

**Alejandro Martín-Montalvo**

Científico Titular del Consejo Superior de Investigaciones Científicas. Andalusian Center of Molecular Biology and Regenerative Medicine-CABIMER, Junta de Andalucía-University of Pablo de Olavide-University of Seville-CSIC, Seville, Spain.

**Alejandro Sola García**

Investigador predoctoral. Andalusian Center of Molecular Biology and Regenerative Medicine-CABIMER, Junta de Andalucía-University of Pablo de Olavide-University of Seville-CSIC, Seville, Spain



¿Pueden los tratamientos contra la diabetes promover un envejecimiento más saludable?

Evidencias moleculares para conseguir un envejecimiento exitoso

El envejecimiento es un proceso gradual, natural y continuo por el que el ser humano sufre una serie de cambios desde que nace y que van produciendo una degeneración generalizada de las funciones fisiológicas. Aunque

no seamos conscientes de ello, empezamos a envejecer desde el momento en el que nacemos y los hábitos que adoptamos desde la infancia van a ir condicionando la manera en la que iremos envejeciendo.

Existen diferentes aproximaciones para definir en un individuo su edad, como son la edad cronológica (cantidad de tiempo que una persona está viva), la edad biológica (edad aparente del organismo en función de parámetros celulares que controlan el envejecimiento) y la edad psicológica (edad que cada persona siente tener).

Las personas, y cualquier ser vivo, pueden envejecer a un ritmo acorde a su edad biológica, pero también pueden envejecer a un ritmo acelerado y retardado. El *envejecimiento acelerado* es aquel en el que los procesos por los que el organismo comienza a sufrir degeneración se adelantan en el curso normal del envejecimiento en la especie, por lo que los síntomas del envejecimiento se adelantan. En cambio, el *envejecimiento retardado* es justo lo contrario, consiste en la aparición de los signos claros del envejecimiento posteriormente al curso normal de la especie.

El proceso de envejecimiento provoca el aumento del riesgo a desarrollar determinadas enfermedades, como la diabetes mellitus tipo 2 (DM2), enfermedades neurodegenerativas o el desarrollo de tumores. La DM2 se caracteriza por una pérdida del control del metabolismo de la glucosa, que está asociada al desarrollo de resistencia a la insulina, hiperinsulinemia e hiperlipidemia. A largo plazo, en la DM2, se produce una disfunción de las células β -pancreáticas, que culmina con la destrucción de las mismas. Existen diferentes factores, genéticos y ambientales, que pueden predisponer a un individuo a desarrollar DM2, como la obesidad, el sedentarismo o la dieta. Se conoce que la DM2 predispone al paciente a desarrollar comorbilidades relacionadas con el envejecimiento, como son las enfermedades cardiovasculares, las disfunciones renales, urinarias y neurodegenerativas. Por ello, se estima que la DM2 predispone a un envejecimiento acelerado.

La DM2 es una enfermedad que afecta al metabolismo de la glucosa, alterando rutas centrales de la regulación del metabolismo. Dentro de las rutas metabólicas afectadas en la DM2 destaca la vía de señalización de la adenosín monofosfato proteína quinasa (AMPK), que está siendo investigada como diana terapéutica para el tratamiento de esta enfermedad. La enzima AMPK es un regulador fundamental del metabolismo y es

sensible a nutrientes. Se activa cuando los niveles energéticos de la célula son bajos y coordina la activación de rutas que generan la producción de energía a nivel celular. Se conoce que una desregulación de esta ruta está implicada en el desarrollo de la resistencia a la insulina y la disfunción metabólica que caracteriza a la DM2, ya que la activación de la AMPK mejora la sensibilidad a la insulina y la homeostasis de la glucosa.

