

COMUNICACIONES BREVES

INSULINA Y ENFERMEDAD DE ALZHEIMER: UNA DIABETES TIPO 3?

Insulin and Alzheimer disease: type 3 diabetes?

Andrés Jagua Gualdrón¹, Vladimir Ávila Ávila²

1. Estudiante de Quinto semestre de Medicina, Facultad de Medicina, Universidad Nacional de Colombia, Bogotá.
2. MD. Universidad Nacional de Colombia. Estudiante de maestría en Fisiología, Universidad Nacional de Colombia, Bogotá. Docente Auxiliar Universidad Nacional de Colombia y Universidad Antonio Nariño.

Correspondencia: ajaguag@unal.edu.co

Resumen

La enfermedad de Alzheimer es un trastorno degenerativo del sistema nervioso central cuya incidencia probablemente aumentará en los próximos años. Los resultados de investigaciones recientes relacionan esta enfermedad con trastornos en la señal de la insulina a nivel de las neuronas. ¿Es la Enfermedad de Alzheimer una diabetes tipo 3? En este documento presentamos una reseña breve de las evidencias que se levantan en torno a este modelo de la enfermedad.

Palabras claves: Insulina, enfermedad de alzheimer, resistencia a la insulina.

Jagua A, Ávila V. Insulina y enfermedad de Alzheimer: una diabetes tipo 3?. *Rev Fac Med Univ Nac Colomb.* 2007; 55: 66-70.

Summary

Alzheimer Disease is a neurodegenerative disease of central nervous system whose incidence will increase in next years. Recent investigations relate alzheimer with insulin signaling defects in neurons. Is alzheimer Disease a type 3 diabetes? In this communication write a brief article about evidences from this alzheimer's disease model.

Key word: Insulin, Alzheimer disease, insulin resistance.

Jagua A, Ávila V. Insulin and Alzheimer's disease: type 3 diabetes?. *Rev Fac Med Univ Nac Colomb.* 2007; 55: 66-70.

Introducción

En los últimos años el interés de muchos investigadores se ha centrado en entender las acciones de la insulina sobre el sistema nervioso central. La insulina modula procesos de homeostasis energética, reproducción, plasticidad sináptica y supervivencia neuronal, razón por la cual se ha propuesto que puede estar implicada en procesos neurodegenerativos. Esta revisión se realizó

mediante búsqueda en el PUBMED con las palabras clave "brain insulin", "insulin AND alzheimer disease" y "insulin AND synaptic plasticity" de artículos relevantes en inglés publicados entre 1997 y 2007.

El receptor de insulina (RI) está densamente expresado en el bulbo olfatorio, hipotálamo, hipocampo y cerebelo, encontrándose una mayor concentración del receptor en las neuronas

comparadas con las células de la glia (1,2). La coexpresión de RI, del sustrato del receptor de la insulina (IRS) y de las proteínas implicadas en la transducción de su señal (Fosfatidil inositol 3- cinasa-PI3K, proteína cinasa B-PKB) se ha demostrado bien y se propone a la PI3K como la integradora de la señal de la insulina (3,4,5).

La “insulina cerebral” proviene casi completamente del páncreas, atraviesa la barrera hematoencefálica por un mecanismo mediado por el RI (transcitosis) aunque los mecanismos moleculares no están del todo comprendidos. Sin embargo, algunos investigadores han reportado expresión de insulina en algunas neuronas sin que ésta sea relevante (6).

Janson y colaboradores evaluaron muestras de cerebro y páncreas demostrando que la prevalencia de diabetes mellitus tipo 2 en pacientes con enfermedad de alzheimer está aumentada; si bien en este estudio la relación entre DM y la acumulación de los β -amiloides en estructuras cerebrales sólo se dió luego de muchos años; se encontró que la densidad de las placas neuríticas (agregaciones neurofibrilares) aumentaba en las muestras de diabéticos en tiempos más cortos (7).

Por otra parte Vanhanen y colaboradores en un estudio que incluyó a adultos mayores con normoglicemia e intolerancia a la glucosa reportan alteraciones en las funciones cognitivas en adultos mayores (predominantemente hombres) con intolerancia persistente a la glucosa que podría asociarse al estado de hiperinsulinemia (8).

Estos hallazgos sumados a inquietudes generadas desde las evidencias epidemiológicas han generado modelos sobre las posibles implicaciones de la señal de la insulina en las enfermedades neurodegenerativas. La enfermedad de Alzheimer (EA) es la demencia de mayor ocu-

rrencia en personas mayores (un 7 por ciento en mayores de 65 años; y 40 por ciento de los mayores de 85 años) y su incidencia aumentará en los próximos años (9).

