



Obesity: a risk for Alzheimer's disease? I. Common molecular mechanisms

Title in Spanish: *Obesidad: ¿un riesgo para la enfermedad de Alzheimer? I. Mecanismos moleculares comunes*

Arantxa Rodríguez-Casado^{1*}, Adolfo Toledano-Díaz², Adolfo Toledano^{1,3}

¹Instituto Cajal, CSIC Madrid, España. ²Departamento de Reproducción, INIA Madrid, España. ³Académico correspondiente RANF.

ABSTRACT: Obesity is a recognized risk factor for cardiovascular diseases and the main responsible for the resistance to the action of insulin, a state that precedes the development of diabetes type 2. In the last years, researches have demonstrated that there are also common molecular mechanisms between obesity and Alzheimer's disease, to be the more likely pathological link a state of insulin resistance, which is mediated by inflammation. If the brain dysfunction in Alzheimer's effectively shares underlying mechanisms with obesity, certain intracellular signaling molecules might be involved in both diseases. Identification of these molecules and their consideration as therapeutic targets would represent a breakthrough in the understanding of the mechanisms of these diseases, and an excellent strategy in the development of new therapies for both pathologic conditions. In this work the last hypothesis linking obesity with Alzheimer's disease are reviewed. Adipose tissue dysfunction and consequent accumulation of ectopic fat as a cause of inflammation and insulin resistance systemic conditions obesity characteristics are described. It also highlights these peripheral systemic pathological states as primarily responsible for neuroinflammation and insulin resistance in the brain that would lead to the neuronal dysfunction and cognitive impairment found in Alzheimer's disease.

RESUMEN: La obesidad es un factor de riesgo reconocido para las enfermedades cardiovasculares y el principal responsable de la resistencia a la acción de la insulina, estado que precede al desarrollo de diabetes de tipo 2. En los últimos años, las investigaciones han demostrado que existen además mecanismos moleculares comunes entre la obesidad y la enfermedad de Alzheimer, siendo el vínculo patológico más probable un estado de resistencia a la insulina que es mediado por inflamación. Si la disfunción cerebral en el Alzheimer efectivamente comparte mecanismos subyacentes con la obesidad, ciertas moléculas de señalización intracelular podrían estar involucradas en ambas enfermedades. La identificación de estas moléculas y su consideración como dianas terapéuticas supondría un gran avance en el conocimiento de los mecanismos de estas enfermedades, y una buena estrategia en el desarrollo de nuevas terapias para ambos trastornos. En este trabajo se revisan las últimas hipótesis que vinculan la obesidad con Alzheimer. Se describe la disfunción del tejido adiposo y su consecuente acumulación de grasa ectópica como origen de estados sistémicos de inflamación y de resistencia a la insulina, característicos de la obesidad. Asimismo, se destacan estos estados sistémicos patológicos periféricos como principales responsables de estados de neuroinflamación y de resistencia a la insulina en el cerebro que conllevarían al deterioro cognitivo y disfunción neuronal encontrados en la enfermedad de Alzheimer.

*Corresponding Author: arantxa.rodriguezcasado@gmail.com An Real Acad Farm Vol. 82, N° 3 (2016), pp. 303-316

Received: October 20, 2016 Accepted: November 7, 2016

v Language of Manuscript: Spanish

1. INTRODUCCIÓN

Existe una estrecha relación entre la obesidad y la enfermedad de Alzheimer (EA) mediada por la resistencia a la acción de la insulina (RAI). La mayoría de los estudios epidemiológicos se confirman que entre los enfermos de diabetes de tipo 2 (DT2) inducida por obesidad existe una mayor incidencia de EA, así como en los enfermos de EA existe una mayor incidencia de DT2 (1, 2). Sin embargo, no todos los casos de DT2 encaminan a la EA y no todos

los pacientes de Alzheimer desarrollan DT2. Lo más probable es que ambos trastornos sean el resultado de los mismos desequilibrios metabólicos subyacentes pero manifestados de forma diferente dependiendo del órgano afectado. Algunos autores consideran la EA como una forma específica de diabetes en la una deficiencia de insulina así como un mecanismo de resistencia a su acción tiene sus efectos limitados al cerebro (3, 4). Entender el Alzheimer como una diabetes restringida al cerebro ha

