II**

### **7.1 ANTIDIABÉTICOS COMO TRATAMIENTO FUTURO DE EA**

Como hemos comentado en el apartado anterior parece existir una fuerte correlación entre la resistencia a la insulina en el cerebro -similar a la que acontece en los tejidos periféricos en la DM2- y el desarrollo del Alzheimer. Considerando esta premisa, sería razonable sopesar el potencial terapéutico de los antidiabéticos, como tratamiento futuro de esta enfermedad neurodegenerativa.

#### **7.1.1 Insulina intranasal**

Dada la resistencia a la insulina descrita en el cerebro de pacientes con Alzheimer, resulta sensato considerar la administración exógena de insulina como medio para contrarrestar las repercusiones neurotóxicas derivadas de la activación deficitaria de la vía insulínica en el hipocampo de estos pacientes.

La administración de insulina intravenosa ha demostrado mejorar la consolidación de la memoria en pacientes con deterioro cognitivo leve (MCI) y EA <sup>[25]</sup>. Sin embargo, sería necesario administrar altas dosis sistémicas para lograr concentraciones de insulina funcionalmente eficaces en el cerebro, provocando importantes efectos secundarios periféricos como hipoglucemia, cambios en el balance iónico plasmático; así como, inducción y/o exacerbación de la resistencia insulínica en los tejidos periféricos <sup>[26]</sup>. Por ello, esta vía de administración no es viable en el contexto clínico de EA.

Por el contrario, la administración intranasal de insulina constituye un enfoque prometedor para aumentar selectivamente los niveles de insulina cerebral, evitando efectos secundarios periféricos <sup>[27]</sup>. El fármaco administrado vía intranasal es capaz de atravesar la BHE y proporcionar un suministro de insulina tanto rápido, a través de los canales perivascuales del olfato y del trigémino; como lento, a través de los axones del nervio olfatorio que se extienden a través de la placa cribiforme hasta el bulbo olfatorio <sup>[28]</sup>.

Ensayos clínicos en adultos cognitivamente sanos, apoyan la importancia de la insulina en el correcto funcionamiento del cerebro, incrementando el interés por el

uso de insulina intranasal en adultos cognitivamente impedidos. Entre los estudios piloto realizados en pacientes con MCI y EA destaca un ensayo doble ciego aleatorizado de 104 pacientes, que recibieron placebo, dosis bajas (20 Unidades internacionales (UI)) o dosis altas (40 UI) de insulina intranasal durante 4 meses. Los participantes que recibieron cualquiera de las dos dosis de insulina demostraron una mejora significativa en la memoria. Siendo los beneficios de la insulina intranasal evidentes no sólo al final del tratamiento; sino también, 2 meses después de su cese; resultados que sugieren efectos duraderos de la insulina intranasal sobre el SNC. En el grupo placebo se observó una menor absorción de glucosa radioactiva en múltiples regiones cerebrales; indicativo de una disfunción metabólica cerebral coherente con cambios progresivos hacia EA. Curiosamente, no se observaron diferencias significativas en los niveles de A $\beta$  en el LCR entre los tres grupos participantes <sup>[28]</sup>.

Individuos con alelo negativo para ApoE  $\epsilon$ 4, tratados con insulina intranasal (20UI), mostraban una mejoría cognitiva mayor que los del grupo salino y los participantes con alelo positivo para este gen. Sin embargo, recientemente, se ha demostrado una mejora significativa en la memoria visual y visoespacial en pacientes con MCI y EA con alelo positivo para ApoE  $\epsilon$ 4 tratados con dosis altas de insulina (40UI). A su vez, la insulina intranasal mejoró la resistencia a la insulina periférica en pacientes con alelo positivo para ApoE  $\epsilon$ 4, mientras que aquellos con alelo negativo experimentaron un aumento de la resistencia insulínica. Estos hallazgos sugieren que la efectividad de la administración intranasal de insulina en el tratamiento de EA depende del genotipo de los pacientes <sup>[26]</sup>.

