

**Dra. Anna Novials.**

Endocrinóloga. Investigadora en el Institut d'Investigacions Biomèdiques August Pi i Sunyer (IDIBAPS)-Fundació Clínic de Barcelona. CIBER de Diabetes y Enfermedades Metabólicas Asociadas (CIBERDEM).
Integrante del Grupo de Trabajo de Experimentación Básica en Diabetes de la SED.



El resurgir de la amilina

En el reciente congreso organizado por la Sociedad Europea de Diabetes (EASD) y celebrado este septiembre 2024 en Madrid, tuvimos la oportunidad de asistir al evento muchos miembros de la Sociedad Española de Diabetes (SED). Así pudimos disfrutar en la capital, de la presentación de nuevos avances en diabetes, tanto desde la perspectiva de conocimiento de la enfermedad, como de futuros tratamientos. Me llamó la atención, y aprovecho para profundizar en el tema, el

protagonismo que adquirió una molécula para el tratamiento de la diabetes y de la obesidad. La molécula es la denominada amilina que juntamente con los fármacos llamados agonistas del receptor de GLP-1 y GIP ya conocidos por su entrada espectacular en el mercado de la obesidad, parece ser que ejerce un efecto más poderoso sobre la reducción del peso y el control de la diabetes. Su acción sinérgica, es decir administradas conjuntamente, es superior que cada fármaco por separado.

En síntesis, la explicación de estos efectos se debe a que la amilina actúa sobre los centros de la saciedad localizados en el cerebro para reducir la ingesta de alimentos y también mejora el metabolismo de la glucosa, al retrasar el vaciamiento gástrico e inhibir la secreción pancreática de glucagón.

HISTORIAL TERAPÉUTICO

Pramlintida es el primer análogo sintético de amilina que fue aprobado para el tratamiento de la diabetes tipo 1 (DM1) como coadyuvante de la insulina y posteriormente se aprobó en los EE.UU. para el tratamiento de la diabetes tipo 2 (DM2), observándose que producía una reducción de peso corporal del 7.9%. Este análogo nunca ha llegado a comercializarse en Europa, por dicho motivo nos es desconocido.

Más recientemente han ido apareciendo nuevos análogos de amilina con mejores perfiles farmacológicos y con gran potencial de reducir peso en los pacientes con obesidad. Así pues, la **cagrilintida** es un análogo de amilina de acción prolongada que en un ensayo clínico de fase 2, se demostró que su administración subcutánea semanal dio como resultado una reducción de peso del 10.8 %, en comparación con el 9 % en tratamiento con liraglutida versus el 3 % con placebo.

Otras moléculas basadas en amilina que se encuentran en ensayos clínicos, todavía

en etapa temprana, incluyen agonistas de amilina de acción prolongada combinadas con **análogos de GLP-1** y otras hormonas entero-hepáticas. En un ensayo clínico de fase 2 de 20 semanas de duración, cagrilintida a dosis semanal en combinación con semaglutida (**CagriSema**) se observó una reducción de un 15.6 % del peso corporal, en comparación con el 5.1% con el producido con semaglutida, en personas con diabetes y obesidad. La reducción media de la HbA1c con CagriSema también fue mayor en comparación con cagrilintida por separado (-2,2 % frente a -1,8 % frente a -0,9 % respectivamente). Actualmente se están llevando a cabo diversos ensayos clínicos de fase 3 que evalúan la seguridad y eficacia de CagriSema en comparación con otros análogos en personas con obesidad y DM2. También se están investigando otros co-agonistas de GLP-1 y amilina por vía oral (**amicretina**) en ensayos clínicos de fase temprana. En definitiva, si añadimos a la lista de estudios, la presentación de los nuevos resultados en el congreso de EASD24, intuimos que la amilina se va a posicionar en la moda de los nuevos tratamientos, tanto para la diabetes como para la obesidad. Es de esperar que, por el hecho de que algunas compañías farmacéuticas de origen europeo estén investigando intensamente con la eficacia y seguridad de dichas moléculas, consigamos tenerlas en un futuro cercano en nuestras farmacias, como nuevas opciones de tratamiento (*Ver Tabla 1*). »

