



FACULTAD DE FARMACIA
UNIVERSIDAD COMPLUTENSE

TRABAJO FIN DE GRADO

**RELACIÓN ENTRE EL METABOLISMO ALTERADO DE
LA GLUCOSA Y LA ENFERMEDAD DE ALZHEIMER.**

Autor: GABRIEL GONZÁLEZ COLLADO

Fecha: JUNIO 2019

Tutor: ÁNGEL AGIS TORRES

INDICE

1. Resumen	3
2. Abstract	3
3. Introducción	4
3.1. Enfermedad de Alzheimer	
3.2. Características del metabolismo cerebral de la glucosa	
4. Objetivos	7
5. Material y métodos	7
6. Resultados y discusión	8
6.1. Hipometabolismo cerebral de la glucosa	
6.2. Procesos bioquímicos alterados	
6.3. Consecuencias fisiopatológicas del metabolismo alterado de glucosa en Alzheimer	
7. Conclusiones	15
8. Bibliografía	16

1. RESUMEN

La enfermedad de Alzheimer (EA) es un trastorno neurodegenerativo devastador relacionado con la edad, que afecta enormemente al desarrollo económico mundial y al sistema sanitario. A pesar de la amplia dedicación y esfuerzos realizados para abordar la enfermedad, las causas exactas y los mecanismos patógenos implicados deben aclararse, ya que no existe actualmente un tratamiento y un método de diagnóstico ideal que permita al menos la detección precoz, evitando en este caso la rápida evolución que desencadena la pérdida neuronal irreversible que le caracteriza. Se ha determinado que el metabolismo cerebral alterado de la glucosa es un factor invariante en pacientes con Alzheimer, pudiendo ser un factor crítico para la patogénesis de la enfermedad. Esta revisión bibliográfica pretende hallar la evidencias experimentales que determinan las posibles causas que generan este hipometabolismo cerebral de glucosa, definiendo previamente aspectos esenciales que caracterizan a la EA, así como al metabolismo energético normal, haciendo especial hincapié en el metabolismo alterado de tiamina y resistencia a insulina evidenciada en estudios previos. Posteriormente, se revisó más a fondo la contribución de la anomalía en el transporte de glucosa y la disfunción intracelular del catabolismo de la glucosa en la fisiopatología de la EA, proponiendo finalmente una hipótesis de que las cascadas patógenas múltiples inducidas por un metabolismo cerebral deficiente podrían provocar una degeneración neuronal y, seguidamente, déficit cognitivo irreversible. Se puede concluir que, la anomalía del metabolismo de glucosa desempeña un papel fundamental en las alteraciones fisiopatológicas de la EA a través de la inducción de múltiples factores patógenos como el estrés oxidativo, la disfunción mitocondrial, etc, desembocando todos ellos en un aumento de las placas seniles por acumulación de amiloide β ($A\beta$), y de ovillos neurofibrilares (NFT) por hiperfosforilación de tau, hipótesis principales causantes de la muerte neuronal que caracteriza a la enfermedad.

Palabras clave: enfermedad de Alzheimer, metabolismo cerebral, neurodegeneración, placas amiloides, resistencia a insulina, déficit de tiamina, disfunción mitocondrial y estrés oxidativo.

2. ABSTRACT

Alzheimer's disease (AD) is a devastating age-related neurodegenerative disorder that greatly affects global economic development and the health care system. Despite the extensive dedication and efforts made to tackle the disease, the exact causes and pathogenic mechanisms involved must be clarified, as there is currently no ideal treatment and diagnostic method that allows at least early detection, avoiding in this case the rapid evolution that triggers the irreversible neuronal loss that characterizes it. It has been determined that the altered cerebral metabolism of glucose is an invariant factor in patients with Alzheimer's disease, and may be a critical factor for the pathogenesis of the disease. This literature review aims to find the experimental evidence that determines the possible causes that generate this brain glucose hypometabolism, defining previously essential aspects that characterize AD, as well as the normal energy metabolism, with special emphasis on the altered metabolism of thiamine and insulin resistance evidenced in previous studies. Subsequently, the contribution of glucose transport anomaly and intracellular glucose catabolism dysfunction in AD

physiopathology was further reviewed, finally proposing a hypothesis that multiple pathogenic cascades induced by deficient brain metabolism could lead to neuronal degeneration and, subsequently, irreversible cognitive deficit. It can be concluded that the anomaly of glucose metabolism plays a fundamental role in the physiopathological alterations of AD through the induction of multiple pathogenic factors such as oxidative stress, mitochondrial dysfunction, etc., all of which lead to an increase in senile plaques due to amyloid accumulation β ($A\beta$), and neurofibrillary tangles (NFT) due to tau hyperphosphorylation, the main hypotheses causing neuronal death that characterise the disease.

Key words: Alzheimer's disease, brain metabolism, neurodegeneration, amyloid plaques, insulin resistance, thiamine deficiency, mitochondrial dysfunction and oxidative stress.

3. INTRODUCCIÓN

Los grandes avances médicos han abierto un mundo de posibilidades en el campo del tratamiento de enfermedades obteniendo resultados muy importantes y significativos a la hora de la curación de las mismas, lo que se traduce en un incremento de la esperanza de vida fundamentalmente en el mundo desarrollado. Sin embargo, son las enfermedades degenerativas las que toman especial protagonismo en este punto, debido especialmente a ese envejecimiento de la población y sobre todo a la dificultad de su abordaje. La enfermedad de Alzheimer (EA) es una enfermedad neurodegenerativa y es considerada el tipo de demencia más común, afectando fundamentalmente a personas mayores siendo la edad su principal factor de riesgo. La etiología exacta de su aparición se desconoce, pero estudios e investigaciones recientes que se centran en esta patología parecen establecer una fuerte asociación entre ésta y el metabolismo alterado de la glucosa, causas principalmente con base bioquímica que podrían orientar futuras investigaciones y resultados más convincentes para el tratamiento de la misma.

3.1. ENFERMEDAD DE ALZHEIMER

La enfermedad de Alzheimer (EA) es una enfermedad neurodegenerativa caracterizada por la presencia de deterioro cognitivo y conductual, de inicio insidioso y curso progresivo de aparición en la edad adulta, más concretamente en la vejez [1]. Este trastorno neurológico provoca la muerte neuronal y a medida que avanza se van deteriorando capacidades básicas como la toma de decisiones, la capacidad de llevar a cabo las tareas cotidianas, presentando también problemas perceptivos y del lenguaje, además puede afectar a la personalidad del enfermo incluso crear conductas problemáticas. Finalmente, en las etapas más avanzadas conduce a la demencia e inexorablemente a la muerte [2].