Se necesitan más estudios para determinar el potencial terapéutico total de la terapia con insulina intranasal para el tratamiento de EA. Además, el empleo de insulina intranasal como tratamiento de EA puede resultar controvertido. Una hiperinsulinemia crónica en el cerebro podría promover la resistencia insulínica y favorecer el progreso de esta enfermedad neurodegenerativa.

Es posible que los resultados obtenidos en ensayos a largo plazo difieran de aquellos objetivados en los estudios piloto publicados. Sin embargo, dados los prometedores resultados de la insulina intranasal en estos últimos, los estudios a largo plazo estarían justificados <sup>[28]</sup>.

### 7.1.2 Incretinas

Las incretinas son una serie de hormonas que se producen en el intestino en respuesta a la ingesta de alimentos. El péptido similar al glucagón tipo 1 (GLP-1) y el polipéptido insulínotropico-dependiente de glucosa (GIP), son las dos incretinas más conocidas.

Recientemente, se ha valorado la restauración de la vía de señalización de la insulina en el cerebro de pacientes con Alzheimer mediante el empleo de hormonas metabólicas similares a la insulina como es el caso de estos péptidos incretínicos.

La hormona GLP-1 es un polipéptido incretínico constituido por 30 aminoácidos, secretado por las células L de la mucosa intestinal al torrente sanguíneo tras la ingesta de comida. Regula la homeostasis de la glucemia promoviendo la mayor secreción de insulina pancreática <sup>[29]</sup>, la menor secreción de glucagón, el retraso del vaciamiento gástrico, el aumento de la sensación de saciedad y el aumento de la sensibilidad a la insulina en los tejidos periféricos <sup>[28]</sup>. Es inactivado por la enzima dipeptidil peptidasa IV (DPP IV) rápidamente, de tal manera que la semivida circulante de esta hormona es media-corta (3-5 minutos) <sup>[27]</sup>.

Se ha descrito que pacientes con DM2 presentan niveles reducidos de esta hormona incretínica y que los análogos de GLP-1 constituyen una importante estrategia terapéutica en el tratamiento actual de esta enfermedad metabólica <sup>[30]</sup>. Estos análogos son sustancias que reproducen la acción del GLP-1 endógeno, pero que poseen una vida media-larga (13 horas aproximadamente) al ser resistentes a la acción de la DPP IV. Esto supone una ventaja con respecto al GLP-1 endógeno, puesto que la duración de estos efectos sobre el organismo es mayor <sup>[27]</sup>.

Estudios recientes afirman que los análogos del GLP-1 además de controlar metabólicamente a pacientes diabéticos, también aportan efectos beneficiosos al SNC, al proporcionar propiedades neuroprotectoras.

El receptor del GLP-1 (GLP-1R) está ampliamente distribuido por el organismo, tanto a nivel periférico en páncreas, corazón, riñón, pulmón, tracto gastrointestinal y endotelio vascular; como en el cerebro y en la médula <sup>[29]</sup>. Hamilton y colaboradores han demostrado la expresión específica de estos receptores en células piramidales del neocórtex y de la región CA1 del hipocampo, células granulares de la región CA3 del

hipocampo y células de Purkinje del cerebelo. La expresión de GLP-1R en el hipocampo sugiere la implicación de esta hormona en la consolidación de la memoria y del aprendizaje. Se ha descrito, además, una mayor concentración de estos receptores en la zona dendrítica de las neuronas, lo que sugiere un papel de los análogos del GLP-1 en los procesos de plasticidad sináptica <sup>[29]</sup>.

