

Mechanisms of association between Alzheimer's disease and diabetes mellitus: The insulin paradox

Mecanismos de asociación entre Enfermedad de Alzheimer y Diabetes Mellitus: La paradoja de la insulina

Hernández-Contreras Karla Aketzalli^a | Martínez-Díaz Jorge Antonio^a | Hernández-Aguilar María Elena^b
Herrera-Covarrubias Deissy^b | Rojas-Durán Fausto^b | Aranda-Abreu Gonzalo Emiliano^b 

a. Doctorado en Investigaciones Cerebrales. Universidad Veracruzana

b. Centro de Investigaciones Cerebrales. Universidad Veracruzana

Correspondence

Dr. Gonzalo Emiliano Aranda Abreu.
Centro de Investigaciones Cerebrales.
Universidad Veracruzana. Av. Luis
Castelazo Ayala s/n, carr. Xalapa-
Veracruz, km 3.5, C.P. 91190, Xalapa,
Veracruz, México.

✉ garanda@uv.mx

Abstract

Between Alzheimer's Disease (AD) and Diabetes Mellitus (DM) it has been evidenced that there are multiple mechanisms in common in both pathologies, ranging from cognitive deterioration in the clinical aspect to biochemical alterations of which the following can be highlighted; the increase in pro-inflammatory agents and excitotoxicity, increase in oxidative stress and increase in the final products of advanced glycation (AGEs), alterations in glucose metabolism, as well as alterations in the mTORC1 /S6 and GSK-3 pathways β ; It also highlights the role of Insulin Resistance (Ri), where this alteration is linked to both AD and MD at various points in their physiopathology, either by influencing the different mechanisms mentioned above or directly. **Objective.** It is described how the influence of this hormone is such, whether its levels are high, effect known as hyperinsulinism or low effect known as hypoinsulinism, since both extremes lead to neurodegenerative effects characteristic of AD, mainly in the increase of β amyloid (A β) and hyperphosphorylated tau (pTau), through different processes. **Contribution.** We describe this phenomenon as "The insulin paradox", in which the insulin/PI3K/Akt pathway also stands out as a crucial point, since independently of hyper or hypoinsulinism conditions this pathway is altered in both scenarios. This relationship between AD and DM is considered from the point of view of hypoglycemic treatments aimed at the attention of DM, which seem to interfere with AD, through several of the mechanisms in common that these pathologies have. **Conclusion.** Although it is too early to consider that these treatments for AD will give the same results in cases of AD, these data are valuable precedents in the search for therapeutic alternatives for AD.

Keyword: Alzheimer's, Diabetes, Insulin, Amyloid, Tau

Resumen

Entre la Enfermedad de Alzheimer (EA) y la Diabetes Mellitus (DM) ha sido evidenciado que existen múltiples mecanismos en común en ambas patologías, que van desde el deterioro cognitivo en el aspecto clínico hasta alteraciones bioquímicas de las cuales destacan; el aumento de los agentes proinflamatorios y la excitotoxicidad, aumento del estrés oxidativo y aumento de los productos finales de la glicación avanzada (AGEs), alteraciones del metabolismo de la glucosa, así como alteraciones de las vías mTORC1 /S6 y GSK-3 β ; también destaca el papel de la Resistencia a la Insulina (Ri), donde esta alteración está vinculada tanto con EA como con DM en diversos puntos de su fisiopatología, ya sea mediante la influencia en los diferentes mecanismos antes mencionados o bien de forma directa. **Objetivo.** Describir como la influencia de esta hormona es tal, tanto si sus niveles son altos, efecto conocido como hiperinsulinismo o bajos efecto conocido como hipoinsulinismo, puesto que ambos extremos conducen a efectos neurodegenerativos característicos de EA, principalmente en el aumento de β amiloide (A β) y Tau hiperfosforilada (pTau), a través de distintos procesos. **Aporte.** Describimos este fenómeno nombrando como: "La paradoja de la insulina", en la cual además destaca la vía insulina/I3K/Akt como punto crucial, ya que independientemente de las condiciones de hiper o hipoinsulinismo esta vía se altera en ambos escenarios. Esta relación entre EA y DM se considera desde el aspecto de los tratamientos hipoglucemiantes dirigidos a la atención de DM, los cuales parecen interferir con EA, a través de varios de los mecanismos en común que tienen estas patologías. **Conclusión.** Aunque es muy prematuro considerar que estos tratamientos para DM darán los mismos resultados en los casos de EA, estos datos son valiosos precedentes en la búsqueda de alternativas terapéuticas para EA.

Palabras Clave: Alzheimer, Diabetes, Insulina, Amiloide, Tau



Introducción

La demencia se caracteriza por un deterioro cognitivo secundario a un daño neurológico generalmente irreversible y progresivo, cuyas manifestaciones afectan múltiples aspectos de la vida de quienes la padecen. Se puede manifestar en diversas edades dependiendo de la etiología, aunque es más frecuente en la tercera edad de la vida, cabe resaltar que no se trata de una condición normal en ninguna etapa de la vida¹. Existen diversos tipos de demencia, como son: la demencia vascular, demencia de cuerpos de Lewy, demencia por trastorno frontotemporal, demencia asociada a otras enfermedades, demencia mixta y enfermedad de Alzheimer (EA). Actualmente 50 millones de personas sufren demencia en todo el mundo; estimándose que para el año 2030 la cifra ascenderá a 82 millones. De estos casos se considera que la EA representa entre el 60% y 70%².

La EA se caracteriza por el deterioro progresivo de la memoria, ocasionalmente acompañado por: afasia, apraxia, agnosia o alteraciones de la actividad de ejecución, así como del estado de ánimo; dichas alteraciones afectan progresivamente la autonomía del paciente². La EA puede clasificarse en dos subtipos: EA Esporádica (EAE) y EA Hereditaria (EAH)³. La EAE se ha identificado como un trastorno poligénico asociado a diversos factores de riesgo y la EAH está vinculado a mutaciones en genes específicos tales como los que codifican la Proteína Precursora Amiloide (APP), Presenilin 1 (PSEN1) o Presenilin 2 (PSEN2), lo que se asocia con un inicio más temprano del proceso neurodegenerativo y con una probabilidad del 50% de heredar esta condición a sus descendientes directos⁴.