**LOS RESULTADOS
PRESENTADOS
EN EL CONGRESO
DE LA EASD
DE ESTE AÑO
APUNTAN
QUE LA AMILINA
SE VA A POSICIONAR
FUERTE EN
LOS NUEVOS
TRATAMIENTOS
TANTO PARA
LA DIABETES
COMO PARA
LA OBESIDAD**

NOMBRE	MECANISMO DE ACCIÓN	ENSAYOS CLÍNICOS	ADMINISTRACIÓN	COMPAÑÍA FARMACÉUTICA
CAGRISEMA*	Amilina RA	Fase 3	Subcutánea 1xsemana	Novo Nordisk
CAGRILINTIDE	Amilina RA GLP-1 RA	Fase 2	Subcutánea 1xsemana	Novo Nordisk
AZD6234	Amilina RA	Fase 1	Subcutánea 1xsemana	AstraZeneca
ZP8396	Amilina RA	Fase 1	Subcutánea 1xsemana	ZealandPharm
AMYCRETIN	Amilina RA GLP-1 RA	Fase 1	Oral 1xdia	Novo Nordisk
DACRA	Amilina RA Calcitonina RA	Fase 1	No disponible	EliLilly

Amilina RA (agonista del receptor de amilina), GLP-1 RA (agonista del receptor de GLP-1)

* Tratamiento para diabetes con obesidad.

LA AMILINA Y LA INSULINA TRABAJAN EN CONJUNTO PARA REGULAR EL METABOLISMO

» FUNCIONES BIOLÓGICAS DE LA AMILINA

Pero la amilina no es un descubrimiento actual, llevamos décadas sabiendo que amilina es una hormona que se produce en el páncreas, juntamente con la insulina. La amilina juega un papel importante en la regulación del metabolismo de la glucosa. Ayuda a controlar los niveles de azúcar en sangre al retrasar el vaciamiento gástrico, lo que a su vez reduce la velocidad con la que la glucosa ingresa al torrente sanguíneo después de las comidas. También promueve la saciedad, lo que puede ayudar a controlar el apetito. La amilina y la insulina trabajan en conjunto para regular el metabolismo. Mientras que la insulina regula el control glucémico promoviendo la utilización de la glucosa circulante por parte de diferentes tejidos periféricos y activando enzimas responsables del metabolismo de la glucosa, la amilina regula el flujo de entrada de glucosa desde el aparato digestivo al torrente circulatorio por su acción sobre el retraso del vaciado gástrico así como su efecto sobre la supresión de la secreción de glucagón en el período postprandial, lo que contribuye a frenar la producción hepática de glucosa.

Una de las acciones mejor conocidas de la amilina se basa en su **efecto anorexigénico**. Se ha observado que la reducción del peso corporal inducida por amilina se produce por su acción a nivel del sistema nervioso central. Una vez unida la molécula de amilina al complejo-receptor localizado en los centros reguladores de la saciedad del área postrema cerebral, se genera una señal anorexigénica que induce a la saciedad, a reducir la ingesta y en consecuencia a una pérdida de peso significativa en humanos. Esta observación sobre la reducción del peso corporal ha sido aprovechada desde el punto de vista terapéutico en pacientes con obesidad, con el uso de análogos de la amilina, como ya llevamos comentando. Los análogos de amilina actúan también como **agentes hipoglucemiantes** al reducir la secreción de glucagón postprandial y retrasar el vaciado gástrico, efectos que juntamente con la reducción del peso corporal a través de su acción en el control de la ingesta representan una buena alternativa para el tratamiento de la diabetes con obesidad.