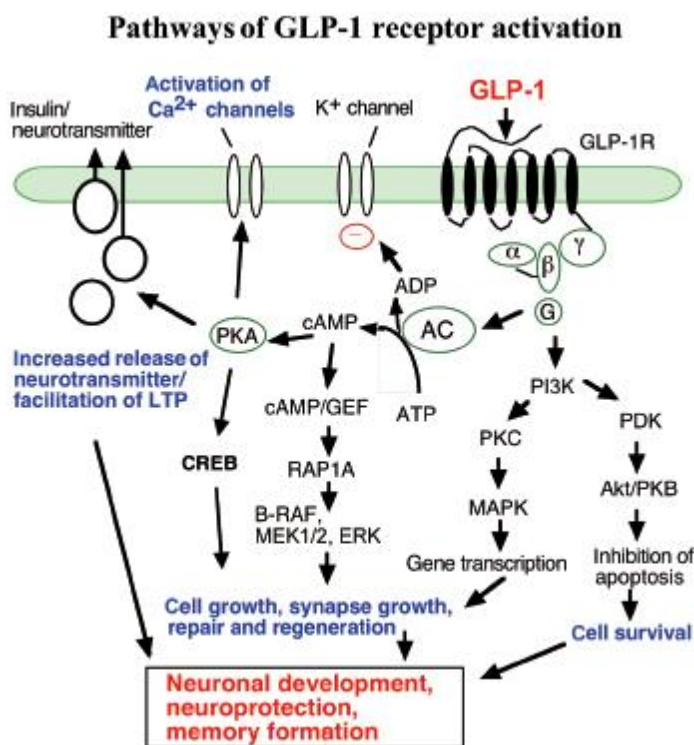


Figura 6. Activación de los receptores de GLP-1 <sup>[29]</sup>.

En las neuronas, la unión del GLP-1 a su receptor -acoplado a la proteína G- estimula la activación de la adenilciclase (AC) e incrementa la concentración de AMPc intracelular. Por otra parte, modula las cascadas de señalización de PKA, PI3K y MAPK; involucradas en la expresión de genes implicados en el crecimiento y diferenciación neuronal, en los procesos de mantenimiento y reparación; así como, en las sinapsis <sup>[29]</sup> (Figura 6).

Los análogos del GLP-1 se administran vía subcutánea y difieren entre sí, en cuanto a la dosis y posología según su vida media y similitud con el GLP-1 endógeno <sup>[29]</sup>. Los efectos neuroprotectores de tres análogos del GLP-1 - *exendin-4*, *liraglutida* y *lixisenatida*; así como, su capacidad para atravesar la BHE, se han puesto de

manifiesto en estudios experimentales con roedores. Se ha descrito que reducen los niveles de distintos marcadores neuropatológicos del Alzheimer: la hiperfosforilación de Tau, la carga de placas amiloides y la síntesis de A $\beta$ Os. De esta manera disminuyen la activación de las células de la microglía y la activación aberrante de la vía de la insulina y mejoran la plasticidad sináptica y la consolidación de la memoria <sup>[25]</sup>.

Los análogos del GLP-1 se toleran considerablemente bien; sólo ocasionan efectos adversos mínimos como náuseas, vómitos y diarrea iniciales, que desaparecen después de varias semanas de tratamiento. Pueden administrarse con seguridad a dosis relativamente altas, incluso en pacientes no diabéticos, puesto que no afectan directamente los niveles de glucosa en sangre periférica <sup>[30]</sup>.

En definitiva, los análogos del GLP-1 constituyen una oportunidad terapéutica en la DM2 desde el punto de vista neuroprotector, al considerarse esta enfermedad metabólica como un factor de riesgo independiente para el deterioro cognitivo y la demencia. Del mismo modo, los análogos del GLP-1 suponen un tratamiento prometedor en la enfermedad de Alzheimer. Actualmente se están llevando a cabo tres ensayos clínicos en humanos, cuyos resultados aún están pendientes de ser publicados durante la redacción de esta revisión. Dos ensayos clínicos determinan la eficacia de la *liraglutida*. El primero evalúa el depósito de amiloide cerebral, la captación de glucosa y la función cognitiva en pacientes con EA tratados durante 26 semanas con este análogo. El segundo valora la activación de la microglía, los cambios en la tasa metabólica de glucosa cerebral, la función cognitiva y los marcadores en el LCR, después de la administración diaria de *liraglutida* durante 12 meses en pacientes con EA leve. El tercer ensayo en curso pretende evaluar la seguridad, la tolerabilidad y la eficacia de la *exendin-4* durante 18 meses, en pacientes con MCI y EA precoz <sup>[27]</sup>.

GIP comparte muchas similitudes con GLP-1 lo que sugiere que los análogos de GIP también podrían resultar posibles candidatos para el tratamiento de EA. Se ha descrito que el análogo de GIP *-DAla2GIP-* reduce la carga de placas amiloides, la respuesta inflamatoria y el estrés oxidativo, aumenta el número de sinapsis y reduce la pérdida cognitiva en roedores <sup>[27]</sup>.