llevado a denominarlo como *diabetes de tipo 3* (2, 5). En la presente monografía se aborda esta problemática que va a dividirse en dos partes. En esta primera se van a analizar los mecanismos celulares y moleculares, y la posibles dianas moleculares que sugieren que la EA es una forma específica de diabetes cerebral, en la que la deficiencia de insulina es un factor mediador determinante de procesos que da lugar al deterioro cognitivo y la neurodegeneración. En la segunda parte se tratarán las posibles terapias farmacológicas y no farmacológicas que puedan ser de aplicación para el tratamiento y/o prevención de esta patología considerando su posible denominador común con la obesidad. Debido a que no existe cura para la EA y los fármacos actuales reducen los síntomas pero no detienen el progreso de esta enfermedad, la relación de la obesidad con la EA abre múltiples opciones al desarrollo de métodos de diagnóstico tempranos no invasivos y nuevas estrategias terapéuticas para regular la RAI, disminuir la acumulación y precipitación anormal de péptido beta amiloide (β A) en el cerebro y el deterioro cognitivo asociado con el Alzheimer.

2. OBESIDAD Y SUS CONSECUENCIAS METABÓLICAS

La obesidad es un factor de riesgo reconocido para las enfermedades cardiovasculares (ECV) y la DT2 (6-9). En los últimos años, la obesidad se ha vinculado además a la enfermedad de Alzheimer, la causa más común de demencia irreversible en la edad senil (2, 10-13). Ciertos estudios señalan que existen mecanismos moleculares comunes entre la obesidad y la EA siendo el vínculo patológico más probable un estado de RAI mediado por inflamación (14-20). La RAI es una alteración metabólica en la que las células no reconocen a la insulina. Una célula

resistente a la insulina no admite glucosa en su interior por lo que el nivel de glucosa en sangre aumenta (hiperglucemia) que a su vez estimula la sobreproducción de insulina (hiperinsulinemia) en el páncreas que, con el tiempo, lleva al organismo a desarrollar una DT2 (6, 7).

En la Figura 1 se describe la relación de la obesidad con sus consecuencias metabólicas y su asociación con la enfermedad de Alzheimer. La obesidad se acompaña de una inflamación crónica de bajo grado que favorece la aparición de un estado de RAI periférico. El tejido adiposo (TA) obeso secreta mediadores proinflamatorios denominados adipocinas que, junto al exceso de ácidos grasos libres (AGLs) proporciona un entorno adecuado para el desarrollo de un estado de RAI. En estas condiciones la integridad de la barrera hematoencefálica (BHE) se pierde (21-23) lo que hace al cerebro vulnerable a desequilibrios del sistema inflamatorio periférico. Las adipocinas secretadas por el tejido adiposo tales como el factor de necrosis tumoral alfa ($TNF-\alpha$) e interleucinas ($IL-1\beta$, $IL-6$) atraviesan la BHE activando la microglía residente del sistema nervioso central (SNC) e induciendo en el cerebro una respuesta local inflamatoria inicialmente protectora (24). La microgliosis y la sobreactivación microglial subsiguiente se hace deletérea induciendo la liberación de citoquinas (25, 26) perpetuando la inflamación cerebral (neuroinflamación). De hecho, la cantidad de microglía en cerebros enfermos de Alzheimer es mayor que en cerebros sanos. También se ha encontrado que, cuanto más avanzada está la enfermedad, más activas y numerosas son las moléculas que regulan la actividad de las células gliales. Se ha comprobado que el bloqueo de la neuroinflamación disminuye los problemas de memoria derivados de la EA y detiene su progresión (27).