Estudios hechos por Frolich y colaboradores sobre tejido cerebral en personas muertas con EA han mostrado alteraciones en las concentraciones de RI en las mismas zonas en donde se producen las placas de β -amiloides (10).

Uno de los más importantes factores de riesgo genéticos que predisponen el desarrollo de la EA es el alelo APOE- ϵ 4 (genotipo APOE4), individuos homocigotos para el alelo presentan un riesgo del 50-90 por ciento de desarrollar la enfermedad. Sin embargo, se estima que entre 36-50 por ciento de los individuos que desarrollan EA esporádica no poseen el APOE- ϵ 4; por lo tanto, es posible que la insulina esté relacionada con una cantidad importante de estos casos (11,12). En general, en estos pacientes con EA, la señal de la insulina es defectuosa (ζ resistencia a la insulina?). Así, los mecanismos moleculares activados por la insulina que previenen la apoptosis y otros desajustes en la citoarquitectura de la neurona se encuentran disminuidos o ausentes. Vale la pena aclarar que el aumento en el riesgo de desarrollar EA en diabéticos se da en ausencia de complicaciones vasculares sugiriendo un mecanismo no vascular implícito en este proceso; así mismo, los modelos que se basan en un incremento de las concentraciones de TNF- α (factor de necrosis tumoral α) e IL-1 β (Interleucina-1 β) como inductores de los procesos patológicos responsables de la EA (es decir, un estado inflamatorio en regiones como el hipocampo) sugieren que en estas condiciones podría generarse resistencia a la insulina en las neuronas (debido al TNF- α) (13).

La hiperinsulinemia periférica crónica causa una

disminución de los receptores encargados del proceso de transporte por la barrera hematoencefálica (downregulation) dirigiendo el descenso de los niveles de insulina cerebral, una disminución de su acción, y un aumento de las concentraciones de β -amiloides en los fluidos cerebrospinales de manera dependiente de la edad (14). Estos amiloides además de ser neurotóxicos disminuyen la sensibilidad a la insulina por lo cual esta desregulación crónica de la insulina conduciría a la acumulación progresiva de los β -amiloides (15).

Blomqvist y colaboradores han reportado que ciertas variantes de las enzimas degradantes de insulina-EDI (Marcadores EDI_7, EDI_9, EDI_11) se relacionan con una mayor susceptibilidad para desarrollar EA (16). Las EDI son Zn^{2+} metaloproteasas de 113 Da, expresadas en el tejido nervioso e implicadas en el proceso de aclaramiento (clearance) del péptido β -amiloide₁₋₄₀ (otros de sus sustratos son la cadena B de la insulina y el glucagón); cada monómero de EDI comprende cuatro dominios homólogos (17). Las EDI, ubicadas en el citosol y los peroxisomas (y posiblemente en el espacio extracelular), son capaces de disminuir la toxicidad por las placas de amiloides en neuronas de cultivo; su actividad catalítica es especialmente apreciable ante monómeros de proteínas β -amiloides (18).

La disminución de los niveles de EDI en el hipocampo y no en el cerebelo se ha asociado con una mayor susceptibilidad de esta estructura a la acumulación de amiloides, así mismo, el descenso en los niveles de insulina cerebral con la edad y la regulación hacia arriba (upregulation) del RI (y por tanto, una posible falla en la señal de la insulina a las neuronas) parecen estar ligados a los eventos que desencadenan la EA (19); la insulina podría aumentar la expresión de las EDI, sin embargo, no se conocen los mecanismos a través de los

cuales la insulina actúa sobre ellas.

Las alteraciones de la proteína TAU (proteína asociada a los neurotúbulos) se encuentran también en los pacientes con EA; en estos pacientes la TAU se encuentra en un estado de hiperfosforilación que causa la pérdida de sinapsis y muerte neuronal (20). En un estudio en ratones, Fraude y colaboradores investigaron la influencia de la insulina sobre el estado de la proteína TAU; ellos demostraron que en ratones KO (knockout) para el RI la hiperinsulinemia periférica causa hiperfosforilación de las TAU (21). La insulina vía PI3K activa a la PKB que además de desencadenar una cascada de señalización que evita la apoptosis, es capaz de fosforilar e inhibir a la GSK3 (quinasa de la glicógeno sintasa 3), la GSK3 promueve la fosforilación de las TAU (22).