La DM es un padecimiento sistémico, crónico degenerativo, de carácter heterogéneo con grados variables de predisposición hereditaria y con participación de diversos factores ambientales⁵; caracterizado por hiperglucemia crónica debido a la deficiencia en la producción o acción de la insulina, lo que afecta al metabolismo intermedio de los carbohidratos, proteínas y grasas⁶. Actualmente la clasificación de la DM es la siguiente; Diabetes Mellitus tipo 1 (DM1), Diabetes Mellitus tipo 2 (DM2), Diabetes Mellitus Gestacional y Diabetes específicas por otras causas⁷. De acuerdo con la ADA los criterios diagnósticos de DM2 son, glucosa en ayuno ≥ 126 mg/dL (con ayuno de 8 horas), Glucosa plasmática a las 2 horas ≥ 200 mg/dL durante una prueba oral de tolerancia a la glucosa, Hemoglobina glicosilada (HbA1c) $\geq 6.5\%$ y paciente con síntomas clásicos de hiperglicemia o crisis hiperglicémica con una glucosa al azar ≥ 200 mg/dL⁵.

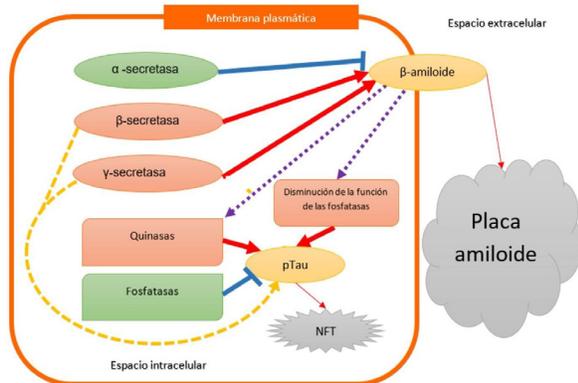
Glucosa e Insulina como elementos clave en la homeostasis cerebral

La glucosa es la principal fuente de energía para el cerebro de los mamíferos⁸ y la mayor parte de esta energía a nivel cerebral es utilizada para mantener en buenas condiciones a las células cerebrales y favorecer su funcionamiento⁹. Parte del metabolismo cerebral de la glucosa está controlado por la insulina a través los receptores de insulina (IR), los cuales regulan la captación celular de glucosa en el hipotálamo mediante la actividad de la vía fosfatidil inositol 3 cinasa (PI3K), destacando además el papel de esta estructura cerebral en el proceso de memoria^{10,11}. La señalización de la insulina y del factor de crecimiento insulinoide (IGF) desempeñan un papel clave en el metabolismo cerebral de la glucosa, principalmente en regiones importantes para el aprendizaje y la memoria. Estos receptores son importantes en el desarrollo de la plasticidad sináptica al modular la membrana celular, la expresión y regulación tanto de receptores como de neurotransmisores excitadores e inhibidores (como la acetilcolina, norepinefrina, glutamato y GABA), involucrados en la consolidación a largo plazo¹². Otra función de la insulina es la regulación negativa de la fosforilación de tau, mediante la vía insulina/PI3K/Akt, la cual ocasiona una disminución de la actividad de GSK-3, considerada una de las principales quinasas implicadas en la fosforilación de tau¹³. Lo que apoya la importancia del metabolismo de la glucosa y la actividad de la insulina en el desarrollo de la EA⁹.

Fisiopatología de EA (A β y Tau-P)

El A β se origina de la proteólisis de la proteína precursora amiloide (APP), la cual es una proteína transmembranal muy abundante en neuronas. La APP puede ser procesada mediante dos vías principalmente: en la vía no amiloidogénica, interactúa con la α -secretasa la cual realiza una escisión a nivel del dominio transmembranal impidiendo la formación del A β y originando formas solubles de APP (APPs) cuyas propiedades resultan ser neuroprotectoras y neurotróficas¹⁴; en la vía amiloidogénica la escisión de APP es realizada por las β y γ secretasas, la proteólisis resultante genera un péptido de 39 a 42 aminoácidos conocido como A β , cuyos principales subtipos asociados a EA son A β 40 y A β 42¹⁵. A β es un compuesto hidrofóbico y tiende a agregarse formando oligómeros que resultan neurotóxicos, se acumulan y forman las llamadas placas amiloides (Figura 1)¹⁵.

En condiciones normales la cantidad producida del A β es mínima y se aclara gracias al transporte vascular de la

Figura 1. Fisiopatología general de la cascada amiloide en la EA

Fisiopatología general de la cascada amiloide en la EA (flecha morada), el papel de las quinasa y las secretasas (β y γ) como principales responsables de la producción de pTau y β -amiloide respectivamente (flechas rojas); la influencia positiva de las β y γ secretasas sobre el aumento de la producción de pTau (flecha amarilla) así como la influencia protectora de las α secretasas y las Tau fosfatasa al disminuir la producción de β -amiloide y pTau respectivamente (líneas azules) se observa además que la acumulación de pTau conforma agregados llamados Ovillos Neurofibrilares (NFT) mientras que la acumulación de β -amiloide forma placas seniles, las cuales junto a los NFT son consideradas como las alteraciones principales y características de EA.

barrera hematoencefálica, el drenaje linfático, degradación por la enzima degradadora de insulina (EDI) y degradación por microglía residente. En cambio, en sujetos con EA la afectación de estos mecanismos de aclaramiento junto con el aumento de la actividad de las β y γ secretasas, especialmente el subtipo BACE1, considerada una de las β secretasas mayormente asociadas a EA; propician el aumento de placas amiloideas incluso hasta 5 a 10 veces mayor que en sujetos sanos¹⁶. Las alteraciones asociadas a la presencia de $A\beta$ son: interferencia en la comunicación sináptica de las neuronas, atrofia tanto axonal como dendrítica, activación de la glía (microglía y astrocitos), alteraciones de la señalización de insulina y el metabolismo de la glucosa, culminando con la apoptosis de las neuronas¹⁴.