A nivel celular la activación de la AMPK produce la inhibición de los procesos de liponeogénesis y gluconeogénesis, que son los procesos de síntesis de lípidos y de síntesis de novo de glucosa, respectivamente. Uno de los principales tratamientos para la DM2, la metformina, inhibe por medio de la activación de la AMPK, ambos procesos, que son claves en el control de la DM2. Diversos estudios han demostrado que la capacidad de activar la AMPK está reducida en individuos envejecidos^{1,2}. El envejecimiento se caracteriza porque los tejidos envejecidos presentan elevados niveles inflamatorios de tipo crónico y estos suprimen la activación de la AMPK. Además, se han identificado diferentes rutas relacionadas con la longevidad en la que la AMPK actúa como regulador clave, como la inhibición del factor nuclear κ B (NF- κ B), la inhibición del complejo I de la diana mecánica de la rapamicina (mTORC1) o la activación de la ruta de las sirtuinas o de la proteína Forkhead box O1 (FOXO1).

Por lo tanto, numerosos estudios han investigado si la promoción de un mantenimiento efectivo de la activación de la AMPK puede proteger contra la DM2 y promover un envejecimiento más saludable. Como se ha comentado anteriormente, entre las moléculas que tienen la capacidad de activar la AMPK están algunas biguanidas que tienen efectos hipoglucémicos y entre las que se encuentra la metformina, que es la única que está disponible comercialmente, la fenformina o la buformina. Estas dos últimas son mucho más potentes que la metformina, pero tienen numerosos efectos secundarios, de ahí que no se prescriban. La metformina activa de manera indirecta a la AMPK por medio de la inhibición parcial de la actividad del complejo I de la cadena transportadora de electrones mitocondrial, lo que aumenta el ratio adenosín monofosfato/adenosín trifosfato (AMP/ATP). Dicho ratio es un indicador del estado energético de la célula y un elevado ratio AMP/ATP produce la activación de la AMPK. »

**EL PROCESO
DE ENVEJECIMIENTO
PROVOCA EL
AUMENTO DEL RIESGO
A DESARROLLAR
DETERMINADAS
ENFERMEDADES,
COMO LA DIABETES
MELLITUS TIPO 2
(DM2), ENFERMEDADES
NEURODEGENERATIVAS
O EL DESARROLLO
DE TUMORES.**



» Numerosos estudios experimentales han demostrado que la *metformina* retrasa numerosos procesos del envejecimiento y aumenta la esperanza de vida en individuos sanos³. Entre los procesos que modula la metformina se encuentra la desregulación de la cascada de señalización insulina/factor de crecimiento similar a la insulina tipo 1 (INS/IGF1) o la acumulación de daño oxidativo⁴. En base a estas y muchas otras evidencias científicas se ha propuesto el uso de metformina en humanos para promover un envejecimiento más saludable. En este sentido, es remarcable el estudio "*Targeting Aging by Metformin*", que ha supuesto un hito en la investigación biomédica, ya que es la primera vez que se ha propuesto y aceptado el uso de una intervención farmacológica para tratar el envejecimiento en humanos⁵. Sin duda, los resultados de este estudio serán fundamentales para conocer el potencial del uso de intervenciones que se emplean para el tratamiento de la DM2 para promover un envejecimiento exitoso.

Como se ha mencionado anteriormente, la obesidad es el principal factor de riesgo

para el desarrollo de la DM2. La obesidad implica una sobreexposición a nutrientes que conlleva la liberación mantenida de insulina que produce, a largo plazo, la resistencia a dicha hormona. Por ello, una manera de contener la DM2 es mediante el ejercicio y/o la restricción calórica, que se pueden considerar eventos de estrés metabólico que también pueden inducir a la activación de la AMPK, estimulando la captación de glucosa de la sangre y la biogénesis mitocondrial, es decir, aportando las herramientas para una mejora del rendimiento energético a nivel celular. La restricción calórica consiste en la reducción de la ingesta de calorías sin malnutrición y se ha determinado que esta intervención prolonga la esperanza de vida en diferentes organismos modelo. Se puede realizar con una aproximación que consiste en limitar el número de calorías ingeridas al día o limitar en cada ingesta el número de calorías. También existen otros tipos de aproximaciones como es el ayuno intermitente, que consiste en restringir la ingesta de nutrientes durante un periodo determinado de tiempo. Se ha confirmado que el ayuno intermitente puede prevenir e incluso

revertir la DM2 en modelos de ratón⁶. Estudios en roedores han determinado que a nivel molecular el ayuno intermitente produce un aumento de la sensibilidad de la señalización del receptor de insulina, facilitando que la insulina estimule más fácilmente la captación de glucosa por parte de las células. Adicionalmente, el ayuno intermitente produce una reducción de la señalización de la ruta de la proteína diana de la *rapamicina* (mTOR) y una mejora de la función mitocondrial y de la autofagia⁷. En humanos el ayuno intermitente reduce los niveles de colesterol en la circulación, produciendo mejoras a nivel cardiovascular, lo que contribuye a conseguir un envejecimiento más saludable⁸.