Algunas de las acciones descritas de la amilina antagonizan con la acción de la insulina a nivel de los tejidos periféricos. La acción »



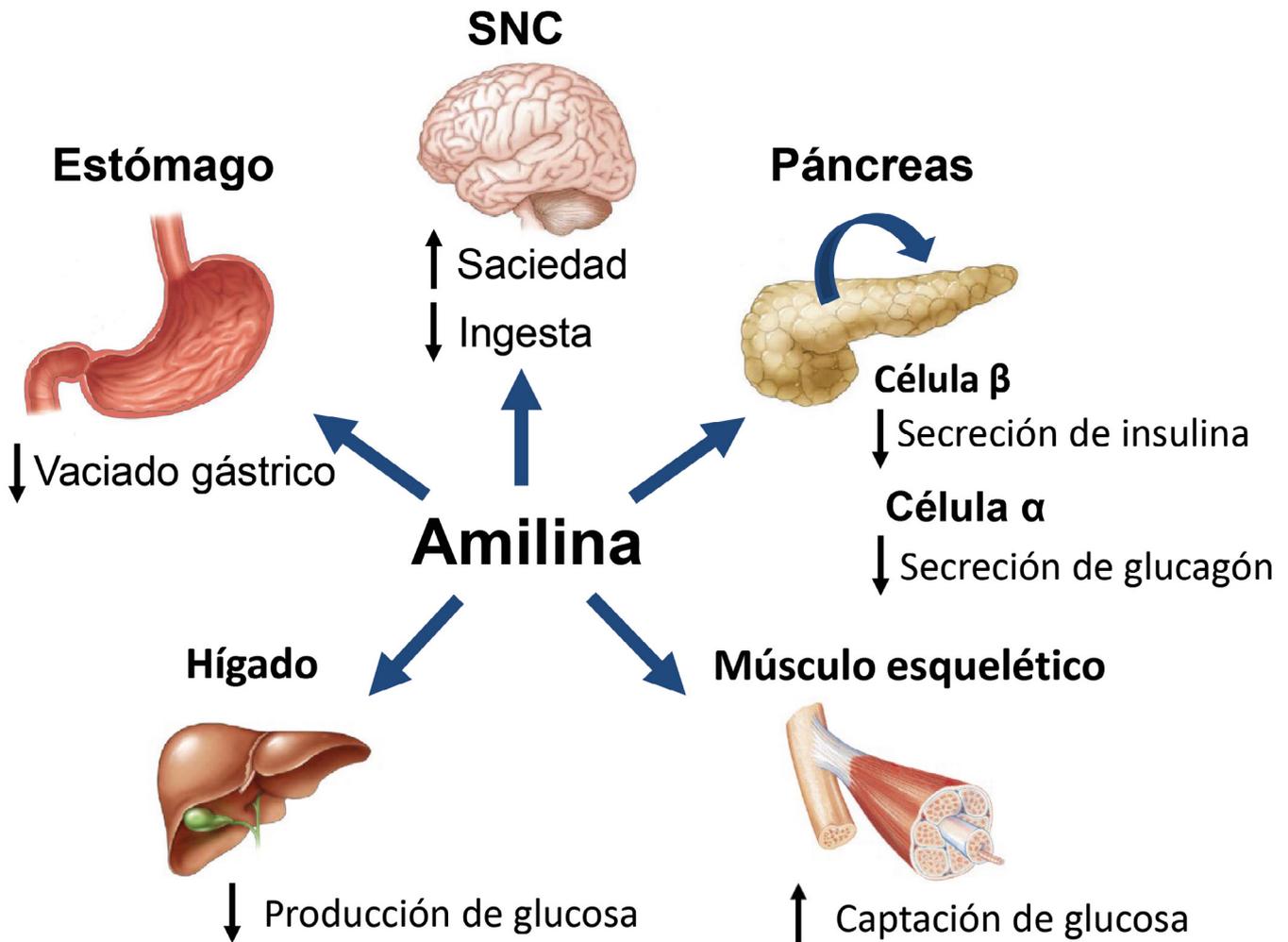


FIGURA 1. Acciones biológicas de la amilina sobre los órganos periféricos

» biológica de la amilina sobre el hígado y el músculo esquelético es la de inhibir algunas de las acciones anabólicas de la insulina en estos propios tejidos. Ante estas observaciones, algunos estudios apuntan que una alteración en la regulación de amilina podría participar en la patogenia de la **resistencia periférica a la insulina**. Este efecto, sólo tendría sentido biológico en estadios iniciales del desarrollo de la diabetes en pacientes con sobrepeso u obesidad, en los cuales, las concentraciones plasmáticas de amilina pueden estar elevadas como las de insulina.