### 7.1.3 Inhibidores de DPP IV

Dado que GLP-1 y GIP son degradados rápidamente por DPP-IV, la inhibición de esta enzima podría suponer una alternativa para potenciar el efecto de estas hormonas incretínicas. Se ha demostrado que los inhibidores de DPP-IV promueven una mayor secreción de insulina pancreática y menor secreción de glucagón. Los inhibidores de DPP-IV -*sitagliptina*, *linagliptina* y *saxagliptina*-; han sido aprobados como tratamiento de DM2. Además, se ha descrito que proporcionan propiedades neuroprotectoras, al aumentar los niveles de GLP-1 en sangre <sup>[27]</sup>.

Un ensayo clínico, revela una mejora cognitiva en roedores tratados con *sitagliptina* durante 12 semanas. La reducción de la respuesta inflamatoria, del estrés oxidativo y de los depósitos amiloides objetivados parece estar en relación con un aumento de los niveles de GLP-1. Por otro lado, se ha evidenciado cómo la administración de *saxagliptina* eleva igualmente los niveles de GLP-1, reduce la concentración total de A $\beta$ O $_s$ , la hiperfosforilación de Tau, los niveles de TNF- $\alpha$  y mejora los procesos de consolidación de la memoria y el aprendizaje en un modelo murino de EA esporádica inducida mediante la administración cerebro-ventricular de *estreptozotocina*. Se necesitan más estudios para validar las propiedades neuroprotectoras de los inhibidores de la DPP-IV en modelos animales EA, antes de ponerse en marcha ensayos clínicos en humanos <sup>[27]</sup>.

### 7.1.4 Metformina

La metformina es probablemente el fármaco antidiabético más ampliamente prescrito en la actualidad. Reduce la glucemia mediante la inhibición de la gluconeogénesis y glucogenolisis hepáticas, incrementa la sensibilidad a la insulina y la captación de glucosa en el tejido muscular, y retrasa la absorción intestinal de glucosa. Estos efectos son en parte, mediados por la activación de la proteína quinasa activada por AMP (AMPK), ampliamente expresada también en el cerebro <sup>[27]</sup>. Se ha descrito cómo la vía AMPK desempeña un papel importante en diversas enfermedades neurodegenerativas, con lo cual, la metformina podría convertirse en una alternativa terapéutica en estas patologías.

Un estudio *in vitro* muestra cómo la metformina inhibe la actividad de la GSK3b, atenuando la fosforilación de la proteína Tau <sup>[27]</sup>. Lo razonable sería suponer que al



disminuir la actividad de la quinasa GSK3b implicada en la transcripción de la secretasa  $\beta$ , la administración de metformina disminuyera la síntesis de  $A\beta$ , al inhibir la proteólisis de la APP. Sin embargo, los resultados obtenidos en diversos estudios en cuanto a la acción de la metformina sobre la producción de  $A\beta$  es controvertida. Chen y cols., describen cómo la metformina incrementa significativamente la síntesis de  $A\beta$  a través de la regulación positiva de la secretasa  $\beta$ . Sin embargo, en un estudio reciente, Hettich y cols., han obtenido resultados contrarios a los obtenidos por Chen. Por otra parte, se ha observado un incremento de la actividad de PP2A y, la consecuente disminución de la proteína Tau fosforilada; en un ensayo clínico con ratones transgénicos tau <sup>[27]</sup>.

Se necesitan más ensayos para evaluar los efectos potenciales de este fármaco antidiabético en modelos animales y en pacientes con EA.

#### **7.1.5 Receptor gamma activado por proliferadores de peroxisoma**

El receptor gamma activado por proliferadores de peroxisoma (PPAR $\gamma$ ) es un receptor nuclear, cuya activación induce la expresión de ciertos genes implicados en la señalización de la insulina. Las tiazolidinedionas (TZDs) son agonistas de PPAR $\gamma$ , actuando como insulinosensibilizadores. Dado que la resistencia a la insulina cerebral es uno de los mecanismos esporádicos subyacentes de EA, son varios los estudios que han considerado el empleo de las TZDs como tratamiento para esta enfermedad neurodegenerativa <sup>[27]</sup>.