Considerando lo antes descrito y el hecho de que la acumulación de $A\beta$ parece aumentar la expresión de pTau mediante el aumento de la actividad de las fosfatasa y disminución de la actividad de las quinasa por alteraciones en su expresión o activación, se ha postulado la hipótesis amiloide, la cual considera a este péptido como el punto de partida del proceso patológico de EA¹⁷.

En cuanto a la proteína Tau, su función consiste en ensamblar y estabilizar los microtúbulos a nivel axonal, favoreciendo la transmisión del impulso nervioso¹⁴. Las principales quinasa

que fosforilan a Tau incluyen la glicógeno-sintasa quinasa-3 β (GSK-3 β), la proteína quinasa 5 dependiente de ciclina (CDK5), la proteína quinasa dependiente de cAMP (PKA), la proteína quinasa activada por mitógeno (MAPK), quinasa dependiente de calcio-calmodulina II (CaMK II) y la quinasa de afinidad a microtúbulos (MARK)¹⁸. En contraposición a las quinasa encontramos a las fosfatasa, las cuales al interactuar con pTau la desfosforilan permitiendo que continúe desarrollando sus funciones de manera adecuada, la fosfatasa más activa sobre Tau es la proteína fosfatasa 2 (PP2A). En la EA existe un desequilibrio entre la actividad aumentada de las quinasa y la disminución de la actividad de las fosfatasa, por lo que hay un aumento en la fosforilación de Tau¹⁸.

En condiciones normales Tau es fosforilada en 2 a 3 fosfatos por proteína; mientras que en sujetos con EA la fosforilación es mayor llegando a ser de aproximadamente 9 fosfatos por proteína¹⁸. Si tau es fosforilado en la región rica en prolinas se acumula principalmente en el compartimento somato-dendrítico y si la fosforilación se da en el dominio C-terminal se acumulará en la porción distal del axón¹⁹ formando así los NFT, en ambos casos pTau deja de cumplir sus funciones fisiológicas causando el colapso del citoesqueleto²⁰. Este proceso ocasiona el bloqueo del transporte de nutrientes y otras moléculas al interior de las neuronas²¹ lo cual conduce a la pérdida sináptica, disminución del transporte axonal anterógrado de componentes como: moléculas de señalización, factores tróficos y orgánulos⁴.

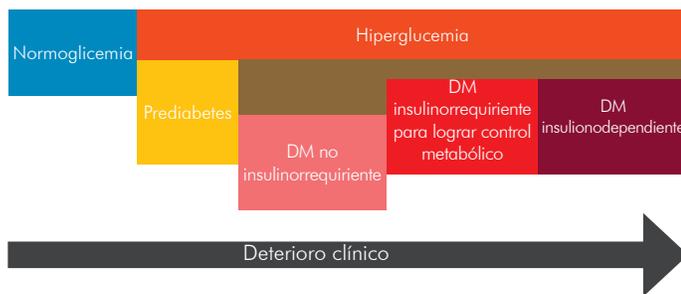
Se calcula que los procesos implicados en el deterioro neurológico inician 20 a 30 años antes de que el paciente desarrolle manifestaciones clínicas²² entre ellos destaca la disminución del metabolismo cerebral de la glucosa, que se ha identificado incluso antes de la deposición de las placas de $A\beta$ ²³. Ahora bien, las alteraciones del metabolismo de la glucosa, la resistencia a la insulina y el estado proinflamatorio antes descritos como parte del proceso de EA también son alteraciones importantes en DM como se describirá a continuación.

Fisiopatología de la DM

La DM2 cursa por diversas etapas que van desde la prediabetes hasta DM insulino-requiriente para sobrevivir⁵ (Figura 2), todas estas etapas caracterizadas por dos mecanismos fundamentales; la resistencia a la insulina (Ri) y la pérdida de la función secretora de las células beta pancreáticas, las cuales conducen a un estado hiperglucémico²⁴. La Ri se asocia con inflamación sistémica de bajo grado y desempeña un papel importante en la patogénesis de la DM2 mediante la inhibición de la cascada de señalización del receptor de insulina (IR)²⁴.

La actividad de tirosina cinasa del IR, se encuentra disminuida y se considera que puede ser una consecuencia del aumento en la actividad de la tirosina fosfatasa o en la fosforilación del complejo serina-treonina del IR²⁵, manifestándose como una disminución de la actividad de esta hormona en varios tejidos como el páncreas, hígado, músculo esquelético, tejido adiposo y cerebro²⁵. Una vez iniciado este proceso las células beta aumentan la secreción de insulina para mantener un estado de normoglicemia, efecto conocido como hiperinsulinismo el cual es el principal signo de Ri en fase temprana²⁶. El estado de hiperinsulinismo se trata de un aumento por parte de las células beta pancreáticas en la producción y secreción de insulina²⁶, sin embargo, la producción de insulina paulatinamente irá disminuyendo a causa de la glucotoxicidad. Este efecto se desarrolla cuando el estado hiperglucémico persiste con niveles mayores a 250 mg/dl induciendo la apoptosis de las células pancreáticas e interfiriendo con la acción periférica de la insulina²⁷.

Figura 2. Etapas de la DM2 de acuerdo a la estaficación de la ALAD



Etapas de la DM2 de acuerdo a la estaficación de la ALAD (Asociación Latinoamericana de Diabetes) iniciando con; Normoglicemia seguido de Hiperglucemia; la cual inicia con la Regulación Alterada de la glucosa / prediabetes y posteriormente puede progresar a Diabetes mellitus, la cual se subdivide en 1) DM no insulino-requiriente, 2) DM insulino-requiriente para lograr control metabólico 3) DM insulino-requiriente para sobrevivir (verdadera DM insulino-dependiente)

Mecanismos fisiopatológicos comunes entre EA y DM

Estudios recientes proponen una relación entre EA y DM ya que estos presentan diversos mecanismos patogénicos en común²⁸. Partiendo de la observación de que en pacientes diabéticos se presenta un progresivo deterioro cognitivo caracterizado por afectación de la memoria, las medidas de atención, el procesamiento de la información y el funcionamiento ejecutivo;

este último vinculado con la ralentización mental y motora. En cuanto a las modificaciones microestructurales de los sujetos con DM se ha observado una disminución en el volumen global cerebral asociado a una disminución del número de neuronas, así como aumento de la atrofia cortical, infartos y alteraciones en las diversas vías metabólicas cerebrales^{29,30}. En modelos animales de DM1 y DM2 se ha observado aumento de la pérdida neuronal, neuritas distróficas, producción aumentada de APP y A β , así como un aumento de la actividad de las β -secretasas, todos estos efectos más pronunciados en los modelos DM2, y disminución del IGF-1, así como la expresión de Akt y GSK-3 en modelos tanto de DM1 como DM2³¹.