Otra intervención que puede tener efectos positivos en el control de la DM2 y en el envejecimiento es intervenir en el aporte de macronutrientes en la dieta. Se conoce que las dietas ricas en carbohidratos y pobres en proteínas promueven la salud y la longevidad en modelos murinos, mientras que las dietas pobres en proteínas promueven la delgadez y un mejor control glucémico en humanos⁹. El »

» aporte de los aminoácidos que forman las proteínas tiene un fuerte impacto en el metabolismo y está asociado con obesidad, envejecimiento prematuro y fragilidad en ratones⁹. Recientemente, se han realizado estudios nutricionales que han ayudado a elucidar la interacción entre la composición de la dieta y la densidad energética. Se ha visto que la actividad del mTORC1, que tiene un papel central en la regulación metabólica y que es sensible a los niveles de aminoácidos procedentes de la dieta, está reducida en animales alimentados con dietas hipoproteicas, lo cual contribuye a aumentar las esperanzas de salud y de vida^{6,9,10}. Estudios independientes han determinado que una dieta pobre en metionina, uno de los 20 aminoácidos que forman parte de nuestras proteínas, se traduce en un mejor control de la homeostasis de la glucosa, produce mejoras en la sensibilidad a la insulina y en la tolerancia a la glucosa, y un aumento de la β -oxidación de los ácidos grasos. Estudios paralelos han demostrado que la restricción de la metionina favorece la esperanza de vida en diferentes organismos modelo, como roedores¹¹. Muchos de los resultados observados en modelos de ratón se han confirmado en ensayos clínicos llevados a cabo en humanos¹¹.

En este punto, se puede establecer un punto de unión entre la *metformina* y la

restricción de la síntesis de la metionina, puesto que, en modelos animales, la metformina produce alteraciones en el ciclo del folato, el cual produce los sustratos para la síntesis endógena de la metionina¹². Otro tipo de aminoácidos son los ramificados, que son la leucina, la isoleucina y la valina, denominados así por la cadena ramificada de átomos de carbono unida al grupo alifático que conforman su estructura. Ya en el siglo XX se correlacionaron los niveles de este tipo de aminoácidos con la obesidad y la resistencia a la insulina y actualmente se conoce que elevados niveles de este grupo de aminoácidos se asocian a una mayor incidencia de DM2^{6,10}. Una de las principales vías de señalización activadas por estos aminoácidos es la ruta mTOR. En los últimos años se ha desarrollado un gran interés en inhibidores farmacológicos del mTOR. Es relevante comentar que la *rapamicina*, el más extensamente utilizado inhibidor de mTORC1, produce un aumento en la esperanza de vida en ratones¹³. Es interesante que la *rapamicina* genera intolerancia a la glucosa por medio de la alteración del complejo 2 de mTOR (mTORC2)¹⁴. En este sentido, esta dicotomía, ya que la misma molécula aumenta la longevidad y produce intolerancia a la glucosa, se puede explicar porque la inhibición de la señalización celular del complejo mTORC1 producida por la *rapamicina* inhibe la señalización de la ruta de

la insulina a nivel del sustrato del receptor de la insulina¹⁵.