Su etiología aún se desconoce aunque se considera una enfermedad de causa multifactorial existiendo una cantidad de factores de riesgo, tanto ambientales como genéticos que, al

interferir entre sí, dan lugar a una serie de síntomas que resultan en el inicio de la enfermedad. Se caracteriza patológicamente por una acumulación de placas seniles compuestas fundamentalmente por fibrillas del péptido amiloide- β extraneuronal ($A\beta$), ovillos neurofibrilares (NFT) compuestos de la proteína tau hiperfosforilada, junto con disfunción colinérgica, de esta forma se han convertido en marcadores biológicos importantes para la detección temprana de la enfermedad, ya que se cree que estos procesos comienzan a originarse hasta veinte años antes de la aparición de los primeros síntomas clínicos.

Las placas seniles o amiloides son estructuras esféricas localizadas en el espacio extracelular donde desplazan las terminaciones nerviosas. Están formadas por un depósito central de $A\beta$ alrededor del cuál encontramos procesos neuríticos. El péptido $A\beta$ derivada de una proteína transmembrana más grande, la proteína precursora de amiloide (APP). La función de los péptidos $A\beta$ es desconocida, pero sí se sabe que la APP tiene propiedades neurotrópicas y neuroprotectoras. Estas placas amiloides van a ser las responsables de un mal funcionamiento de la proteína tau, una acumulación de la misma y la consiguiente formación de NFT. Los NFT son formaciones intraneuronales secundarias a la hiperfosforilación de proteínas *tau* formando filamentos helicoidales pareados (PHF) asociados a ubiquitina, cuya presencia provoca serios trastornos en la actividad de ésta que la llevan a una pérdida de su capacidad para transmitir mensajes nerviosos, y finalmente al proceso neurodegenerativo. En condiciones normales, la proteína *tau* es la responsable de formar los microtúbulos, polímeros clave de la arquitectura neuronal y que son además esenciales para mantener la dinámica del citoplasma, procesos de transporte en el interior de la neurona y en la formación del huso mitótico en células en división. Debido a la alteración de las señales regulatorias, *tau* deja de cumplir su papel en el mantenimiento de la estabilidad del citoesqueleto y se transforma en una proteína con una capacidad aberrante de asociarse consigo misma para formar polímeros intracelulares.

Numerosos estudios han dado importancia a la carga genética de la EA ya que aquellas personas con antecedentes familiares tienen mayor probabilidad de padecer la enfermedad. De esta forma era necesario determinar realmente qué genes podrían estar implicados en este evento, descubriendo que en función de la edad de aparición de la enfermedad cobraban más peso unos genes que otros. La EA temprana, antes de los 65 años, se caracteriza por presentar mutaciones en tres genes que codifican proteínas importantes como la APP, presenilina 1 (PSEN1) y presenilina 2 (PSEN2), lo que se traduce en una acumulación de $A\beta$ y la posterior formación de placas seniles. Por otro lado, en la EA tardía el gen de mayor riesgo es el APOE, teniendo tres alelos posibles, siendo el APOE e4 el que está más ligado a desarrollar la enfermedad, debido a que participa en la formación de NFT y placas $A\beta$. Estudios posteriores revelaron que no son teorías exactas, es decir, existen casos de EA tardía en la que el alelo APOE e4 no está presente y viceversa.

Desde el punto de vista clínico la EA es una enfermedad de carácter progresivo e irreversible, exenta de un tratamiento curativo y que supone una gran carga para los familiares. Inicialmente se presenta de forma leve, manteniendo el enfermo su propia autonomía, pero conforme pasa el tiempo y van apareciendo los síntomas debidos a la degeneración neuronal, el paciente pasa a depender completamente de una persona para poder realizar cualquier actividad por sencilla que parezca. Los síntomas más comunes que nos encontramos son alteraciones del estado de ánimo y de la conducta, pérdida de memoria, dificultades de

orientación, problemas del lenguaje y alteraciones cognitivas. Otros síntomas son cambios en el comportamiento pudiendo presentarse en forma de arrebatos de violencia, y ya en las fases finales se deteriora la musculatura y la movilidad [3].

Todo lo relacionado con esta enfermedad parece ser muy confuso y a pesar de los esfuerzos realizados en el ámbito de la investigación no hay una teoría clara que despeje todas las dudas planteadas. Actualmente existe una hipótesis acerca del papel que puede desempeñar el metabolismo alterado de la glucosa en el cerebro y su relación con la EA, por ello puede ser interesante conocer previamente este proceso para la posterior discusión de esta nueva teoría.

3.2. CARACTERÍSTICAS DEL METABOLISMO CEREBRAL DE LA GLUCOSA

El cerebro es el órgano con mayor metabolismo energético del cuerpo humano debido a su importante y compleja función de procesar y enviar información al resto del organismo, de tal forma que, aunque sólo representa el 2% del peso corporal total, recibe aproximadamente el 15% del gasto cardíaco, utiliza el 20% del consumo de oxígeno total y el 25% de la glucosa corporal total en el estado de vigilia en reposo [4]. Además, teniendo en cuenta que el cociente respiratorio del cerebro es prácticamente 1, indica que los carbohidratos son el sustrato predominante para el metabolismo oxidativo del cerebro en condiciones normales [5]. Sin embargo, el cerebro puede utilizar otro tipo de sustratos como cuerpos cetónicos, glucógeno o aminoácidos en situaciones de ayuno prolongado o durante el crecimiento en la etapa infantil.