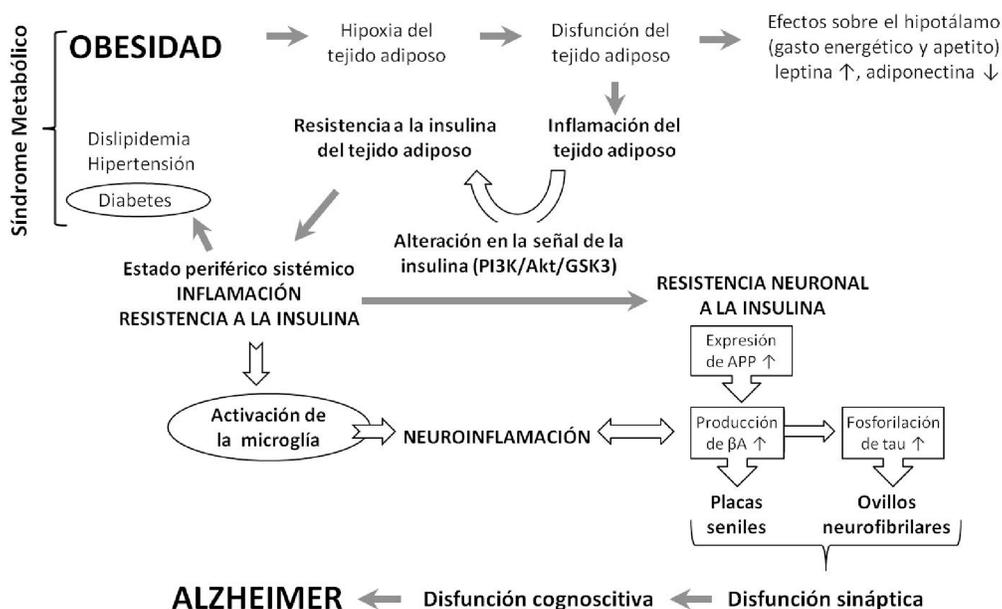


Figura 1. Esquema general de la relación entre la obesidad y sus consecuencias metabólicas con la enfermedad de Alzheimer [PI3K, fosfatidil-inositol 3-quinasa; Akt, proteína quinasa B (PKB); GSK3, proteína quinasa glucógeno sintasa; APP, proteína precursora de amiloide; β A, beta amiloide; Tau, proteína Tau].

El tejido adiposo expandido al límite es incapaz de seguir acumulando lípidos y, como resultado, los deriva como AGLs, hacia órganos (páncreas, hígado, músculo) no diseñados para el almacenamiento de grasas produciendo lipotoxicidad a nivel periférico y en el SNC. En el cerebro, un exceso de acúmulos de grasa produce toxicidad neuronal con efectos deletéreos por su potente componente oxidativo de grasas. Durante un envejecimiento normal los ácidos grasos se acumulan en el cerebro lentamente. Sin embargo, este proceso se acelera notablemente por desórdenes metabólicos ó en presencia de genes que predisponen a la EA. Estos depósitos de grasa (triglicéridos con ácidos grasos) anómalos, más que una consecuencia, se han descrito como un desencadenante de la enfermedad (28, 29). Además, el aumento de ácidos grasos intracelulares activa rutas metabólicas no oxidativas como la formación de ceramidas, degradación lisosomal y generación de estrés de retículo endoplasmático, que a su vez estimula señales asociadas a apoptosis, común en enfermedades relacionadas con la acumulación ectópica de ácidos grasos (7).

El exceso de AGLs interfiere la unión entre la insulina y su receptor interrumpiendo posteriores eventos de señalización. Ciertos estudios indican que la EA podría deberse a una señal defectuosa de insulina en el cerebro. Esta sería la base, para algunos autores de la denominación *diabetes de tipo 3* para la EA (30-33). Otros investigadores, sin embargo, consideran que un término más preciso para describir el estado del cerebro en la EA sería *síndrome de resistencia cerebral a la acción de la*

insulina (34-36).

La obesidad produce un estado sistémico de RAI periférico mediado a través de una acumulación de grasa ectópica y de una respuesta inmune pro-inflamatoria. La neurodegeneración se desencadenaría bien por un estado de RAI central causado por factores endógenos al SNC — genéticos, metabólicos y neurohormonales — o bien, a través de un proceso de inflamación que conecta la obesidad con Alzheimer y se efectúa vía hígado-cerebro por el que citoquinas proinflamatorias y lípidos tóxicos como las ceramidas originados en la periferia atraviesan la BHE causando un estado de RAI cerebral, estados de estrés oxidativo, neuroinflamación y muerte celular.