La amilina a nivel óseo se ha descrito que puede actuar como un factor de creci-

miento, estimulando la proliferación de los osteoblastos y promoviendo la formación de hueso. Finalmente, también ha sido descrita su capacidad de generar señales proliferativas sobre la propia célula beta a través de mecanismos denominados autocrinos.

Los esfuerzos de la investigación farmacológica se están centrando en los mecanismos de acción cerebral de amilina sobre todo en las neuronas que regulan el comportamiento de recompensa y saciedad de los alimentos. La interacción funcional de amilina con otras hormonas, como leptina o insulina sobre las vías de señalización neuronal

está siendo explorada con la finalidad de abrir nuevas opciones terapéutica, más específicas no tan solo contra la obesidad sino contra otros trastornos neurológicos. En particular, el uso terapéutico de amilina o sus análogos han puesto de relieve posibles efectos en la enfermedad de Alzheimer y en algunos trastornos psicóticos. Es de esperar que juntamente al desarrollo clínico, la posterior disponibilidad comercial de análogos de amilina de acción más prolongada pueda mejorar la aceptación de esta destacada hormona para el tratamiento de algunos trastornos neurológicos más allá de las fronteras de la diabetes y de la obesidad (*Ver Figura 1*).

» ACCIONES TÓXICAS DE LA AMILINA Y LA FORMACIÓN DE DEPÓSITOS DE AMILOIDE EN EL PÁNCREAS

La amilina se descubrió en 1987, al ser identificada como el principal componente proteico de los **depósitos de amiloide** presentes en los islotes pancreáticos de pacientes con DM2. Actualmente la presencia de estos depósitos de amiloide se considera una característica patológica de esta enfermedad y tienen una cierta analogía con los depósitos de amiloide hallados en el cerebro de los pacientes con enfermedad de Alzheimer. No podemos decir que sean iguales, pero sí podemos decir que ambas enfermedades comparten mecanismos patogénicos comunes. Este hecho ha supuesto que durante años su estudio se haya centrado más en los efectos tóxicos de los depósitos de amiloide en el islote pancreático, y en las estrategias para evitarlo, que en el estudio de los efectos biológicos que produce. Por suerte sus acciones biológicas se han ido esclareciendo y de esta manera se están obteniendo nuevas oportunidades terapéuticas para la diabetes y la obesidad, como ya acabamos de describir en el apartado

anterior. No obstante, la amilina tiene unas características estructurales, que ocasionalmente y sin conocer todavía la causa hacen que pueda agregarse y en consecuencia formar placas amiloides insolubles que se depositan en el páncreas (*Figura 2*).

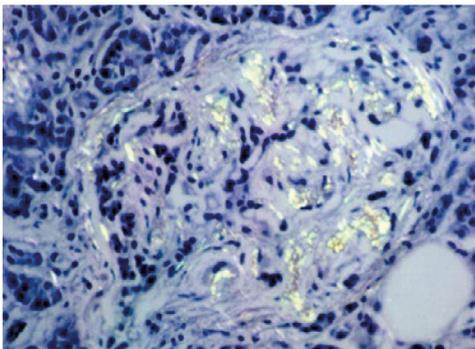
El fallo progresivo de la función β -pancreática junto con la pérdida progresiva de masa de célula β son factores clave para la manifestación de la DM2. Precisamente, uno de los principales factores involucrados en el proceso del deterioro de la célula β es la acumulación de depósitos de sustancia amiloide en los islotes del páncreas, considerándose este hecho, un hallazgo remarcable de la DM2. El proceso de formación y agregación de fibras para formar amiloide (**amiloidogénesis**) es un mecanismo común con otras enfermedades degenerativas como la enfermedad de Alzheimer o amiloidosis sistémicas.