Resistencia a la insulina e IGF

La Ri es una alteración importante en los pacientes diabéticos que inicia desde la etapa temprana de prediabetes²⁴. Las regiones cerebrales con mayor concentración de receptores de insulina son el hipocampo y la corteza entorrinal, las cuales se ven mayormente afectadas por Ri durante las fases iniciales de la EA³². Evidencia reciente indica que en pacientes con EA se desarrolla una disminución en la expresión de los genes que codifican la insulina e IGF I y II en el tejido cerebral, así como una disminución en la expresión de los genes que codifican los receptores de insulina e IGF-I, lo cual nos demuestra que las alteraciones de los IR y la Ri tienen un papel importante tanto en EA como en DM (Figura 3)³³. Es importante destacar que la Ri se acompaña de un constante estado proinflamatorio con el cual mantiene una relación sinérgica bidireccional, razón por la cual es importante considerar los efectos de estos agentes proinflamatorios al abordar patologías tan ligadas a Ri²⁴.

Agentes proinflamatorios y Excitotoxicidad

Entre los agentes proinflamatorios más importantes asociados a Ri encontramos a las citosinas proinflamatorias IL-6, IL-8 y proteína C reactiva (CRP). Estas citocinas favorecen la acción de la vía PI3K-Akt mediante la cual se inhibe la actividad de los transportadores de glucosa y la síntesis de glucógeno, promoviendo el estado hiperglucémico al mismo tiempo que regula la translocación de los receptores glutamatérgicos N-metil-d-aspartato (NMDA)¹¹. Estos efectos sobre los receptores NMDA están implicados en el aumento de la actividad de las vías glutamatérgicas³⁴. Efecto conocido como excitotoxicidad, la cual potencia el daño neuronal mediante dos mecanismos: 1) a corto plazo se produce un edema celular por apertura de los canales de Na⁺ y Cl⁻; 2) a largo plazo, mediante la activación de los receptores NMDA, los cuales permiten la internalización de

A su vez TNF- α disminuye la actividad de IDE y con esto el aclaramiento de A β ³⁷. Por otra parte, se ha encontrado que los niveles elevados de TNF- α favorecen la activación de los astrocitos y la muerte neuronal, así como la producción de A β ³⁸.

Estrés oxidativo

Otra alteración vinculada a la producción de A β es el estrés oxidativo³⁹. Esta alteración se desencadena cuando las células con defectos en la señalización de insulina tienden a obtener energía a partir de la fosforilación oxidativa, lo que aumenta la producción de ROS⁴⁰. Tras el aumento de las ROS, la membrana lipídica sufre peroxidación debido a la degradación oxidativa de ácidos grasos poliinsaturados. Los productos de la peroxidación de lípidos se encuentran aumentados en el hipocampo y la corteza, estructuras afectadas en la EA²². Así también, en ratones se ha observado el aumento de marcadores de peroxidación de la membrana lipídica en regiones cerebrales vulnerables a la formación de NFT (corteza cerebral y el hipocampo) y una correlación entre el grado de neurodegeneración y los niveles de isoprostano, ácido araquidónico y ácido docosahexaenoico, antecediendo a la deposición de A β ²². Dichas alteraciones provocan también una disminución de la acetilcolina, la cual en condiciones normales favorece la producción de las formas solubles de APP mediante los receptores muscarínicos m1 y m3¹⁴.

Aumento de los Productos Finales de la Glicación Avanzada

Otro factor presente en el estado hiperglucémico es la producción aumentada de los productos finales de la glicación avanzada (AGEs). Los AGEs se producen en el organismo a partir de la interacción entre carbohidratos reductores y los grupos amino de diversas proteínas sin intervención enzimática, su producción depende de tres principales factores que son la biodisponibilidad de proteínas susceptibles, la glucemia y la semivida de las proteínas a las que modifican. Para realizar el proceso de modificación proteica se requiere la participación de receptores específicos para AGEs (RAGEs), los cuales se expresan principalmente en células endoteliales, células del músculo liso, cardiomiocitos, monocitos, microglia y neuronas, en la especie humana. Los AGEs guardan una estrecha relación con mecanismos como el aumento en la expresión de proteínas de matriz extracelular, moléculas de adhesión vascular como VCAM-1, citosinas y factores de crecimiento, mediante los cuales contribuyen a los procesos de quimiotaxis, angiogénesis, estrés oxidativo, proliferación celular, apoptosis y agregación de A β ⁴¹.

Ahora bien, existe la posibilidad de una relación sinérgica bidireccional entre la agregación de A β y la producción de los AGEs, ya que los niveles de uno aumentan en presencia del otro y viceversa⁴².

Hiperglucemia

Se ha observado que pacientes diabéticos y prediabéticos presentan deterioro cognitivo, cuyo progreso está estrechamente ligado con el tiempo de exposición a hiperglucemia⁴³, ya que esta ha demostrado inducir apoptosis de neuronas corticales y favorecer la hiperfosforilación de tau^{10,44,45}. A su vez, en un estudio postmortem con cerebros humanos, se observó que en personas afectadas por la EA presentaban una mayor concentración de glucosa en el tejido cerebral, acompañada de una disminución más pronunciada del transportador de glucosa subtipo GLUT 3⁴⁶. Sin embargo, se han observado alteraciones propias de la EA en modelos animales en ausencia de hiperglucemia, como son el aumento de los genes que codifican APP y Tau, así como la disminución de la expresión de genes que codifican insulina y sus receptores asociados, mediante la inducción de Ri en cerebro mediante la administración de estreptozotocina intracerebral con lo cual se evita la hiperglucemia⁴⁷. Lo que sugiere que la hiperglucemia no es el único mecanismo causal de daño neurológico que vincula DM con EA, pero sí es un factor importante que favorece el deterioro neurológico^{43,46}.