3. LA INSULINA Y SU SEÑALIZACIÓN: MECANISMOS DE TRANSDUCCIÓN DE LA SEÑAL

La insulina, secretada por las células beta del páncreas es regulada esencialmente por los niveles de glucosa. Su actividad comienza con la unión a un receptor de membrana, el receptor de insulina con actividad tirosin-quinasa por la que la insulina ejerce su función (Figura 2). Una vez que la insulina interacciona con su receptor, éste es activado mediante fosforilación de sus residuos de tirosina (Tyr). El receptor fosforilado (IRpTyr) se une al sustrato del receptor de insulina (IRS) que se activa por fosforilación de Tyr (IRSpTyr) y desencadena una secuencia de reacciones siguiendo dos cascadas de señalización (37, 38).

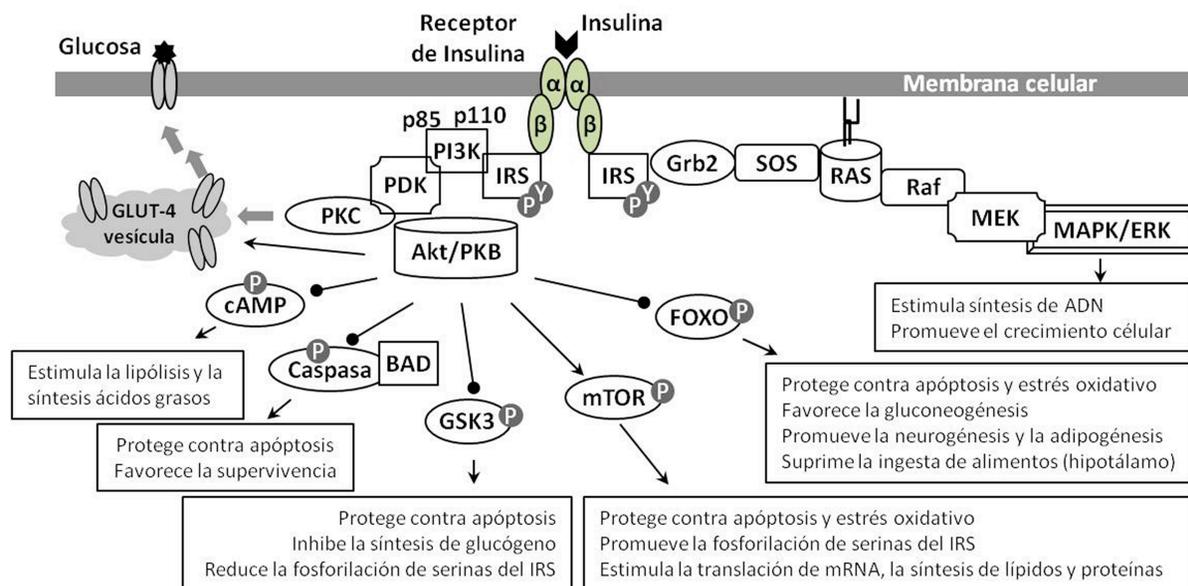


Figura 2. Rutas de señalización de la insulina y su significación biológica [IRS, sustrato del receptor de insulina; P/Y, fosforilación de tirosinas; PI3K, fosfatidil-inositol 3-quinasa; p110 dominio catalítico; p85 dominio regulador; PDK, proteína quinasa dependiente de fosfatidil-inositol trifosfato (PIP3); PKB/Akt, proteína quinasa B; PKC, proteína quinasa serina-treonina C; cAMP, adenosín monofosfato cíclico; BAD y caspasa 9, proteínas apoptóticas; FOX, factor de transcripción forkhead box; NF-kβ, factor de transcripción nuclear potenciador de las cadenas ligeras kappa de las células beta activadas; CREB, proteína de unión al elemento de respuesta activado por AMPc; HIF, factor inducible de hipoxia; GLUT-4, transportador de glucosa 4; GSK3, glucógeno sintasa quinasa-3; mTOR, proteína rapamicina en células de mamífero; Grb2/SOS, growth factor receptor binding protein 2/son-of-sevenless; Ras, proteína monomérica de la familia de las proteínas G; Raf-1, proteína serina/treonina quinasa; MEK, quinasa que fosforila y activa a MAPK; ERK proteínas kinasas reguladas por señal extracelular; MAPK, proteínas kinasas activadas por mitógenos].