Existen varias hipótesis que explican el origen de la agregación de las fibras de amilina en el contexto de la DM2. Una hipótesis bastante extendida y lógica defiende que la hiperglicemia prolongada llevará a una mayor síntesis de amilina y

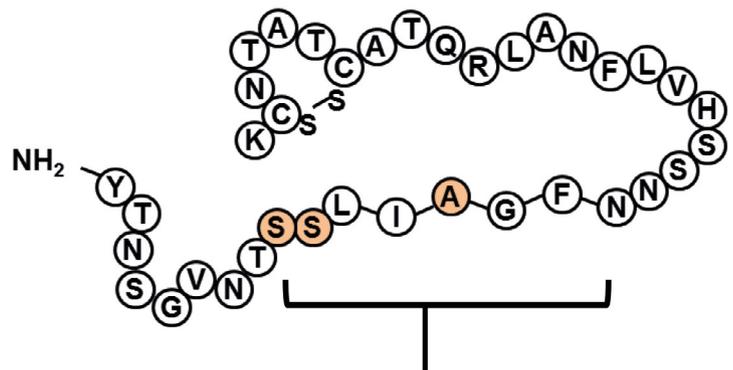
por tanto a una mayor concentración de amilina dentro de las células β -pancreáticas. Este fenómeno facilitaría su acumulación y en consecuencia finalizaría con la muerte celular.

AMILOIDE, INFLAMACIÓN Y TERAPIA ANTIINFLAMATORIA EN LA DM2

En los últimos años, varios estudios han demostrado que la inflamación de los islotes es una causa importante de la disfunción de las células β en la DM2. Así pues, se está prestando mucha atención al desarrollo de estrategias terapéuticas para atacar la inflamación asociada con la enfermedad. En este proceso, se produce una infiltración de células inflamatorias (macrófagos) en el islote y un aumento de la expresión de moléculas denominadas citoquinas pro-inflamatorias. Se ha sugerido que el amiloide de los islotes promueve la activación de macrófagos y la secreción de citoquinas pro-inflamatorias que son tóxicas para las células. El hecho de que estas vías contribuyan a la inflamación de los islotes conduce a investigar la posibilidad de que sean unas dianas terapéuticas muy prometedoras. **D**



Islote pancreático de DM2 con imágenes refringentes que demuestran los depósitos de amiloide



Región de la secuencia de aminoácidos de la molécula de amilina responsable de su agregación en el páncreas