Vía mTORC1 / S6

La vía de señalización mTOR se asocia con la formación de la memoria y el metabolismo de la glucosa. Las alteraciones en la función de esta vía pueden desencadenar hiperglucemia, al mismo tiempo, esta vía resulta sensible a modificaciones en las condiciones de desarrollo celular como la presencia o ausencia de factores de crecimiento, energía, estrés y nutrientes como la glucosa. Condiciones como la hiperglucemia desencadenan daño neurológico a través de esta la vía mTOR, específicamente mediante la vía mTORC1/S6k. También se asocia con el aumento de la hiperfosforilación de tau y la disminución de la proteína neuroprotectora Caveolin-1, al mismo tiempo que inhibe el metabolismo celular de la glucosa, es decir que la vía mTORC1/S6k tiene un efecto sinérgico bidireccional con la hiperglucemia^{30,48}. La vía mTORC1/S6k se perfila como una diana terapéutica en la atención de la EA, ya que se ha observado que al inducir la desfosforilación de S6K mediante la administración de metformina, disminuyen los niveles de pTau⁴⁹.

Glucógeno sintasa quinasa -3 β (GSK-3 β)

Continuando con las vías relevantes en el proceso neurodegenerativo encontramos a GSK-3 β , la cual es una serina/treonina quinasa importante en la fosforilación de tau como parte de un proceso fisiológico normal. Sin embargo, en condiciones de hiperinsulinismo existe una sobre activación de GSK-3 β lo que conduce a la hiperfosforilación de Tau y la producción de NTF al activarse la vía insulina/PI3K/Akt⁵⁰. Se considera que GSK-3 β aumenta su afinidad por Tau mediante la interacción con PS1 mutado, favoreciendo la producción de pTau⁵⁰. GSK-3 β también es sobre activado en presencia de A β por acción de la proteína quinasa dependiente de ARN de doble cadena (PKR) la cual también se asocia con el aumento de la producción de la beta secretasa BACE1⁵¹. También se ha demostrado en un modelo de DM en ratas a las que se les administró estreptozotocina intraperitoneal, que la hiperglucemia sobre activa a GSK-3 β al mismo tiempo que promueve la disminución de la actividad de AKT; así pues al administrar cloruro de litio en uno de los grupos de este modelo, se logró la inhibición directa de la actividad de GSK-3 β así como la disminución de A β y pTau, al mismo tiempo mejoran los procesos de aprendizaje y memoria⁵². Actualmente contamos con más evidencia que demuestra el importante papel del metabolismo de la glucosa sobre la producción de A β y pTau, y que elementos como la insulina parecen tener una relación más relevante de lo que se pensaba en la fisiopatología de EA.

Paradoja de la Insulina

Algunos estudios reportan que la insulina juega un papel importante en el desarrollo y progresión tanto de EA como DM, y resulta interesante que esta parece tener una influencia paradójica frente a los mecanismos de desarrollo y progresión de EA. Se ha observado que el hiperinsulinismo de la fase inicial de la DM2²⁵ interfiere con la eliminación del A β , ya que la insulina que logra atravesar la barrera hematoencefálica es eliminada por la EDI, la cual es la responsable del aclaramiento de A β . La competencia entre la insulina y el A β por la enzima EDI explica la asociación entre el hiperinsulinismo y los niveles aumentados de A β ²⁶. Además, se ha observado que la insulina acelera el tráfico de APP y A β , desde el retículo endoplásmico y el aparato de Golgi hasta la membrana plasmática tras inhibir la acción de EDI sobre estos sustratos lo que favorece la deposición de estos al exterior de las neuronas y por tanto la formación de las placas seniles⁵³. En modelos animales se ha observado que el hiperinsulinismo se asocia a una mayor fosforilación de Tau mediante la vía insulina/PI3K/Akt similar

al efecto ocasionado por alteraciones en la actividad de GSK-3 β ⁵⁴. Resulta interesante que en ratones, a los cuales les fueron eliminados los receptores de insulina cerebrales, existe una menor predisposición a la acumulación temprana de A β y mejora la supervivencia⁵⁵. En contraposición, se ha observado que el hipoinsulinismo en tejido cerebral de ratones, inducido mediante la administración intracerebral de estreptozotocina, se asocia con un aumento de la enzima BACE1 y APP, ambas importantes para la generación de A β ⁵⁶. Otros cambios secundarios al hipoinsulinismo, condición presente en fases avanzadas DM1 y DM2, son la pérdida celular, gliosis y mayor inmunoreactividad para p53, alteraciones de la actividad GSK3A β , aumento pTau, ubiquitina y A β , cambios característicos de EA⁵⁷. Es así como observamos que la insulina parece ejercer efectos aparentemente paradójicos sobre diversos mecanismos implicados en EA y que dichos efectos dependen del hiperinsulinismo o hipoinsulinismo, aunado a esto la vía insulina/PI3K/Akt juega un papel de gran importancia en ambos escenarios. La influencia de la insulina en el desarrollo de alteraciones características de EA da paso a considerarla como una posible patología neuroendocrina. EA como Diabetes tipo 3: EA como enfermedad neuroendocrina Tal es la importancia de las alteraciones del metabolismo de la glucosa y la función de la insulina en el estudio de EA que diversos autores se refieren a EA como Diabetes tipo 3¹³. La idea de considerar a la EA como enfermedad neuroendocrina se postuló en el año 2005 por Steen Eric al encontrar alteraciones en los genes asociados a la expresión de insulina y receptores IGF en cerebros de pacientes con EA sin DM, lo cual lo llevó a proponer el concepto de EA como Diabetes tipo 3³³. Por su parte Lester-Coll en 2006, aportó evidencia que reforzó esta teoría al administrar estreptozotocina intracerebral en modelo de ratas, produciendo alteraciones en la disposición de insulina e IGF, así como de la función de sus receptores, tras lo cual observó alteraciones características de la EA⁴⁷. En ese mismo año, la doctora de la Monte y colaboradores, retomando el modelo de EA del doctor Lester-Coll, encontraron que la administración de agentes sensibilizadores a la insulina pueden tener eficacia terapéutica en la EA temprana⁵⁸.