3.1. *Vía de señalización de fosfatidil-inositol 3-quinasa (PI3K)* es el mecanismo por el que la insulina ejerce sus funciones e interviene en el paso de glucosa a las células, síntesis de glucógeno, lipogénesis, síntesis proteica e inhibición de la glucogenólisis y la lipólisis. La PI3K es una proteína transdutora de señal con dos subunidades — p110 (catalítica) y p85 (reguladora)— que produce el fosfatidil-inositol trifosfato (PIP3) que se fija a la membrana y activa la quinasa dependiente de PIP3 (PDK). A su vez, PIP3 activa la proteína quinasa B (PKB/Akt) y fosforila la proteína quinasa C (PKC) causando efectos metabólicos claves. Mediante la activación de PKB/Akt, PI3K regula la supervivencia y proliferación celular, la reorganización del citoesqueleto, apoptosis y el metabolismo de la glucosa. La PKB inhibe por fosforilación la actividad de dos proteínas apoptóticas - BAD y caspasa 9- promoviendo la supervivencia celular. La activación de PKB inhibe los factores de transcripción FOX (Forkhead box) activadores de procesos apoptóticos. Además, PKB activa los factores de transcripción NF- κ B (nuclear potenciador de las cadenas ligeras kappa de las células beta activadas) y CREB (proteína de unión al elemento de respuesta activado por AMPc) y el factor inducible de hipoxia (HIF) lo que resulta en un incremento en la transcripción de genes anti-apoptóticos. La PKB/Akt regula la homeostasis de lípidos y carbohidratos; su activación mediante la participación de las proteínas kinasas serina-treonina (PKC), desencadena la translocación del transportador de glucosa GLUT-4 desde sitios intracelulares a la superficie celular lo que acelera la entrada de glucosa en las células donde se realiza la glucólisis para la obtención de energía y sustratos oxidables como acetil-coenzima A. Asimismo, la activación de PKB/Akt potencia la síntesis de glucógeno por fosforilación inhibitoria del glucógeno sintasa quinasa-3 (GSK-3) implicada en la homeostasis del glucógeno. Los ácidos grasos sintetizados en los hepatocitos son trasladados a los adipocitos. La proteína rapamicina en células de mamífero (mTOR) junto con otras proteínas y factores de inicio de la traducción activa la síntesis de proteínas a través de la vía PKB/Akt.

3.2. *Vía de señalización de las proteínas kinasas activadas por mitógenos (MAPK)* representa una vía que controla la transcripción de genes implicados en la regulación de la síntesis de proteínas y enzimas que principalmente van a regular el metabolismo. Las familias principales de MAPK son las proteínas kinasas reguladas por señal extracelular (ERK), las kinasas N-terminal c-Jun (JNK) y las proteínas del grupo p38. La ruta de señalización mediada por MAPK es activada por la unión del IRSp al dominio SH2 de la proteína ligadora del receptor del factor de crecimiento Grb2 (growth factor receptor binding protein 2) que una vez se une a una región rica en prolina de SOS (son-of-sevenless) formando el complejo Grb2/SOS que cataliza la sustitución del GDP unido por GTP en Ras (GTP-Ras). Ras, proteína monomérica de la familia de las proteínas G localizada en la membrana plasmática interviene en una amplia variedad de transducciones de señal; puede activar

la proteína quinasa Raf-1, que junto con MEK y ERK de la familia MAPK, forman una cascada de activación por fosforilación. Cuando ERK se activa, interviene en algunos de los efectos de la insulina al entrar en el núcleo y fosforilar proteínas tales como Elk1, que modula la transcripción de un centenar de genes regulados por insulina. La insulina también tiene efectos en la transcripción de genes, efectos que son primero mediados por la proteína SREBP como un aumento de la expresión de proteínas como glucocinasa, piruvato quinasa, lipoproteína lipasa (LPL), sintasa de ácidos grasos (FAS) y acetil-coenzima A carboxilasa (ACC) y disminución en la expresión de glucosa 6-fosfatasa, fructosa 1,6-bisfosfatasa y fosfoenolpiruvato carboxilasa (PEPCK).