De manera general, el metabolismo cerebral de glucosa incluye el transporte de este sustrato al tejido cerebral así como el posterior catabolismo oxidativo intracelular. Inicialmente, para que la glucosa pueda ser utilizada como fuente de energía, debe ser transportada al órgano diana, para ello contamos con dos mecanismos de transporte, el primero de ellos son los astrocitos, células que forman parte de la barrera hematoencefálica (BHE) [6] y cuya función principal es ajustar el transporte de glucosa y mantener la homeostasis de la energía cerebral [7], absorbiendo de manera eficaz la glucosa plasmática a través de las células endoteliales y de esta forma facilitando la entrada de ésta en la neurona para su posterior catabolismo oxidativo. Además, los astrocitos contienen numerosos gránulos de glucógeno lo que significa que éste podría utilizarse para proporcionar lactato para el metabolismo neuronal ante una situación de hipoglucemia, en la que la absorción de glucosa a través de la BHE se vea comprometida por una baja concentración plasmática de la misma. En cuanto a los transportadores de glucosa, destacamos GLUT-1 y GLUT-3 como los encargados del transporte de glucosa desde la sangre a las neuronas mediante difusión facilitada (a favor de gradiente), modulando el transporte de glucosa en el cerebro [8]. Una vez que la glucosa se encuentra en el interior de las células, tiene lugar el catabolismo oxidativo cuya finalidad mediante la glucólisis y el ciclo de Krebs es la obtención de equivalentes de reducción para, en última instancia, obtener ATP a partir de ADP en la fosforilación oxidativa. Además, otra vía importante pero minoritaria en el metabolismo cerebral es la vía de las pentosas fosfato (PPP), generando dos productos principales, la ribosa-5-fosfato que puede ser usada para la biosíntesis de nucleótidos y ácidos nucleicos, y el NADPH que es usado en la síntesis de ácidos

grasos y colesterol, reacciones de hidroxilación de neurotransmisores, detoxificación de peróxidos de hidrógeno, así como en el mantenimiento del glutatión en su forma reducida.

El hecho de que el cerebro sea el órgano que mayor consumo de energía realice derivado del metabolismo de glucosa, lo hace altamente vulnerable a cualquier descompensación de los niveles plasmáticos de ésta, como ocurre en personas diabéticas, caracterizadas por ausencia de la secreción de insulina (DMT-1) o por una resistencia de los tejidos a la misma (DMT-2), obteniendo como resultado una mayor probabilidad de padecer ésta descompensación de los niveles de glucosa que afecta en gran medida a la función cognitiva cerebral. Diversos estudios también han demostrado un menor rendimiento en diferentes tareas cognitivas en personas de edad avanzada, cuya explicación se encuentra en un suministro insuficiente de glucosa cerebral [9]. Teniendo en cuenta cómo puede afectar el déficit de glucosa en el cerebro a la función cognitiva, nos tenemos que plantear si en personas con una enfermedad neurodegenerativa, como la EA, existe algún tipo de trastorno del metabolismo energético pudiendo establecer algún tipo de relación de forma eficiente. De esta forma, analizar el mecanismo del metabolismo fisiológico y patológico de la glucosa en el sistema nervioso central, puede ayudar a establecer estrategias preventivas a largo plazo que, por tanto, podrían usarse para mejorar el amortiguamiento metabólico en los trastornos relacionados con el SNC, como la diabetes y la EA.

4. OBJETIVOS

El objetivo que se plantea en esta revisión es estudiar mediante una exhaustiva búsqueda bibliográfica las evidencias experimentales que nos muestran si una posible alteración en el metabolismo cerebral de la glucosa puede tener realmente una relación trascendente en una enfermedad de carácter degenerativo como es la enfermedad de Alzheimer, explicando de una manera clara y concisa todos los puntos de investigación que se han encontrado al respecto.

5. MATERIAL Y MÉTODOS

Para la elaboración de este trabajo se ha llevado a cabo una búsqueda bibliográfica, cuyo principal objetivo era recopilar información mediante la lectura y comprensión de artículos científicos publicados en los últimos años, obtenidos en la página web PubMed (motor de búsqueda de la base de datos Medline) y en el buscador Google Académico. Posteriormente, se procedió a contrastar y ampliar esta información visitando diferentes páginas webs médicas, así como libros y revistas online.

6. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

6.1. HIPOMETABOLISMO CEREBRAL DE GLUCOSA EN EA

Actualmente existen multitud de hipótesis que intentan esclarecer cuál puede ser el factor desencadenante que origine una patología tan complicada como es la enfermedad de Alzheimer, con la finalidad de mejorar su diagnóstico y la detección precoz de la misma. Una de las características que parece cobrar mayor importancia es el descubrimiento mediante diversos estudios de un hipometabolismo cerebral de glucosa en pacientes con EA. Estos estudios se basan en analizar como varía el metabolismo energético cerebral mediante técnicas de neuroimagen como es la tomografía por emisión de positrones (PET) en cerebros de pacientes con Alzheimer, y compararlos tanto con pacientes sanos como con pacientes con un deterioro cognitivo leve o MCI, estableciendo similitudes y diferencias entre ellos, que permitan obtener conclusiones significativas.

La tomografía por emisión de positrones es una técnica que permite obtener imágenes de la distribución *in vivo* de diferentes moléculas, esto se consigue mediante la administración intravenosa de un radiofármaco, que es la unión de un isótopo radioactivo con una molécula determinada, en este caso la fluorodeoxiglucosa ^{18}F (FDG), la cual simula casi a la perfección tanto el transporte de glucosa al cerebro como la posterior fosforilación en la glucólisis, pudiendo establecer mediante tecnología de neuroimagen, cuáles son las áreas más afectadas al estudiar este patrón de diferenciación [10-11]. Los resultados obtenidos evidencian una clara reducción del metabolismo cerebral de manera consistente y progresiva en aquellas personas con EA a medida que avanza la enfermedad, siendo aquellas regiones del cerebro relacionadas con la memoria, como el hipocampo y la corteza entorrinal, las que se deterioran más temprano. Además, la reducción de la tasa metabólica cerebral local de glucosa estimada por esta técnica también refleja la distribución regional de la actividad sináptica y la densidad reducidas en EA [12], lo que sugiere que el hipometabolismo se correlaciona con un deterioro cognitivo específico en pacientes con EA.

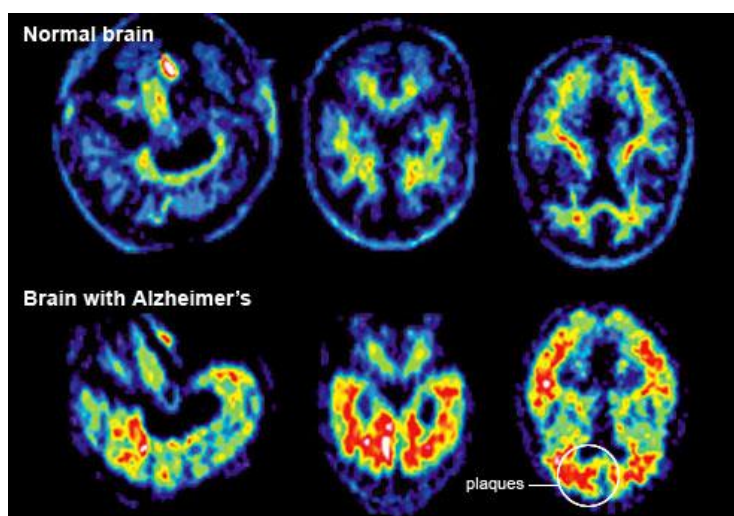


Figura 1. Comparación mediante tecnología de neuroimagen PET-FDG, cerebro de una persona sin ningún tipo de afección neurodegenerativa y el cerebro de un paciente de Alzheimer.