Las mejoras en las funciones cognitivas inducidas por la insulina han llevado a pensar en la posibilidad de su uso para el tratamiento del deterioro cognitivo en pacientes con EA. Kern y Colaboradores han reportado mejoras en la memoria de trabajo y la atención selectiva en humanos luego de la administración de insulina (23). En otro estudio, Craft y colaboradores demuestran que pacientes con Alzheimer que se observaron durante tres condiciones metabólicas (hiperinsulinemia con glicemia basal, hiperglicemia con insulinemia basal y placebo) manifestaron mejoras en las tareas de memoria declarativa atribuibles a la administración de insulina (24). Estudios en biología molecular comienzan a explicar los mecanismos que están detrás de estas mejoras en las funciones cognitivas; es posible que la insulina actúe sobre los sistemas de formación de la memoria en procesos moleculares de plasticidad sináptica: podría aumentar el reclutamiento de receptores en la membrana postsináptica y la densidad de proteínas, como la PSD-95, implicadas en la orga-

nización de las nuevas sinapsis y la reorganización del citoesqueleto, procesos esenciales en la fijación de memoria y su potenciación a largo plazo (4, 25).

Por otra parte, de ser esta (la EA) un padecimiento asociado a la resistencia a la insulina, se desprenderán alternativas desde el punto de vista de la salud pública (promoción y prevención) y de la farmacología. Las dietas bajas en grasas saturadas, un estilo de vida saludable y el ejercicio físico podrían tener efectos neuroprotectivos para una cantidad importante de la población.

El mejor rendimiento observado en pacientes con EA tratados con medicamentos para la diabetes abre nuevas perspectivas en las intervenciones terapéuticas. Los tratamientos con tiazolidinedionas (TZD) que afectan positivamente la sensibilidad a la insulina al actuar sobre los receptores PPAR- γ se convierten en un posible agente farmacológico para tratar algunos pacientes con EA, sin embargo, se requieren estudios para evaluar esta posibilidad (26).

Por último se puede señalar que en el futuro se podría planear el uso de terapia génica o la inducción de las EDI como método para disminuir las concentraciones de proteínas β -amiloides en el cerebro.

Conclusión

La insulina caracterizada por sus efectos sobre el metabolismo, crecimiento y supervivencia celular, también posee funciones en el sistema nervioso central. La modulación que puede ejercer sobre procesos de supervivencia neuronal, eliminación de productos del metabolismo de las neuronas, y plasticidad sináptica, constituye un interesante punto de partida para la comprensión de procesos neurodegenerativos como la Enfermedad de Alzheimer. Descubrir y com-

prender los eventos que relacionan la insulina dentro de la "vida" normal de las células del sistema nervioso, sin duda, permitirá entender procesos patológicos, diseñar nuevos tratamientos y por supuesto, mejorar la calidad de vida de muchas personas.

Referencia

1. **Plum L, Schubert M, Brüning JC.** The role of insulin receptor signaling in the brain. *Trends Endocrinol Metab.* 2005; 16: 59-65.
2. **Zhao W, Chen H, Xu H, Moore E, Meiri N, Quon MJ, et al.** Brain insulin receptors and spatial memory. Correlated changes in gene expression, tyrosine phosphorylation, and signaling molecules in the hippocampus of water maze trained rats. *J Biol Chem.* 1999; 274: 34893-34902.
3. **Xu AW, Kaelin CB, Takeda K, Akira S, Schwartz MW, Barsh GS.** PI3K integrates the action of insulin and leptin on hypothalamic neurons. *J Clin Invest.* 2005; 115: 951-958.
4. **Lee CC, Huang CC, Wu MY, Hsu KS.** Insulin stimulates postsynaptic density-95 protein translation via the phosphoinositide 3 kinase-AKT-Mammalian target of rapamycin signaling pathway. *J Biol Chem.* 2005; 280: 18543-18550.
5. **Van der Heide LP, Ramakers GM, Smidt MP.** Insulin signaling in the central nervous system: learning to survive. *Prog Neurobiol.* 2006; 79: 205-221.
6. **Banks WA.** The source of cerebral insulin. *Eur J Pharmacol.* 2004; 490: 5-12.
7. **Janson J, Laedtke T, Parisi JE, O'Brien P, Petersen RC, Butler PC.** Increased risk of type 2 diabetes in Alzheimer disease. *Diabetes.* 2004; 53:474-481.
8. **Vanhanen M, Koivisto K, Kuusisto J, Mykkanen L, Helkala EL, Hanninen T, et al.** Cognitive function in an elderly population with persistent impaired glucose tolerance. *Diabetes Care.* 1998; 21: 398-402.
9. **Price DL.** Aging of the brain and dementia of the Alzheimer type. En Kandel ER, Schwartz JH, Jessel TM eds. *Principles of neural sciences.* New York: McGraw-Hill. 2000; 1149-1168.
10. **Frolich L, Blun-Degen D, Bernstein HG, Engelsberger S, Humrich J, Laufer S, et al.** Brain insulin and insulin receptors in aging and sporadic Alzheimer's disease. *J Neural Transm* 1998; 105: 423-438.
11. **Craft S, Asthana S, Schellenberg G, Cherrier M,**