4. OBESIDAD: APUNTES FISIOLÓGICOS Y PATOGENÉTICOS

4.1. Adipogénesis

El tejido adiposo tiene la capacidad de expandirse por hipertrofia —aumento en volumen de adipocitos existentes— y por hiperplasia —producción de nuevos adipocitos—, o contraerse para adaptarse a los diferentes estados nutricionales. Esta plasticidad y flexibilidad celular es determinante en disfunciones metabólicas por lo que la regulación de adipocitos maduros, en crecimiento y funcionalidad, representa un factor clave en la prevención de procesos de obesidad.

La adipogénesis es el proceso de diferenciación de células mesenquimales pluripotentes (MSCs) en adipocitos maduros con dos etapas: la determinación de MSCs para diferenciarse en preadipocitos regulada por señales aún no identificadas y la diferenciación, inducida por agentes adipogénicos como insulina y otros factores reguladores que coordinan múltiples genes implicados en la generación del fenotipo del adipocito incluyendo el GLUT-4 (39). La implicación de la insulina es crucial en la adipogénesis a través del receptor de IGF-1, el IRS, la proteína PI3K, la enzima PDK y la proteína Akt/PKB (Figura 2, Sección 2). Debido a los numerosos factores que regulan —en un orden temporal— las etapas del proceso, cualquier alteración que perturbe el ritmo de expresión de los genes implicados dará lugar a un tejido adiposo disfuncional (39).

La adipogénesis es un proceso clave en la prevención de obesidad persistente ya que regula la cantidad de adipocitos y su capacidad para acumular grasa (Figura 3). El número de adipocitos se determina desde el periodo prenatal hasta la adolescencia. Una vez diferenciados, los adipocitos pierden su capacidad de dividirse; no obstante, el TA postnatal contiene precursores de adipocitos residuales a partir de los cuales pueden diferenciarse adipocitos adicionales. Los adipocitos son células de vida larga que pueden expandirse por hipertrofia hasta cinco veces su volumen (~1.0 ml) para almacenar el exceso de lípidos. En estados normo peso el TA regula la termogénesis y el equilibrio energético, la homeostasis de la glucosa y el metabolismo lipídico. El TA es además un órgano endocrino que produce hormonas (leptina, resistina

y adiponectina) y adipocinas que median con órganos contiguos y a distancia como hígado, músculo y sistema nervioso; y otras como la noradrenalina y glucocorticoides, implicadas en la liberación de ácidos grasos de adipocitos y la insulina, que estimula el acopio de triglicéridos. En condición de sobrepeso el TA expandido activa su función endocrina que, en última instancia, genera estados crónicos de estrés oxidativo y estrés del retículo endoplasmático e inflamación. El adipocito distendido altera la producción de citocinas inflamatorias y facilita la infiltración de macrófagos produciendo una inflamación local crónica de bajo grado característica del TA obeso (40, 41). Un adipocito hipertrofico estimula una adipogénesis disfuncional por hiperplasia, generando adipocitos que no se destruyen aunque se elimine la grasa. Con la distensión extrema el adipocito entra en apoptosis por hipoxia lo que resulta en estrés del retículo endoplasmático (42) y disfunción mitocondrial (43). En obesidad severa, el balance energético positivo prolongado y el excesivo

crecimiento del TA, por hipertrofia e hiperplasia, sobrecarga el metabolismo del adipocito promoviendo en exceso la liberación de citocinas e infiltración de macrófagos (44). El TA obeso cambia los macrófagos residentes a un fenotipo proinflamatorio responsable de la expresión de citocinas proinflamatorias del TA creando un ciclo vicioso que perpetúa la respuesta inflamatoria y culmina con adipocitos resistentes a la insulina con efectos deletéreos sobre células, tejidos y órganos (41).

Un aumento excesivo del TA por la hipertrofia y/o hiperplasia de adipocitos causa la obesidad (7, 41). El control de la adipogénesis es fundamental para evitar el exceso de grasa en las células y como estrategia para prevenir la obesidad. La hiperplasia está más estrechamente vinculada con la obesidad grave, y la hipertrofia es común en sobrepeso y obesidad siendo un factor de riesgo independiente para el desarrollo de la DT2.