Las TZDs han demostrado disminuir la respuesta inflamatoria inducida por los A $\beta$ Os y el estrés oxidativo; aumentar la expresión de BDNF, promover la plasticidad sináptica y mejorar el déficit cognitivo en modelos de ratones EA. Un ensayo experimental aleatorizado revela una mejora en la memoria de pacientes diabéticos con EA leve tratados durante 6 meses con *pioglitazona* <sup>[27]</sup>.

Estos estudios muestran resultados prometedores. Se espera que los ensayos clínicos en curso determinen el uso de las TZDs en el tratamiento de la EA.

El empleo de un fármaco que mejora la señalización de la insulina cerebral, podría no sólo ofrecer eficacia clínica en el control de los síntomas de EA; sino también, ralentizar la progresión de la enfermedad. Entre los antidiabéticos mencionados, la insulina intranasal y los análogos del GLP- 1, parecen ser los candidatos más esperanzadores para el tratamiento de esta enfermedad degenerativa.

## 8. CONCLUSIONES

- La EA y la DM2 son dos de los principales problemas de salud en la actualidad, afectando a millones de personas en todo el mundo. Su incidencia se ha visto incrementada en las últimas décadas debido a una mayor longevidad de la población. Este aumento en la esperanza de vida se debe a una mayor calidad de vida y al avance de los tratamientos médicos.
- Las características fisiopatológicas de EA son la atrofia cerebral y la pérdida progresiva de las capacidades cognitivas, ambas causadas por la formación de A $\beta$ O $s$  y ovillos neurofibrilares.
- La DM2 se caracteriza por niveles variables de insulina en suero y/o por una disminución de la sensibilidad de los tejidos a las acciones metabólicas de esta hormona. El aumento progresivo de su prevalencia parece estar en consonancia con la creciente tendencia de las sociedades a la obesidad.
- El estado de hiperinsulinemia periférica que acontece en la DM2, puede derivar en una hiperinsulinemia cerebral responsable de una menor sensibilidad del SNC a las acciones metabólicas de esta hormona. Estos defectos en la respuesta a la insulina del SNC parecen estar involucrados en las características neuropatológicas de EA.
- Se ha descrito que la interacción de los A $\beta$ O $s$  con tres receptores -IR, TNF $\alpha$ -R y NMDAR- localizados en la membrana de las neuronas localizadas en el hipocampo, está íntimamente relacionada con la desregulación de la señalización intracelular de la insulina. Este hecho apoya la comprensión de EA como un trastorno neuroendocrino; emergiendo el concepto de “Diabetes *mellitus* tipo 3”.
- Entendiendo EA como un trastorno neuroendocrino, es razonable sopesar el potencial terapéutico de los antidiabéticos, como tratamiento futuro de esta enfermedad neurodegenerativa. La insulina intranasal y los análogos del GLP- 1, parecen ser los candidatos más esperanzadores.

## 9. OPINIÓN PERSONAL

Como he mencionado, en la última década se ha descrito un aumento progresivo del número de pacientes con DM2. Parece que esta tendencia obedece principalmente a la creciente prevalencia de la obesidad, su principal factor de riesgo. Además se ha descrito cómo la DM2 constituye a su vez un factor de riesgo para el desarrollo de EA. Atendiendo a estas premisas, pacientes obesos tienen mayor predisposición a padecer EA en comparación con el resto de la población. Del mismo modo, estudios recientes sugieren que la obesidad *per sé*, constituye un factor de riesgo para esta enfermedad neurodegenerativa.

Desde mi punto de vista, sería interesante reflexionar, y valorar no sólo el empleo de los antidiabéticos como futuro tratamiento para EA; sino también, sopesar la promoción de una vida saludable -dieta y ejercicio- como herramienta principal para la prevención de la obesidad, y teniendo en cuenta lo mencionado anteriormente, disminuir el riesgo de EA.