Para concluir, es importante indicar que la dieta y los hábitos de vida juegan un papel fundamental en la predisposición a la DM2 y al envejecimiento prematuro. Un control en la ingesta de determinados macronutrientes puede favorecer un mejor estado de la salud metabólica y un mejor envejecimiento. La restricción calórica o las dietas hipoproteicas son dos ejemplos de cómo el control de la dieta puede proteger del desarrollo de enfermedades y complicaciones asociadas con la edad, como es el caso de la DM2. Por otro lado, el sedentarismo predispone a un envejecimiento acelerado y a la aparición de las complicaciones ya citadas, por lo que es importante combatir dicho hábito con el ejercicio físico. Por último, es necesario enfatizar que en los últimos años se ha avanzado mucho en el conocimiento de intervenciones farmacológicas que pueden producir un envejecimiento óptimo, sin enfermedades crónicas, a través de promover un exquisito control del metabolismo de la glucosa. En este sentido, las investigaciones que se están realizando en la actualidad, entre las que destaca el proyecto *“Targeting Aging by Metformin”*, dictarán el potencial que tienen intervenciones para el tratamiento de la DM2 en la promoción de un envejecimiento exitoso. **D**

REFERENCIAS:

- 1.- Salminen, A. & Kaarinanta, K. AMP-activated protein kinase (AMPK) controls the aging process via an integrated signaling network. *Ageing research reviews* 11, 230-241, doi:10.1016/j.arr.2011.12.005 (2012).
- 2.- Reznick, R. M. et al. Aging-associated reductions in AMP-activated protein kinase activity and mitochondrial biogenesis. *Cell metabolism* 5, 151-156, doi:10.1016/j.cmet.2007.01.008 (2007).
- 3.- Martin-Montalvo, A. et al. Metformin improves healthspan and lifespan in mice. *Nature communications* 4, 2192, doi:10.1038/ncomms3192 (2013).
- 4.- Hu, D. et al. Metformin: A Potential Candidate for Targeting Aging Mechanisms. *Aging and disease* 12, 480-493, doi:10.14336/AD.2020.0702 (2021).
- 5.- Kulkarni, A. S., Gubbi, S. & Barzilai, N. Benefits of Metformin in Attenuating the Hallmarks of Aging. *Cell metabolism* 32, 15-30, doi:10.1016/j.cmet.2020.04.001 (2020).
- 6.- Green, C. L., Lamming, D. W. & Fontana, L. Molecular mechanisms of dietary restriction promoting health and longevity. *Nature reviews. Molecular cell biology* 23, 56-73, doi:10.1038/s41580-021-00411-4 (2022).
- 7.- Weichhart, T. mTOR as Regulator of Lifespan, Aging, and Cellular Senescence: A Mini-Review. *Gerontology* 64, 127-134, doi:10.1159/000484629 (2018).
- 8.- Stekovic, S. et al. Alternate Day Fasting Improves Physiological and Molecular Markers of Aging in Healthy, Non-obese Humans. *Cell metabolism* 30, 462-476 e466, doi:10.1016/j.cmet.2019.07.016 (2019).
- 9.- Green, C. L. & Lamming, D. W. A food with medicine approach to health. *Cell metabolism* 33, 2303-2304, doi:10.1016/j.cmet.2021.11.012 (2021).
- 10.- Babygirija, R. & Lamming, D. W. The regulation of healthspan and lifespan by dietary amino acids. *Translational medicine of aging* 5, 17-30, doi:10.1016/j.tma.2021.05.001 (2021).
- 11.- Kitada, M., Ogura, Y., Monno, I., Xu, J. & Koya, D. Effect of Methionine Restriction on Aging: Its Relationship to Oxidative Stress. *Biomedicine* 9, doi:10.3390/biomedicine9020130 (2021).
- 12.- Annibal, A. et al. Regulation of the one carbon folate cycle as a shared metabolic signature of longevity. *Nature communications* 12, 3486, doi:10.1038/s41467-021-23856-9 (2021).
- 13.- Harrison, D. E. et al. Rapamycin fed late in life extends lifespan in genetically heterogeneous mice. *Nature* 460, 392-395, doi:10.1038/nature08221 (2009).
- 14.- Lamming, D. W. et al. Rapamycin-induced insulin resistance is mediated by mTORC2 loss and uncoupled from longevity. *Science* 335, 1638-1643, doi:10.1126/science.1215135 (2012).
- 15.- Yoneyama, Y. et al. Serine Phosphorylation by mTORC1 Promotes IRS-1 Degradation through SCFbeta-TRCP E3 Ubiquitin Ligase. *iScience* 5, 1-18, doi:10.1016/j.isci.2018.06.006 (2018).