Como se ha mencionado, otro factor de riesgo importante en la EA que puede ser esencial para establecer un diagnóstico precoz es el componente genético, representado especialmente por la presencia del alelo APOE e4 y su relación con la formación de placas seniles por acumulación de A β . No obstante, teniendo en cuenta que aquellos sujetos no demenciales con dos copias de este alelo que se sometieron al estudio mediante FDG-PET mostraron una tasa del metabolismo de glucosa reducidas en las mismas regiones mencionadas anteriormente [13], parece suponer una combinación de factores importantes en la predicción y diagnóstico precoz de la EA.

Aunque se ha comprobado la existencia de diferencias significativas en cuanto al metabolismo cerebral de glucosa entre pacientes con EA y pacientes con MCI o pacientes sanos, no se han podido determinar cambios significativos en regiones cerebrales entre el control normal y MCI, ya que a pesar de observar una disminución del metabolismo cerebral de glucosa entre ambos grupos, como éste también se origina por el envejecimiento normal, no es un aspecto diferenciador [14-15]. Por lo tanto, no ha sido posible encontrar un evento asintomático temprano que permita diferenciar entre sujetos sanos y sujetos con MCI, considerando estos últimos como un estadio prodrómico de la EA, hecho que sería de gran interés para un diagnóstico precoz de la enfermedad.

En resumen, el estudio de los procesos bioquímicos anormales que conllevan a un hipometabolismo cerebral en pacientes con EA puede ser efectivo para comprender la enfermedad, así como para encontrar nuevas dianas para el diagnóstico y tratamiento de la misma.

6.2. PROCESOS BIOQUÍMICOS ALTERADOS EN EL METABOLISMO CEREBRAL DE PACIENTES CON EA

Los avances en tecnología de neuroimagen nos han permitido establecer un patrón común en personas que padecen la enfermedad de Alzheimer, observándose un deterioro del metabolismo normal de glucosa que se acentúa a medida que avanza la enfermedad, correlacionándose con la neurodegeneración característica de esta patología. Pero estos estudios no nos han permitido por el momento definir los motivos reales por los que se origina esta situación, siendo el punto de mira de las investigaciones más recientes con la finalidad de obtener respuestas y poder anticiparse a la neurodegeneración irreversible que ocasiona.

Por lo tanto, el hipometabolismo cerebral de glucosa en EA puede originarse en cualquiera de los mecanismos implicados en el metabolismo normal de glucosa, ya sea por anomalías del transporte, resistencia a la insulina o alteración del metabolismo intracelular.

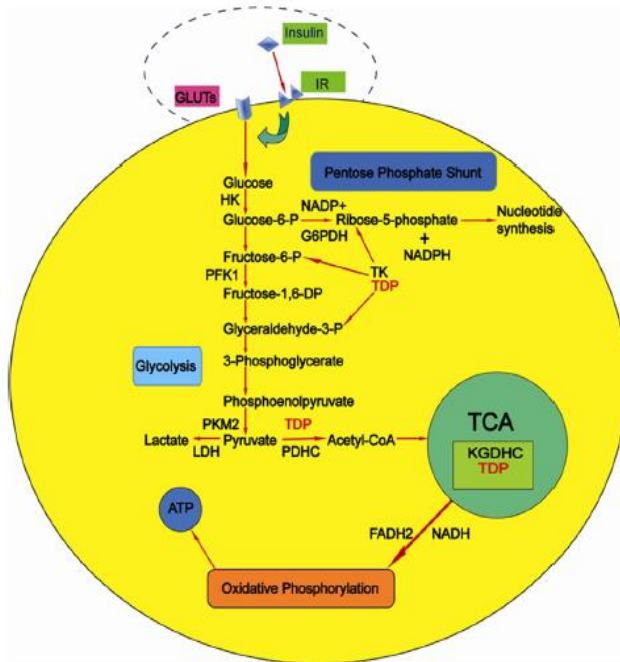


Figura 2. Proceso fisiológico del metabolismo de la glucosa. La glucosa es transportada a las células a través de GLUTs, y oxidada por diferentes enzimas. El metabolismo intracelular de la glucosa implica cuatro vías: Ciclo de Krebs y fosforilación oxidativa que ocurren en las mitocondrias, y vía de pentosas fosfato y glicólisis que ocurren en el citoplasma. El TPP es la coenzima del TK, PDHC y KGDHC, que limitan la velocidad de las enzimas en el metabolismo de la glucosa. El factor más importante para regular el transporte de la glucosa es la insulina y su receptor, que es marcado por una línea de puntos.

Resistencia a la insulina del cerebro

En la práctica general, una situación de resistencia a insulina se traduce en una enfermedad de carácter metabólico como es la *Diabetes Mellitus*, presentando dos cuadros fundamentales, siendo la DMT2 la mayoritaria y la que presenta mayor atención si nuestro objetivo es buscar similitudes con la enfermedad de Alzheimer. La DMT2 se caracteriza por una resistencia general de los tejidos a la insulina presentando una situación de hiperglucemia y una alteración del metabolismo glucídico en el caso de no estar controlada, situación similar a la demostrada en pacientes con EA mediante los estudios PET-FDG, en los que se muestran hipometabolismo cerebral de glucosa. Además, al igual que en EA, la DMT2 presenta como uno de los principales factores de riesgo el envejecimiento, afectando gravemente a la calidad de vida de los pacientes debido a las complicaciones que pueden aparecer, como enfermedad cardiovascular, nefropatía, retinopatía, neuropatía periférica, y encefalopatía [16]. Así mismo, un estudio de neuroimagen con RM demostró que pacientes mayores diabéticos presentan un riesgo moderadamente mayor de desarrollar atrofia del hipocampo y que la gravedad de las lesiones es paralela a la progresión de la enfermedad. El riesgo relativo de EA en personas con DMT2 es de dos a tres veces mayor, independientemente del riesgo de demencia vascular [17]. A la inversa, pacientes con EA muestran una prevalencia significativamente mayor de DMT2 y glucosa alterada en ayunas en comparación con los sujetos control, estableciéndose en más de un 80% los pacientes que padecen EA con DMT2 concomitante.