## 10. BIBLIOGRAFÍA

1. León Díaz, G. (2017). Evaluación de los elementos clínicos y fisiopatológicos que apoyan el tratamiento farmacológico en la enfermedad de alzheimer. [online] Repositorio.utmachala.edu.ec. Available at: <http://repositorio.utmachala.edu.es/handle/48000/10184> [Accessed 24 Mar. 2017].
2. Singh, A., Sarkar, A., Irwin, M., Singh, A. and Riccetti, M. (2016). Alzheimer's disease: the silver tsunami of the 21 st century. *Neural Regeneration Research*, 11(5), p.693.
3. Giri, M., Lü, Y. and Zhang, M. (2016). Genes associated with Alzheimer disease: an overview and current status. *Clinical Interventions in Aging*, p.665.
4. Apostolova, L. (2016). Alzheimer Disease. *CONTINUUM: Lifelong Learning in Neurology*, 22(2, Dementia), pp.419-434.
5. Ludewig, S. and Korte, M. (2017). Novel Insights into the Physiological Function of the APP (Gene) Family and Its Proteolytic Fragments in Synaptic Plasticity. *Frontiers in Molecular Neuroscience*, 9.
6. Takahashi, R., Nagao, T. and Gouras, G. (2017). Plaque formation and the intraneuronal accumulation of  $\beta$ -amyloid in Alzheimer's disease. *Pathology International*.
7. De Felice, F. and Ferreira, S. (2014). Inflammation, Defective Insulin Signaling, and Mitochondrial Dysfunction as Common Molecular Denominators Connecting Type 2 Diabetes to Alzheimer Disease. *Diabetes*, 63(7), pp.2262-2272.
8. Viola, K. and Klein, W. (2015). Amyloid  $\beta$  oligomers in Alzheimer's disease pathogenesis, treatment, and diagnosis. *Acta Neuropathologica*, 129(2), pp.183-206.
9. Singh, A., Sarkar, A., Irwin, M., Singh, A. and Riccetti, M. (2016). Alzheimer's disease: the silver tsunami of the 21 st century. *Neural Regeneration Research*, 11(5), p.693.
10. Uptodate.com. (2017). *Epidemiology, pathology, and pathogenesis of Alzheimer disease*. [online] Available at:

- <http://www.uptodate.com/contents/epidemiology-pathology-and-pathogenesis-of-alzheimer-disease> [Accessed 24 Mar. 2017].
11. Guyton, A. and Hall, J. (2016). Guyton & Hall, tratado de fisiología médica. 1st ed. Barcelona: Elsevier España.
  12. Uptodate.com. (2017). Pathogenesis of type 2 diabetes mellitus. [online] Available at: [http://www.uptodate.com/contents/pathogenesis-of-type-2-diabetes-mellitus?source=search\\_result&search=diabetes+mellitus+tipo+2&selectedTitle=5~150](http://www.uptodate.com/contents/pathogenesis-of-type-2-diabetes-mellitus?source=search_result&search=diabetes+mellitus+tipo+2&selectedTitle=5~150) [Accessed 24 Mar. 2017].
  13. Verma, S. and Hussain, M. (2017). Obesity and diabetes: An update. *Diabetes & Metabolic Syndrome: Clinical Research & Reviews*, 11(1), pp.73-79.
  14. White, M., Shaw, J. and Taylor, R. (2016). Type 2 Diabetes: The Pathologic Basis of Reversible  $\beta$ -Cell Dysfunction. *Diabetes Care*, 39(11), pp.2080-2088.
  15. Google.es. (2017). obesidad y diabetes mapa - Buscar con Google. [online] Available at: [https://www.google.es/search?q=obesidad+y+diabetes+mapa&source=lnms&tbn=isch&sa=X&ved=0ahUKEwiMt9LSzIHTAhXB2BoKHTakDHUQ\\_AUICcgB&biw=1366&bih=589#tbn=isch&q=diabetes+mellitus+2+prevalencia&\\*&imgsrc=SehWqyqlpjGS1M](https://www.google.es/search?q=obesidad+y+diabetes+mapa&source=lnms&tbn=isch&sa=X&ved=0ahUKEwiMt9LSzIHTAhXB2BoKHTakDHUQ_AUICcgB&biw=1366&bih=589#tbn=isch&q=diabetes+mellitus+2+prevalencia&*&imgsrc=SehWqyqlpjGS1M): [Accessed 24 Mar. 2017].
  16. Butterfield, D., Di Domenico, F. and Barone, E. (2014). Elevated risk of type 2 diabetes for development of Alzheimer disease: A key role for oxidative stress in brain. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - Molecular Basis of Disease*, 1842(9), pp.1693-1706.
  17. Genser, L., Casella Mariolo, J., Castagneto-Gissey, L., Panagiotopoulos, S. and Rubino, F. (2016). Obesity, Type 2 Diabetes, and the Metabolic Syndrome. *Surgical Clinics of North America*, 96(4), pp.681-701.
  18. Uptodate.com. (2017). Clinical presentation and diagnosis of diabetes mellitus in adults. [online] Available at: <http://www.uptodate.com/contents/clinical-presentation-and-diagnosis-of-diabetes-mellitus-in->