- Baker LD, Newcomer J, et al.** Insulin metabolism in Alzheimer's disease differs according to Apolipoprotein E genotype and gender. *Neuroendocrinology*. 1999; 70: 146-152.
12. **Mangone CA.** Enfermedad de Alzheimer. En Micheli F, Nogués MA, Asconapé JJ, Fernández MM, Biller J eds. *Tratado de Neurología Clínica*: Buenos Aires. 2003; 712-729.
 13. **Cole GM, Frautschy SA.** The role of insulin and neurotrophic factor signaling in brain aging and Alzheimer's Disease. *Exp Gerontol*. 2007; 42: 10-21.
 14. **Craft S.** Insulin resistance syndrome and Alzheimer's disease: age-and obesity-related effects on memory, amyloid, and inflammation. *Neurobiol Aging*. 2005; 26 suppl (1): 65-69.
 15. **Craft S, Asthana S, Cook DG, Baker LD, Cherrier M, Purganan K, et al.** Insulin dose-response effects on memory and plasma amyloid precursor protein in Alzheimer's disease: interactions with apolipoprotein E genotype. *Psychoneuroendocrinology*. 2003; 28: 809-822.
 16. **Blomqvist ME, Silburn PA, Buchanan DD, Andreasen N, Blennow K, Pedersen NL, et al.** Sequence variation in the proximity of IDE may impact age at onset of both Parkinson disease and Alzheimer disease. *Neurogenetics*. 2004; 5:115-119.
 17. **Shen Y, Joachimiak A, Rosner MR, Tang WJ.** Structures of human insulin-degrading enzyme reveal a new substrate recognition mechanism. *Nature*. 2006; 443(7113): 870-874.
 18. **Vekrellis K, Ye Z, Qiu WQ, Walsh D, Hartley D, Chesneau V, et al.** Neurons regulate extracellular levels of amyloid beta-protein via proteolysis by insulin-degrading enzyme. *J Neurosci* 2000; 20: 1657-1665.
 19. **Caccamo A, Oddo S, Sugarman MC, Akbari Y, LaFerla FM.** Age- and region-dependent alterations in Abeta-degrading enzymes: implications for Abeta-induced disorders. *Neurobiol Aging*. 2005; 26: 645-654.
 20. **Cole G.** A transgenic triple scores a home run. *Nat Med*. 2006; 12: 762-763.
 21. **Freude S, Plum L, Schnitker J, Leeser U, Udelhoven M, Krone W, et al.** Peripheral hyperinsulinemia promotes tau phosphorylation in vivo. *Diabetes*. 2005; 54: 3343-3348.
 22. **Lawlor MA, Alessi DR.** PKB/Akt: a key mediator of cell proliferation, survival and insulin responses?. *J Cell Sci*. 2001; 114 (Pt 16):2903-2910.
 23. **Kern W, Peters A, Fruehwald-Schultes B, Deininger E, Born J, Fehm HL.** Improving influence of insulin on cognitive functions in humans. *Neuroendocrinology* 2001; 74: 270-280.
 24. **Craft S, Asthana S, Newcomer JW, Wilkinson CW, Matos IT, Baker LD, et al.** Enhancement of memory in Alzheimer disease with insulin and somatostatin, but not glucose. *Arch Gen Psychiatry*. 1999; 56: 1135-1140.
 25. **Wan Q, Xiong ZG, Man HY, Ackerley CA, Brauntton J, Lu WY, et al.** Recruitment of functional GABA(A) receptors to postsynaptic domains by insulin. *Nature*. 1997; 388(6643): 686-690.
 26. **Landreth G.** PPARgamma agonist as new therapeutic agents for the treatment of Alzheimer's disease. *Exp Neurol*. 2006; 199: 245-248.