Según lo ya mencionado, la DMT2 tiene un alto riesgo de deterioro cognitivo, probablemente debido a la hiperglucemia crónica, la aparición repetida de hipoglucemia grave, las complicaciones microvasculares y la resistencia a la insulina durante el proceso de la enfermedad, pero a su vez esta función cerebral alterada puede agravarse por otras afecciones asociadas con la DMT2 como son accidentes cerebrovasculares, hipertensión,

dislipidemia u obesidad [18]. Teniendo en cuenta todos los factores derivados de la DMT2 que se traducen en un aumento de la posibilidad de padecer deterioro cognitivo, se puede decir que no hay duda de que estos pacientes presentan un mayor riesgo de sufrir una enfermedad degenerativa como la EA.

La insulina y su receptor son los factores clave para modular la disponibilidad de glucosa y la homeostasis energética tanto para el sistema nervioso central como para los sistemas periféricos [19-20]. Los estudios demostraron que en EA se ven afectados los niveles de insulina en LCR y plasma, así como la expresión de los receptores de insulina (IR) en la barrera hematoencefálica, evidenciándose una disfunción de la vía de señalización de insulina en el cerebro afectando a la disponibilidad de glucosa cerebral y la homeostasis energética, causando rápidamente disfunción de la transmisión sináptica relacionada con la cognición.

Recientemente, se propuso que la disminución de la expresión y función de los transportadores GLUT mediadas por la vía PI3K/Akt en el cerebro con EA podría provocar un hipometabolismo cerebral de glucosa y la consecuente disminución de la producción de ATP mitocondrial [20], de tal manera que al comparar la función de la vía de señalización de la insulina -PI3K/Akt en el cerebro de las cortezas frontales de pacientes con Alzheimer, DMT2, EA con DMT2, y sujetos control [21], se encontró que la deficiencia más significativa en esta vía era en pacientes que presentaban ambas enfermedades. Además se detectó que la señalización de insulina-PI3K/Akt dañada favorece la hiperfosforilación de *tau*, una de las causas principales en la neurodegeneración de pacientes con EA. Este hecho se produce porque en estos pacientes que presentan resistencia a insulina cerebral, el proceso no puede transcurrir de manera normal, según el cual la insulina favorecería la fosforilación de su receptor, activando de esta forma a la fosfatidilinositol-3 kinasa (PI3K), activando posteriormente a otra proteína implicada como es Akt, originando la inhibición de la glucogeno sintasa kinasa-3 (GSK3) y por tanto evitando la acción de esta última que favorece la hiperfosforilación de *tau*. Además, la disminución de la fosforilación de GSK3 y el aumento de su actividad pueden facilitar la actividad de la g-secretasa y el procesamiento de APP, lo que se traduce en un aumento y acumulación de A β intracelular. Asimismo, las cadenas β de la insulina, como los péptidos β -amiloides (A β), son degradados por las enzimas degradantes de insulina (IDE), las cuales son Zn²⁺-metaloproteasas debido a que ambos sustratos contienen una secuencia homóloga de aminoácidos. Sin embargo, en el hipocampo, estas enzimas degradantes disminuyen con la edad [22-23], lo que da lugar a una mayor acumulación de A β en personas con EA, empeorando la situación.

Por último, también se ha comprobado que aquellos sujetos que presentan resistencia a insulina, han sufrido un incremento en productos finales de glucosilación avanzada (AGEs) [24] y una supresión de la señalización del factor de crecimiento transformante β (TGF- β) pudiendo desempeñar funciones significativas en la EA, ya que estudios inmunohistoquímicos han demostrado la presencia de los primeros en placas seniles y en NFT. Mientras que TGF- β parece tener un papel protector en cerebros de pacientes con EA, debido a que una de sus formas, TGF- β 1 presente en las placas seniles, reduce la acumulación de A β [25], y su otra forma, TGF- β 2, ejerce una respuesta contra los ovillos neurofibrilares o NFT en las neuronas. Por tanto, una alteración de la vía de señalización de TGF- β generaría una desprotección neuronal acelerando el transcurso de la enfermedad.

Trastorno del metabolismo intracelular de la glucosa

Tras el transporte de glucosa al cerebro mediado por transportadores GLUT, en concreto GLUT-1, implicado en el paso de glucosa desde la sangre a los astrocitos, y GLUT-3, encargado del suministro continuo de glucosa a las neuronas [26], tiene lugar el catabolismo intracelular de glucosa proporcionando, en condiciones normales, la energía necesaria para las actividades neuronales. En este proceso general, la glucosa participa principalmente en cuatro vías, dos de ellas en el citoplasma (vía de las pentosas fosfato o PPP, y la glucólisis) y otras dos a nivel mitocondrial (ciclo de Krebs y fosforilación oxidativa). Tanto en estudios clínicos como experimentales se ha determinado una disfunción mitocondrial en pacientes con Alzheimer, en particular tres enzimas claves en el ciclo de Krebs y PPP son las responsables de esta alteración [27], teniendo las tres como coenzima común difosfato de tiamina (TDP), cofactor que muestra igualmente niveles alterados en sangre y cerebro en estos pacientes [28]. Por tanto el estudio del metabolismo alterado de tiamina, causante de la disfunción mitocondrial, así como los procesos alterados en el catabolismo intracelular de glucosa, puede ser determinante para abordar la enfermedad de Alzheimer.

Como se ha mencionado, la disfunción mitocondrial demostrada en EA se debe a una disminución en la actividad de tres enzimas implicadas en el catabolismo intracelular. Las enzimas alteradas son la piruvato deshidrogenasa (PDH), la cetoglutarato deshidrogenasa (KGDH) y la transcetolasa, presentando todas ellas TDP como cofactor común. La PDH es el punto de entrada para el carbono en el ciclo de Krebs, en forma de Acetil CoA obtenido a partir de piruvato y CoA, descarboxilándose y originando además un equivalente de reducción en forma de NADH. Por su parte, la KGDH cataliza la conversión de α -cetoglutarato a succinil-CoA, obteniendo otro equivalente de reducción, siendo ambas enzimas indispensables para el funcionamiento correcto del ciclo de Krebs. Por otro lado, la transcetolasa es la enzima limitante de la rama no oxidativa en la vía de las pentosas fosfato [29], que es fundamental en el intercambio de metabolitos entre la glucólisis y la derivación de la pentosa. De esta manera, los procesos dependientes de la tiamina modulan aspectos esenciales del metabolismo de la glucosa cerebral que son críticos para la función cerebral normal.