adults?source=search\_result&search=diabetes+mellitus+tipo+2&selectedTitle=50~150 [Accessed 24 Mar. 2017].

19. Uptodate.com. (2017). Screening for type 2 diabetes mellitus. [online] Available at: [http://www.uptodate.com/contents/screening-for-type-2-diabetes-mellitus?source=search\\_result&search=diabetes+mellitus+tipo+2&selectedTitle=8~150](http://www.uptodate.com/contents/screening-for-type-2-diabetes-mellitus?source=search_result&search=diabetes+mellitus+tipo+2&selectedTitle=8~150) [Accessed 24 Mar. 2017].
20. Castro del Pozo, S. and Pérez Arellano, J. (2013). Manual de patología general. 1st ed. Amsterdam: Elsevier Masson.
21. Barbagallo, M. (2014). Type 2 diabetes mellitus and Alzheimer's disease. *World Journal of Diabetes*, 5(6), p.889.
22. Sebastião, I., Candeias, E., Santos, M., de Oliveira, C., Moreira, P. and Duarte, A. (2014). Insulin as a Bridge between Type 2 Diabetes and Alzheimer Disease - How Anti-Diabetics Could be a Solution for Dementia. *Frontiers in Endocrinology*, 5.
23. De Felice, F., Lourenco, M. and Ferreira, S. (2014). How does brain insulin resistance develop in Alzheimer's disease?. *Alzheimer's & Dementia*, 10(1), pp.S26-S32.
24. Talbot, K. and Wang, H. (2014). The nature, significance, and glucagon-like peptide-1 analog treatment of brain insulin resistance in Alzheimer's disease. *Alzheimer's & Dementia*, 10(1), pp.S12-S25.
25. González-Reyes, R., Aliev, G., Avila-Rodrigues, M. and Barreto, G. (2016). Alterations in Glucose Metabolism on Cognition: A Possible Link Between Diabetes and Dementia. *Current Pharmaceutical Design*, 22(7), pp.812-818.
26. Bedse, G., Di Domenico, F., Serviddio, G. and Cassano, T. (2015). Aberrant insulin signaling in Alzheimer's disease: current knowledge. *Frontiers in Neuroscience*, 9.
27. Chen, Y., Zhang, J., Zhang, B. and Gong, C. (2015). Targeting Insulin Signaling for the Treatment of Alzheimer's Disease. *Current Topics in Medicinal Chemistry*, 16(5), pp.485-492.
28. Yarchoan, M. and Arnold, S. (2014). Repurposing Diabetes Drugs for Brain Insulin Resistance in Alzheimer Disease. *Diabetes*, 63(7), pp.2253-2261.

29. García, N., García, JA., Gómez, R., Valdevieso, P., García, C. and González, P. (2014). Análogos del glucagón-like peptide-1 (GLP-1): ¿una nueva estrategia de tratamiento para la enfermedad de Alzheimer?. *Rev Neurol*, 59(11), pp. 517-524.
30. Holscher, C. (2014). Peptide drugs that have been developed to treat type 2 diabetes show neuroprotective effects. *Regulatory Peptides*, 192-193, pp.55-56.