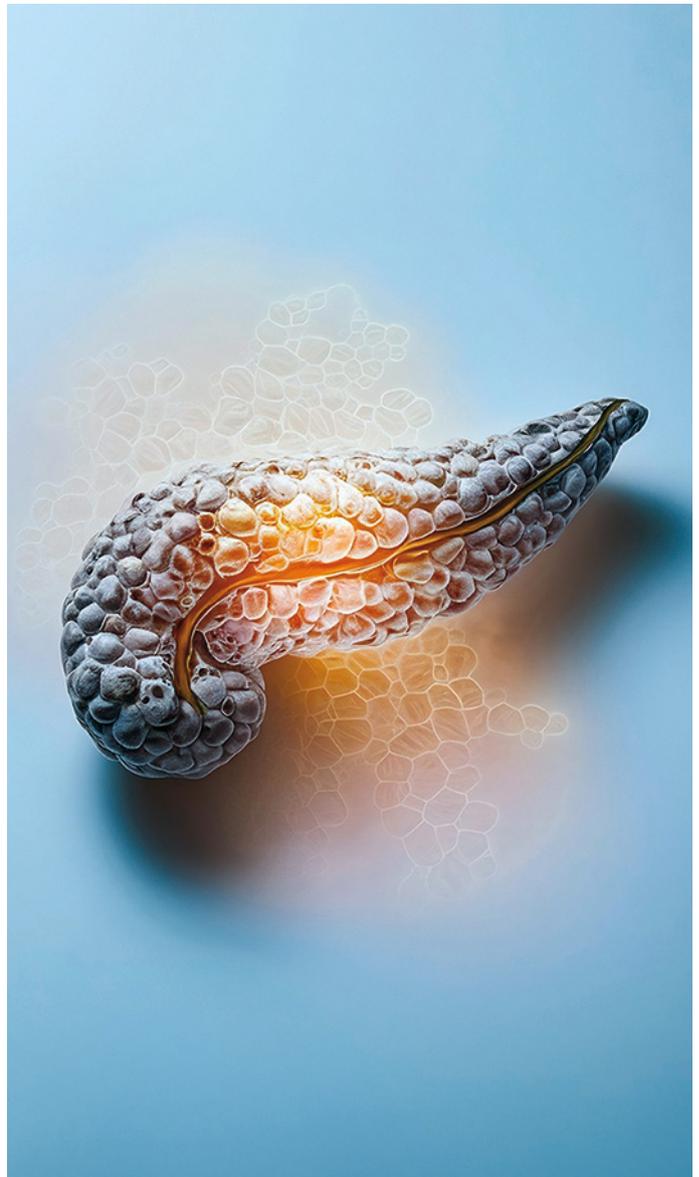
LA AMILINA SE DESCUBRIÓ AL SER IDENTIFICADA EN LOS DEPÓSITOS DE AMILOIDE PRESENTES EN LOS ISLOTOS PANCREÁTICOS DE PACIENTES CON DM2

CONCLUSIONES

La amilina es una hormona producida por las células beta y secretada junto con la insulina. De sus principales acciones se ha observado que facilita la disminución de la glucemia, induce saciedad y retrasa el vaciado gástrico, entre muchos otros efectos.

La amilina se ha utilizado para el tratamiento de la DM1 y la DM2 conjuntamente con la insulina. En Europa todavía no ha sido aprobada su utilización. Los recientes análogos de amilina tienen una gran eficacia sobre la reducción de peso y el control de la DM2. La asociación de DM2 con los trastornos neurodegenerativos, muy elevada en pacientes con edad avanzada, podría ampliar el uso terapéutico de la amilina en los próximos años.

La agregación de amilina y la formación de depósitos de amiloide en el islote pancreático es un factor característico de la DM2. La agregación de amilina provoca la inflamación del islote pancreático, así como alteraciones de la función de la célula β . Las terapias diseñadas para reducir la inflamación del islote pancreático y evitar la agregación de amiloide en el páncreas de pacientes con DM2, han generado grandes expectativas para la recuperación de la función secretora de insulina.



BIBLIOGRAFIA

1. Clark A, et al. Islet amyloid polypeptide: actions and role in the pathogenesis of diabetes. *Biochem Soc Trans* 1996; 24: 594-599
2. Lorenzo A, et al. Pancreatic islet cell toxicity of amylin associated with type 2 diabetes mellitus. *Nature* 1994; 368: 756-76
3. Lutz TA, et al. Amylin at the interface between metabolic and neurodegenerative disorders. *Front Neurosci* 2015; 9: 216
4. Frias JP, et al. Efficacy and safety of co-administered once-weekly cagrilintide 2.4 mg with once-weekly semaglutide 2.4 mg in type 2 diabetes: a multicentre, randomised, double-blind, phase 2 trial. *Lancet* 2023 26:720-730.
5. Hankir MK, et al. Central nervous system pathways targeted by amylin in the regulation of food intake. *Biochimie* 2024;18:S0300-9084(24)00238-4.
6. Panou et al. Amylin analogs for the treatment of obesity without diabetes: present and future. *Expert Rev Clin Pharmacol* 2024 Sep 30:1-9.