Además, la tiamina también participa en la regulación del estrés oxidativo y del estrés carbonílico, ya que durante la glucólisis la formación de gliceraldehído-3-fosfato aumenta el estrés de carbonilo y favorece la acumulación de AGEs, teniendo en este punto la tiamina una función esencial evitando la neurotoxicidad generada por estos [30]. Por ello, un déficit de tiamina (TD) no solo contribuye a la disfunción del proceso metabólico de la glucosa, sino que también conduce a un estrés oxidativo grave en las células, que puede desempeñar un papel esencial en la patogenia del Alzheimer.

Todas estas conclusiones se deducen a partir de una serie de estudios en los que se informaron que las actividades de las enzimas que participan en el metabolismo de la tiamina se encontraban disminuidas. La tiamina se absorbe a nivel intestinal, absorción que disminuye de manera significativa en personas de edad avanzada, grupo etario con mayor probabilidad de padecer EA. Tras su absorción en su forma libre o en su forma monofosforilada (TMP), sufre una fosforilación obteniendo TDP, siendo éste el que actúa como cofactor de las enzimas involucradas en el metabolismo energético cerebral, de tal manera que un déficit de la absorción de tiamina o una alteración en cualquiera de sus etapas de fosforilación van a

suponer una variación del catabolismo cerebral de glucosa como se había explicado anteriormente.

Disfunción mitocondrial y estrés oxidativo

Es un hecho evidente que en la EA existe una baja actividad de tres enzimas que forman parte del catabolismo intracelular de la glucosa, generando una situación caracterizada por hipometabolismo cerebral, estrés oxidativo y disfunción mitocondrial. Como paso final de la bioenergética, la fosforilación oxidativa desempeña un papel esencial en la producción de ATP a partir de ADP, que permite a las neuronas ejercer una variedad de funciones fisiológicas incluida la neurotransmisión, el equilibrio iónico, etc. Este mecanismo mitocondrial es considerado un proceso con alto riesgo de deterioro debido a que implica múltiples pasos intermedios con multitud de complejos enzimáticos, coenzimas, metales y citocromos [31], pudiendo sufrir en cualquier elemento una alteración suponiendo la interrupción del proceso global y el subsiguiente hipometabolismo de la glucosa. Además, al ser la fosforilación oxidativa el paso final para la producción de ATP, cualquier descomposición accidental de los procesos metabólicos anteriores, incluyendo la glucólisis o el ciclo de Krebs, afecta de manera directa a esta actividad.

Ante esta situación se planteó una hipótesis para intentar esclarecer el motivo por el cual se producía un deterioro de la fosforilación oxidativa y el consiguiente estrés oxidativo mitocondrial, concluyendo que la acumulación de A β en las mitocondrias ejerce un impacto perjudicial en las funciones mitocondriales y neuronales mediante la interrupción de la cadena respiratoria. Además, se determinó que con el aumento de la edad, la función respiratoria mitocondrial manifiesta una disminución gradual siendo complicado cubrir constantemente la elevada demanda energética del cerebro. Esto conduce finalmente a la formación de especies reactivas de oxígeno (ROS) y al daño oxidativo, generándose un círculo vicioso que altera aún más la función mitocondrial. Bajo el fondo genético y la condición fisiopatológica de la EA, el estrés oxidativo y este círculo vicioso son más propensos a ocurrir y ha sido demostrado como un evento temprano que se produce antes de la aparición de placas seniles y las manifestaciones clínicas.

6.3. CONSECUENCIAS FISIOPATOLÓGICAS DEL METABOLISMO ALTERADO DE GLUCOSA EN ALZHEIMER

Estudios clínicos y experimentales han confirmado que el deterioro del metabolismo de la glucosa cerebral es una característica fisiopatológica invariable que se instaura antes de la aparición de los primeros síntomas clínicos y las alteraciones patológicas en la EA [12-32]. De esta forma se propuso una hipótesis que defendía que el metabolismo cerebral deficiente de la glucosa, poniendo especial atención al metabolismo alterado de tiamina y la resistencia a la insulina, podrían promover la acumulación de A β y la hiperfosforilación de *tau*, así como inducir múltiples factores patógenos que sinérgicamente producen la disfunción patológica del cerebro en la EA. Estas cascadas patofisiológicas incluyen la disfunción mitocondrial y el estrés oxidativo, factores de inflamotoxicidad, AGEs, apoptosis, etc, y todas ellas van a afectar en mayor o menor medida a la evolución de la enfermedad.

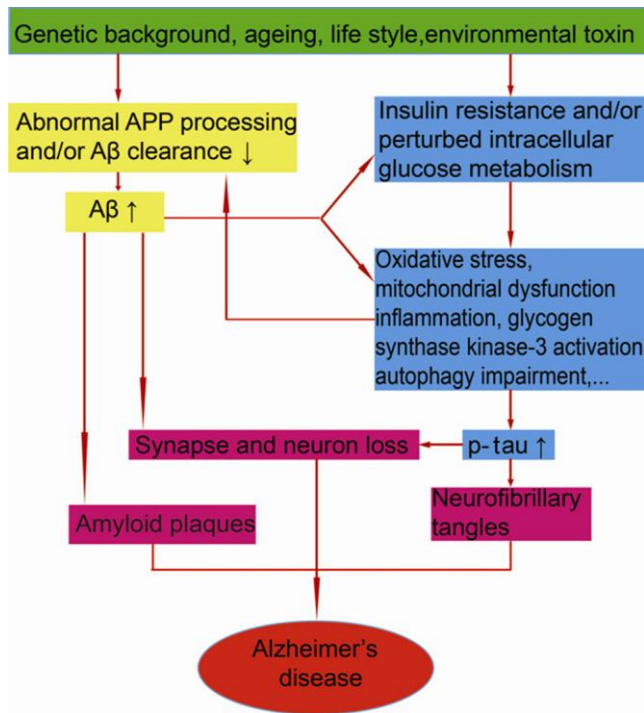


Figura 3. El diagrama de cascadas patógenas múltiples en la enfermedad de Alzheimer. Los múltiples mecanismos patógenos contribuyen a los sellos patológicos de la enfermedad de Alzheimer consistentes en la pérdida de sinapsis y neuronas, placas amiloides y ovillos neurofibrilares. El metabolismo de la energía cerebral perturbada juega un papel central en múltiples cascadas patógenas de la enfermedad de Alzheimer.