Comorbilidad EA-DM

En modelos animales se ha observado que la inducción de DM en sujetos con EA se asocia con un aumento en la hiperfosforilación de Tau, sin embargo, no se ha observado aumento significativo en la formación de NFT⁴⁵. En ratones genéticamente modificados para desarrollar una comorbilidad entre DM y EA, productos de la cruce

de ratones APP23 y ratones diabéticos ob/ob, el fenotipo diabético tuvo un deterioro cognitivo acelerado asociado a la alteración del metabolismo de A β ; sin embargo, pese al deterioro cognitivo evidenciado, no se observó aumento del A β ⁵⁹. En un análisis postmortem en cerebros humanos se encontró que en los pacientes con EA-DM las placas de A β eran más grandes en la corteza temporal y el hipocampo que en los sujetos con EA sin DM asociada, mientras que en las cortezas parietal y frontal el tamaño fue mayor en los sujetos sólo con EA. Se observó también una mayor cantidad de AGEs, proteína receptora de AGEs y A en sujetos EA-DM. El número de células con agregados de proteína pTau fue mayor en sujetos EA-DM en el hipocampo y la corteza frontal y temporal. También se reportó una activación de la microglía fuera y dentro de las placas de A β en los sujetos con EA-DM en comparación a los sujetos EA en quienes la microglía sólo se activa al interior de las placas⁶⁰.

Conclusión

La EA y DM tienen múltiples mecanismos fisiopatológicos en común como el aumento de los agentes proinflamatorios y la excitotoxicidad, aumento del estrés oxidativo y los productos finales de la glicación avanzada, alteraciones del metabolismo de la glucosa, así como alteraciones de las vías mTORC1 /S6 y GSK-3 β y Resistencia a la Insulina.

En cuanto a “La paradoja de la insulina”, planteamos que esta hormona, puede tener un papel más importante respecto a EA del que se le ha atribuido hasta nuestros días, considerando la observación de que el hiperinsulinismo al promover la interacción de la insulina con EDI disminuye la degradación de A β por mecanismo de competencia, al mismo tiempo que dicha hormona acelera el tráfico de APP y A β , desde el retículo endoplásmico y el aparato de Golgi hasta la membrana plasmática lo que conduce a la acumulación aumentada de este péptido y la formación de los depósitos extracelulares en forma de placas; además el hiperinsulinismo se ha asociado con un aumento de la expresión de pTau a través de la vía insulina/PI3K/Akt; lo que nos llevaría a pensar que niveles bajos son protectores; paradójicamente el hipoinsulinismo parece aumentar la disposición de la enzima BACE1 y APP, la pérdida celular, gliosis y mayor inmunoreactividad para p53 y aumento de la actividad GSK3 β produciendo el aumento de pTau y A β ; cabe mencionar que tanto el hiperinsulinismo como hipoinsulinismo coinciden en la alteración de las vías insulina / PI3K / Akt y GSK-3 β .

Con respecto al concepto de EA como Diabetes tipo 3, consideramos la evidencia que ha llevado diversos científicos a

considerar a esta patología como una entidad neuroendocrina, principalmente en lo referente a Ri y la función alterada de EDI, sin embargo debemos hacer hincapié en el hecho de que EA es un padecimiento que aún no ha logrado ser comprendido completamente y que cada día conforme avanza la investigación científica se revelan nuevos aspectos de esta que van modificando ampliando nuestra percepción de esta.

Finalmente, consideramos que los fármacos hipoglucemiantes se perfilan como alternativas de tratamiento para casos de EA y no solo de DM como se ha hecho hasta ahora, aunque para ello aún falta aumentar la evidencia y conocimientos respecto a esta propuesta, pero basados en la evidencia actual, es posible considerar que vale la pena dar seguimiento a este aspecto.

Fuente de Financiamiento

Beca de estudios de Doctorado a Karla, Aketzalli Hernández-Contreras, CONACYT.

Referencias

1. Gale SA, Acar D, Daffner KR. Dementia. *Am J Med.* 2018;131(10):1161-1169. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29425707>
2. Patterson C. Alzheimer's Disease International. The World Alzheimer Report. 2018:4-7. <https://www.alzint.org/resource/world-alzheimer-report-2018/>
3. Spittau B. Aging Microglia-Phenotypes, Functions and Implications for Age-Related Neurodegenerative Diseases. *Front Aging Neurosci.* 2017;9:194. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28659790>
4. McDade E, Bateman RJ. Stop Alzheimer's before it starts. *Nature.* 2017; 547(7662):153-155. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28703214>
5. Neumiller JJ et al. Professional Practice Committee: Standards of Medical Care in Diabetes-2019. 2019 <https://doi.org/10.2337/dc19-SppC01>
6. Harreiter J, Roden M. [Diabetes mellitus-Definition, classification, diagnosis, screening and prevention (Update 2019)]. *Wien Klin Wochenschr.* 2019; 131(S1):6-15. doi: 10.1007/s00508-019-1450-4
7. Petersmann A, et al. Definition, Classification and Diagnosis of Diabetes Mellitus. *Exp Clin Endocrinol Diabetes.* 2018;126(7):406-410. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29975979>
8. Cisternas P, Inestrosa N.C. Brain glucose metabolism: Role of Wnt signaling in the metabolic impairment in Alzheimer's disease. *Neurosci Biobehav Rev.* 2017; 80:316-328. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28624434>
9. Dodd G.T., Tiganis T. Insulin action in the brain: Roles in energy and glucose homeostasis. *J Neuroendocrinol.* 2017; 29(10). <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28758251>
10. Mestizo-Gutiérrez S.L., Hernández-Aguilar M.E., Rojas-Durán F., Manzo-Denes J., Abreu G.E.A. La enfermedad de Alzheimer y la Diabetes Mellitus. *Rev. eNeurobiol.* 2014; 1-14. <https://www.uv.mx/eneurobiologia/vols/2014/10/Mestizo/HTML.html>