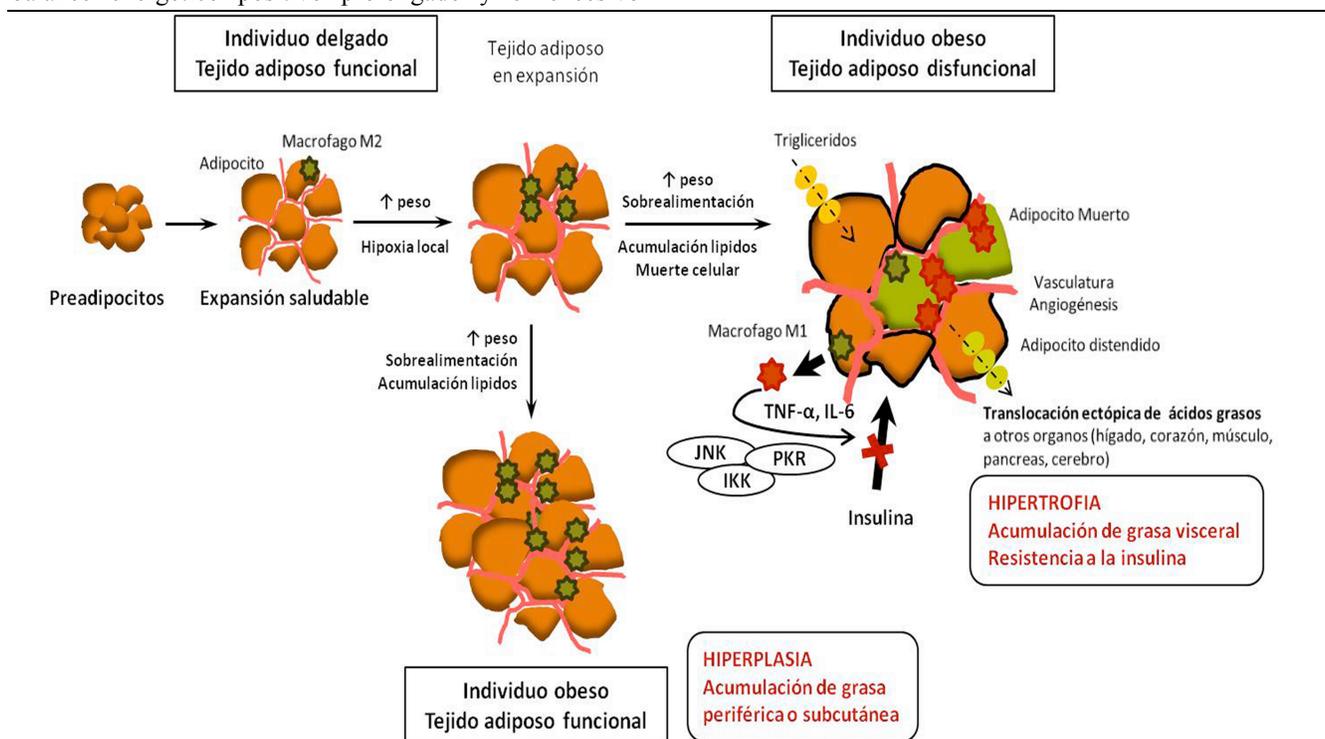


Figura 3. Flexibilidad del tejido adiposo: hipertrofia (crecimiento en tamaño) e hiperplasia de (crecimiento en número) de los adipocitos; Señalización de inflamación y resistencia a la acción de la insulina en el tejido adiposo; Traslocación ectópica de ácidos grasos. El crecimiento excesivo del tejido adiposo en condiciones de obesidad causa una disminución de la vascularización del tejido adiposo provocando hipoxia en los adipocitos periféricos lo que induce a la producción de citocinas pro-inflamatorias que activa las quinasas de estrés y perpetua un estado inflamatorio que promueve la infiltración de macrófagos y un cambio de fenotipo de macrófagos de tipo M2 a M1 pro-inflamatorio, dando lugar a un remodelado de su estructura y posterior inflamación con repercusiones tanto a nivel local como sistémico [TNF- α , factor de necrosis tumoral alfa; IL-1 β , IL-6, interleucinas -1 β , -6; JNK, N-terminal c-JUN; IKK, inhibidor de la quinasa del factor nuclear kappa β ; PKR, proteína quinasa R].