El metabolismo alterado de tiamina, que surge por una deficiencia en la absorción intestinal de esta, o bien por falta de actividad de las quinasas encargadas de formar TDP a partir de la forma libre, afecta directamente a los procesos del catabolismo mitocondrial. TDP es un cofactor necesario para la actividad de PDH, KGDH y transcetolasa, tres enzimas claves en el metabolismo oxidativo, y cuya deficiencia va a originar una situación de disfunción mitocondrial que desencadenará estrés oxidativo por la acumulación de AGEs. Además, este escenario de estrés oxidativo puede conducir a la activación de la vía apoptótica mediada por las propias mitocondrias. La apoptosis, o muerte celular programada, juega un papel importante en el desarrollo del cerebro, así como en las enfermedades neurodegenerativas, igualmente se ha demostrado que el péptido A β podría promover la liberación de factores proapoptóticos de las mitocondrias de neuronas EA iniciando el proceso de apoptosis neuronal, favoreciendo el proceso degenerativo.

En condiciones normales, ante una situación de estrés oxidativo o falta de nutrientes para asegurar el metabolismo energético se pone en marcha el mecanismo de la autofagia, involucrada en la eliminación de proteínas y orgánulos reactivos, contribuyendo a reestablecer la normalidad. Estudios recientes han demostrado que la pérdida de autofagia podría resultar en neurodegeneración del SNC, siendo una de las primeras vías afectadas en el transcurso de la enfermedad. Se ha encontrado que un importante regulador que inicia el proceso de autofagia, Beclin 1, disminuye en pacientes con Alzheimer [33], obteniendo como resultado un aumento de los niveles de A β que explicarían esta relación. Una vía implicada en este proceso es la vía mTOR la cual parece estar aumentada en la EA favoreciendo el depósito β -amiloide, por ello se ha estudiado el papel de la rapamicina que actúa como inhibidor de esta vía favoreciendo la autofagia y la reducción de los niveles de A β , retrasando el déficit cognitivo [4]. Además de la deposición de amiloide β , la pérdida de autofagia exacerba la

hiperfosforilación de *tau* y la consiguiente formación de ovillos NFT, la disfunción mitocondrial, el estrés oxidativo y la resistencia a insulina mediante la reducción de la secreción en las células β del páncreas, siendo todos ellos procesos relacionados con la patología de estudio.

7. CONCLUSIÓN

La enfermedad de Alzheimer por su carácter neurodegenerativo, es una enfermedad muy compleja presentando múltiples factores que van a afectar tanto a la implantación como a la evolución de la misma, estando actualmente muchos de ellos en el punto de mira de las investigaciones en el campo de la neurociencia. Mediante este estudio se procedió a demostrar la evidencia científica de que una alteración en el metabolismo cerebral de glucosa pudiese afectar en el transcurso de la enfermedad de Alzheimer.

Los resultados obtenidos muestran una clara relación entre ambos factores, pudiendo afirmar que muchas de las cascadas fisiopatológicas que desembocan en una acumulación de amiloide β y la formación de ovillos neurofibrilares, tomando éstas teorías como las causantes de la muerte neuronal, y por tanto neurodegeneración demostrada en EA, son originadas por una disfunción en el metabolismo normal de la glucosa. De esta forma, esta revisión ha permitido obtener una visión global a cerca de los motivos que pueden desencadenar esta disfunción metabólica, estableciendo como principales causantes el metabolismo alterado de tiamina y la resistencia a la insulina demostrada en los pacientes de estudio, así como las consecuencias fisiopatológicas generadas, pudiendo ser de gran utilidad para alcanzar el objetivo final fijado por las grandes organizaciones en el ámbito sanitario, en cuanto al tratamiento y la detección precoz. Ambos puntos serían esenciales en el futuro para conseguir que el diagnóstico sea previo a la aparición de los síntomas clínicos, caracterizados por deterioro cognitivo irreversible, mejorando así no solo el progreso de la enfermedad sino también la calidad de vida tanto de los pacientes, como de los familiares o personas más cercanas, debido a la carga y sufrimiento que esto conlleva a lo largo de la enfermedad pero sobre todo en las etapas finales.

8. BIBLIOGRAFÍA

1. Valls-Pedret C, Molinuevo JL, Rami L. Diagnóstico precoz de la enfermedad de Alzheimer: fase prodrómica y preclínica. Rev Neurol 2010; 51: 471-80.
2. Fidel Romano M, Daniela Nissen M, Del Huerto Paredes NM. Enfermedad de Alzheimer. Revista de Posgrado de la Vía Cátedra de Medicina Nº 175-Noviembre 2007.
3. Hawkins DB, Graff-Radford NR. The Ability to Pun May be Retained in Alzheimer Disease. Neurocase. 2007 Feb;13(1):50-4.
4. McKenna, M., Gruetter, R., Sonnewald, U., Waagepetersen, H., Schousboe, A., 2006. Basic Neurochemistry..
5. Sokoloff, L., 1999. Energetics of functional activation in neural tissues. Neurochem. Res. 24, 321–329 (PubMed: 9972882).
6. Molofsky, A.V., Krencik, R., Ullian, E.M., Tsai, H.H., Deneen, B., Richardson, W.D., Barres, B.A., Rowitch, D.H., 2012. Astrocytes and disease: a neurodevelopmental perspective. Genes Dev. 26, 891–907 (PubMed: 22549954).
7. Duelli, R., Kuschinsky, W., 2001. Brain glucose transporters: relationship to local energy demand. News Physiol. Sci. 16, 71–76 (PubMed: 11390952).
8. Liu, Y., Liu, F., Iqbal, K., Grundke-Iqbal, I., Gong, C.X., 2008. Decreased glucose transporters correlate to abnormal hyperphosphorylation of *tau* in Alzheimer disease. FEBS Lett. 582, 359–364 (PubMed: 18174027).
9. Foster, K., Margraf, R., Turner, D., 2008. NADH hyperoxidation correlates with enhanced susceptibility of aged rats to hypoxia. Neurobiol. Aging 29, 598–613.
10. de Leon, M.J., Ferris, S.H., George, A.E., Christman, D.R., Fowler, J.S., Gentes, C., Reisberg, B., Gee, B., Emmerich, M., Yonekura, Y., Brodie, J., Kricheff, I.I., Wolf, A.P., 1983. Positron emission tomographic studies of aging and Alzheimer disease. AJNR Am. J. Neuroradiol. 4, 568–571 (PubMed: 6410799).
11. Jack Jr., C.R., Lowe, V.J., Senjem, M.L., Weigand, S.D., Kemp, B.J., Shiung, M.M., Knopman, D.S., Boeve, B.F., Klunk, W.E., Mathis, C.A., Petersen, R.C., 2008. 11C PiB and structural MRI provide complementary information in imaging of Alzheimer's disease and amnesic mild cognitive impairment. Brain 131, 665–680 (PubMed: 18263627).
12. Cunnane, S., Nugent, S., Roy, M., Courchesne-Loyer, A., Croteau, E., Tremblay, S., Castellano, A., Pifferi, F., Bocti, C., Paquet, N., Begdouri, H., Bentourkia, M., Turcotte, E., Allard, M., Barberger-Gateau, P., Fulop, T., Rapoport, S.I., 2011. Brain