11. Bloom G.S., Lazo J.S., Norambuena A. Reduced brain insulin signaling: a seminal process in Alzheimer's disease pathogenesis. *Neuropharmacol.* 2018;136(Pt B):192-195. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28965829>
12. Li J., Cesari M., Liu F., Dong B., Vellas B. Effects of Diabetes Mellitus on cognitive decline in patients with Alzheimer Disease: A Systematic Review. *Can J Diabetes.* 2017; 41(1):114-119. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27614804>
13. Stanley M., Macauley S.L., Holtzman D.M. Changes in insulin and insulin signaling in Alzheimer's disease: cause or consequence. *J Exp Med.* 2016; 213(8):1375-1385. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27432942>
14. Rajmohan R., Reddy P.H. Amyloid-Beta and phosphorylated tau accumulations cause abnormalities at synapses of Alzheimer's disease neurons. *J Alzheimers Dis.* 2017; 57(4):975-999. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27567878>
15. Zuroff L., Daley D., Black K.L., Koronyo-Hamaoui M. Clearance of cerebral A β in Alzheimer's disease: reassessing the role of microglia and monocytes. *Cell Mol Life Sci.* 2017; 74(12):2167-2201. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28197669>
16. Carroll C.M., Li Y.M. Physiological and pathological roles of the α -secretase complex. *Brain Res Bull.* 2016;126(Pt 2):199-206. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27133790>
17. Pascoal T.A., et al. Amyloid- β and hyperphosphorylated tau synergy drives metabolic decline in preclinical Alzheimer's disease. *Mol Psychiatry.* 2017;22(2):306-311. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27021814>
18. Medeiros R., Baglietto-Vargas D., LaFerla F.M. The role of tau in Alzheimer's disease and related disorders. *CNS Neurosci Ther.* 2011;17(5):514-524 <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20553310>
19. Guo T., Dakkak D., Rodriguez-Martin T., Noble W., Hanger DP. A pathogenic tau fragment compromises microtubules, disrupts insulin signaling and induces the unfolded protein response. *Acta Neuropathol Commun.* 2019; 7(1):2. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30606258>
20. Eisenberg D.S., Sawaya M.R. Neurodegeneration: Taming tangled tau. *Nature.* 2017; 547(7662):170-171. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28678777>
21. Alzheimer's A. 2016 Alzheimer's disease facts and figures. *Alzheimers Dement.* 2016; 12(4):459-509. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27570871>
22. Mosconi L. Glucose metabolism in normal aging and Alzheimer's disease: methodological and physiological considerations for PET studies. *Clin Transl Imaging.* 2013;1(4) <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24409422>
23. Andersen J.V., Christensen S.K., Aldana B.I., Nissen J.D., Tanila H., Waagepetersen H.S. Alterations in cerebral cortical glucose and glutamine metabolism precedes amyloid plaques in the APP^{swe}/PSEN1^{dE9} mouse model of Alzheimer's disease. *Neurochem Res.* 2017;42(6):1589-1598. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27686658>
24. Pourfarzam M., Zadhoush F., Sadeghi M. The difference in correlation between insulin resistance index and chronic inflammation in type 2 diabetes with and without metabolic syndrome. *Adv Biomed Res.* 2016; 5:153. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27713874>
25. Cuéllar A.Y.D., Sibaja C.M., Aguirre A.U. Endocrinología clínica de Dorantes y Martínez. Editorial El manual Moderno; 2016. https://books.google.com/s&lr=&id=9bEjDAAAQBAJ&oi=fnd&pg=PT46&dq=Endocrinología+clínica+de+Dorantes+y+Martínez.+5a.+ed.+México,+D.F.&ots=BbNVBJDY_&sig=4HRCEwSO_AWWF4sgVXWF0YOaDQ
26. Kanat M., DeFronzo R.A., Abdul-Ghani M.A. Treatment of prediabetes. *World J Diabetes.* 2015;6(12):1207-1222. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26464759>
27. Roden M. Diabetes mellitus—definition, klassifikation und diagnose. *Wiener klinische Wochenschrift.* 2016;128(2):37-40. <https://link.springer.com/article/10.1007/s00508-015-0931-3>
28. Vieira M.N.N., Lima-Filho R.A.S., De Felice F.G. Connecting Alzheimer's disease to diabetes: underlying mechanisms and potential therapeutic targets. *Neuropharmacol.* 2018; 136(Pt B):160-171. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29129775>
29. Simó R., Ciudin A., Simó-Servat O., Hernández C. Cognitive impairment and dementia: a new emerging complication of type 2 diabetes-The diabetologist's perspective. *Acta Diabetol.* 2017;54(5):417-424. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28210868>
30. Wu J., et al. High glucose induces formation of tau hyperphosphorylation via Cav-1-mTOR pathway: a potential molecular mechanism for diabetes-induced cognitive dysfunction. *Oncotarget.* 2017; 8(25):40843-40856. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28489581>
31. Li Z.G., Zhang W., Sima A.A. Alzheimer-like changes in rat models of spontaneous diabetes. *Diabetes.* 2007; 56(7):1817-1824. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17456849>
32. Saján M., et al. Brain insulin signaling is increased in insulin-resistant states and decreases in FOXOs and PGC-1 α and increases in A β 1-40/42 and phospho-tau may Abet Alzheimer Development. *Diabetes.* 2016;65(7):1892-1903. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26895791>
33. Steen E., et al. Impaired insulin and insulin-like growth factor expression and signaling mechanisms in Alzheimer's disease is this type 3 diabetes. *J Alzheimers Dis.* 2005;7(1):63-80. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15750215>
34. Liu J., Chang L., Song Y., Li H., Wu Y. The Role of NMDA Receptors in Alzheimer's Disease. *Front Neurosci.* 2019; 13:43. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3080005>
35. van Bussel F.C., et al. Increased GABA concentrations in type 2 diabetes mellitus are related to lower cognitive functioning. *Medicine (Baltimore).* 2016;95(36): e4803. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27603392>
36. Petersen M.C., Shulman G.I. Mechanisms of insulin action and insulin resistance. *Physiol Rev.* 2018;98(4):2133-2223. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30067154>
37. Baglietto-Vargas D., Shi J., Yaeger D.M., Ager R., LaFerla F.M. Diabetes and Alzheimer's disease crosstalk. *Neurosci Biobehav Rev.* 2016; 64:272-287. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26969101>
38. Paouri E., Tzara O., Kartalou G.I., Zenelak S., Georgopoulos S. Peripheral tumor necrosis factor-alpha (TNF- α) modulates amyloid pathology by regulating blood-derived immune cells and glial response in the brain of AD/TNF transgenic mice. *J Neurosci.* 2017;37(20):5155-5171. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28442538>
39. Butterfield D.A., Boyd-Kimball D. Oxidative stress, amyloid- β peptide, and altered key molecular pathways in the pathogenesis and progression of Alzheimer's Disease. *J Alzheimers Dis.* 2018;62(3):1345-1367. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29562527>
40. Cheignon C., Tomas M., Bonnefont-Rousselot D., Faller P., Hureau C., Collin F. Oxidative stress and the amyloid beta peptide in Alzheimer's disease. *Redox Biol.* 2018; 14:450-464. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29080524>

41. Cai Z., et al. Role of RAGE in Alzheimer's Disease. *Cell Mol Neurobiol.* 2016;36(4):483-495. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26175217>
42. González-Reyes R.E., Aliev G., Ávila-Rodriguez M., Barreto G.E. Alterations in glucose metabolism on cognition: a possible link between diabetes and dementia. *Curr Pharm Des.* 2016;22(7):812-818. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26648470>
43. Altschul D.M., Starr J.M., Deary I.J. Cognitive function in early and later life is associated with blood glucose in older individuals: analysis of the Lothian Birth Cohort of 1936. *Diabetologia.* 2018;61(9):1946-1955. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29860628>
44. Kim B., Backus C., Oh S., Hayes J.M., Feldman E.L. Increased tau phosphorylation and cleavage in mouse models of type 1 and type 2 diabetes. *Endocrinology.* 2009;150(12):5294-5301. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19819959>
45. Ke Y.D., Delerue F., Gladbach A., Götz J., Ittner L.M. Experimental diabetes mellitus exacerbates tau pathology in a transgenic mouse model of Alzheimer's disease. *PLoS One.* 2009;4(11): e7917. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19936237>
46. An Y., et al. Evidence for brain glucose dysregulation in Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement.* 2018;14(3):318-329. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29055815>
47. Lester-Coll N., Rivera E.J., Soscia S.J., Doiron K., Wands J.R., de la Monte S.M. Intracerebral streptozotocin model of type 3 diabetes: relevance to sporadic Alzheimer's disease. *J Alzheimers Dis.* 2006;9(1):13-33 <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16627931>
48. Sinagoga K.L., et al. Distinct roles for the mTOR pathway in postnatal morphogenesis, maturation and function of pancreatic islets. *Development.* 2017; 144(13):2402-2414. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28576773>
49. Kickstein E., et al. Biguanide metformin acts on tau phosphorylation via mTOR/protein phosphatase 2A (PP2A) signaling. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2010; 107(50):21830-21835. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21098287>
50. Zhang Y., et al. Diabetes mellitus and Alzheimer's disease: GSK-3 β as a potential link. *Behav Brain Res.* 2018; 339:57-65. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29158110>
51. Qu Z.S., et al. Glycogen synthase kinase-3 regulates production of amyloid- β peptides and tau phosphorylation in diabetic rat brain. *The Scientific World Journal.* 2014;2014 <http://downloads.hindawi.com/journals/tswj/2014/878123.pdf>
52. Amin J., et al. Effect of amyloid- β (A β) immunization on hyperphosphorylated tau: a potential role for glycogen synthase kinase (GSK)-3 β . *Neuropathol Appl Neurobiol.* 2015; 41(4):445-457. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25486988>
53. Tam J.H., Seah C., Pasternak S.H. The amyloid precursor protein is rapidly transported from the golgi apparatus to the lysosome and where it is processed into beta-amyloid. *Mol Brain.* 2014;7:54. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25085554>
54. Freude S, et al. Peripheral hyperinsulinemia promotes tau phosphorylation in vivo. *Diabetes.* 2005; 54(12):3343-3348.
55. Freude S., et al. Neuronal IGF-1 resistance reduces A β accumulation and protects against premature death in a model of Alzheimer's disease. *FASEB J.* 2009; 23(10):3315-3324. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19487308>
56. Devi L., Alldred M.J., Ginsberg S.D., Ohno M. Mechanisms underlying insulin deficiency-induced acceleration of β -amyloidosis in a mouse model of Alzheimer's disease. *PLoS one.* 2012;7(3): e32792. <https://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0032792>
57. Kalra S. Diabetes. *J Pak Med Assoc.* 2013;63(4):532-534. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23905459>
58. de la Monte SM, Tong M, Lester-Coll N, Plater M, Wands JR. Therapeutic rescue of neurodegeneration in experimental type 3 diabetes: relevance to Alzheimer's disease. *J Alzheimers Dis.* 2006;10(1):89-109. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16988486>
59. Takeda S., et al. Diabetes-accelerated memory dysfunction via cerebrovascular inflammation and A β deposition in an Alzheimer mouse model with diabetes. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2010;107(15):7036-7041. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20231468>
60. Valente T., Gella A., Fernández-Busquets X., Unzeta M., Durany N. Immunohistochemical analysis of human brain suggests pathological synergism of Alzheimer's disease and diabetes mellitus. *Neurobiol Dis.* 2010; 37(1):67-76. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19778613>

Artículo sin conflicto de interés

© Archivos de Neurociencias