- fuel metabolism, aging, and Alzheimer's disease. *Nutrition* 27, 3–20 (PubMed: 21035308).
13. Reiman, E.M., Caselli, R.J., Yun, L.S., Chen, K., Bandy, D., Minoshima, S., Thibodeau, S.N., Osborne, D., 1996. Preclinical evidence of Alzheimer's disease in persons homozygous for the epsilon 4 allele for apolipoprotein E. *N. Engl. J. Med.* 334, 752–758 (PubMed: 8592548).
 14. Herholz, K., 2010. Cerebral glucose metabolism in preclinical and prodromal Alzheimer's disease. *Expert Rev. Neurother.* 10, 1667–1673 (PubMed: 20977325).
 15. Berti, V., Osorio, R.S., Mosconi, L., Li, Y., De Santi, S., de Leon, M.J., 2010. Early detection of Alzheimer's disease with PET imaging. *Neurodegener. Dis.* 7, 131–135 (PubMed: 20197691).
 16. Duarte, A.I., Moreira, P.I., Oliveira, C.R., 2012. Insulin in central nervous system: more than just a peripheral hormone. *J. Aging Res.* 1–21 (PubMed: 22500228).
 17. Sims-Robinson, C., Kim, B., Rosko, A., Feldman, E.L., 2010. How does diabetes accelerate Alzheimer's disease pathology? *Nat. Rev. Neurol.* 6, 551–559.
 18. McNay, E.C., Recknagel, A.K., 2011. Brain insulin signaling: a key component of cognitive processes and a potential basis for cognitive impairment in type 2 diabetes. *Neurobiol. Learn. Mem.* 96, 432–442 (PubMed: 21907815).
 19. de la Monte, S.M., 2012. Brain insulin resistance and deficiency as therapeutic targets in Alzheimer's disease. *Curr. Alzheimer Res.* 9 (1) 35–66.
 20. Bosco, D., Fava, A., Plastino, M., Montalcini, T., Pujia, A., 2011. Possible implications of insulin resistance and glucose metabolism in Alzheimer's disease pathogenesis. *J. Cell Mol. Med.* 15, 1807–1821 (PubMed: 21435176).
 21. Liu, Y., Liu, F., Grundke-Igbal, I., Igbal, K., Gong, C.X., 2011. Deficient brain insulin signalling pathway in Alzheimer's disease and diabetes. *J. Pathol.* 225, 54–62.
 22. Dorr, A., Sahota, B., Chinta, L.V., Brown, M.E., Lai, A.Y., Ma, K., Hawkes, C.A., McLaurin, J., Stefanovic, B., 2012. Amyloid-beta-dependent compromise of microvascular structure and function in a model of Alzheimer's disease. *Brain* 135, 3039–3050 (PubMed: 23065792).
 23. Arab, L., Sadeghi, R., Walker, D.G., Lue, L.-F., Sabbagh, M., 2011. Consequences of aberrant insulin regulation in the brain: can treating diabetes be effective for Alzheimer's disease. *Curr. Neuropharmacol.* 9, 693–705.
 24. Martina, K., Gerald, M., 2010. Advanced glycation end products as biomarkers and gerontotoxins-A basis to explore methylglyoxal-lowering agents for Alzheimer's disease? *Exp. Gerontol.* 45, 744–751.

25. Tesseur, I., Zou, K., Esposito, L., Bard, F., Berber, E., Can, J.V., Lin, A.H., Crews, L., Tremblay, P., Mathews, P., Mucke, L., Masliah, E., Wyss-Coray, T., 2006. Deficiency in neuronal TGF-beta signaling promotes neurodegeneration and Alzheimer's Pathology. *J. Clin. Invest.* 116, 3060–3069.
26. Kaushik Shah, 2012. SDaTA. The role of glucose transporters in brain disease: diabetes and Alzheimer's disease. *Int. J. Mol. Sci.* 13.
27. Mastrogiacoma, F., Bettendorff, L., Grisar, T., Kish, S.J., 1996a. Brain thiamine, its phosphate esters, and its metabolizing enzymes in Alzheimer's disease. *Ann. Neurol.* 39, 585–591 (PubMed: 8619543).
28. Gold, M., Hauser, R., Chen, M.F., 1998. Plasma thiamine deficiency associated with Alzheimer's disease but not Parkinson's disease. *Metab Brain Dis.* 13 (1) 43–53.
29. Gibson, G.E., Blass, J.P., 2007. Thiamine-dependent processes and treatment strategies in neurodegeneration. *Antioxid. Redox Signal.* 9, 1605–1619 (PubMed: 17685850).
30. Shangari, N., Depeint, F., Furrer, R., Bruce, W.R., Popovic, M., Zheng, F., O'Brien, P.J., 2007. A thermolyzed diet increases oxidative stress, plasma alpha-aldehydes and colonic inflammation in the rat. *Chem. Biol. Interact.* 169, 100–109 (PubMed: 17659267).
31. Shoffner, J.M., 1997. Oxidative phosphorylation defects and Alzheimer's disease. *Neurogenetics* 1, 13–19 (PubMed: 10735269).
32. Jack Jr., C., Knopman, D., Jagust, W., Shaw, L., Aisen, P., Weiner, M., Petersen, R., Trojanowski, J., 2010. Hypothetical model of dynamic biomarkers of the Alzheimer's pathological cascade. *Lancet Neurol.* 9, 119–128 (PubMed: 20083042).
33. Bove, J., Martinez-Vicente, M., Vila, M., 2011. Fighting neurodegeneration with rapamycin: mechanistic insights. *Nat. Rev. Neurosci.* 12, 437–452 (PubMed: 21772323).