4.2. Señalización defectuosa de la insulina en la obesidad

La activación de los receptores de insulina en tejidos periféricos induce la formación de IRS_pTyr que estimula debidamente la señalización de la insulina. En condiciones de obesidad, la disfunción habitual se localiza a nivel de post-receptor (45). El exceso de AGLs en tejidos periféricos unido a la inflamación causada por su toxicidad

interfiere la unión entre la insulina y su receptor interrumpiendo posteriores eventos de señalización. Los AGLs inhiben la fosforilación de Tyr y la formación de IRS_pTyr que impide una señal adecuada de insulina generando células resistentes a su acción. La obesidad es acompañada frecuentemente por un estado crónico de estrés oxidativo que contribuye a la formación de IRS_pSer

inactivando PI3K. Además, en obesidad, las quinasas de serina/treonina JNK, IKK (inhibidor de la quinsa del factor nuclear kappa β) y PKC (proteína quinsa C) se activan por moléculas proinflamatorias —TNF- α — o de estrés, bloqueando la acción de la insulina debido a la producción de IRSpSer e induciendo estados de RAI (40).

En adipocitos resistentes a la insulina la entrada de glucosa en la célula se reduce debido a una menor translocación de GLUT-4 causada por una menor expresión de IRS, y como resultado de PIP3 y PKB/Akt (8). El mecanismo más probable de RAI en el músculo y en el hepatocito es la fosforilación de Ser del IRS que impide la cascada normal para la entrada de glucosa en la célula (46). Cuando un exceso de AGLs llegan al músculo e hígado se reduce tanto el número de RI en la superficie celular como su actividad tirosin-quinasa lo que induce la activación de IRS por fosforilación de serinas (IRS_pSer) lo que distorsiona la respuesta a la insulina. En individuos con RAI inducida por obesidad se ha medido entre 3 y 4 veces menor actividad de PI3K y transporte de glucosa lo que, por tanto, reduce la captación de glucosa y altera la respuesta a los efectos de la insulina.

4.3. Activación de señales proinflamatorias en el tejido adiposo

En condiciones de obesidad, la expansión del TA favorece un entorno de hipoxia causado por adipocitos de gran tamaño —exceso de grasa en su interior— que activa las vías de señales inflamatorias en el TA —con efectos locales y sistémicos— como respuesta al estrés celular y daño causado por la distensión de los adipocitos. Aunque en general es una respuesta reparadora la inflamación del TA en ocasiones transcurre hacia una situación crónica y el desarrollo de múltiples patologías (Figura 3). Los efectos locales están asociados a la sobreproducción de la molécula de adhesión intercelular-1 (ICAM-1), de selectinas y de las proteínas de choque térmico que atraen macrófagos proinflamatorios al TA. Estos macrófagos activados secretan citoquinas que agravan aún más el estado proinflamatorio del TA. La infiltración de macrófagos en los adipocitos a través de la unión de ácidos grasos a los receptores tipo Toll (TLR) de los monocitos y fibroblastos lleva a la activación de vías de señalización de ERK y de proteínas de estrés JNK y PKC (47) que a su vez, en una secuencia de reacciones de retroalimentación negativa, activa el TA que secreta adipocinas con efectos sistémicos conduciendo a un fallo multiorgánico (40). Entre estas adipocinas se encuentran las interleuquinas (IL-6, IL-1 β) y TNF- α que al unirse a sus receptores en los adipocitos inducen de nuevo las vías de señalización inflamatorias ERK estimulando la síntesis y migración de la proteína quimioatrayente de monocitos (MCP1) perpetuando así un estado inflamatorio. Un alto nivel de TNF- α induce la producción de otros factores inflamatorios que aumentan la lipólisis e inhiben la síntesis de adiponectina, la actividad del inhibidor del activador del plasminógeno 1 (PAI-1), del angiotensinógeno (α -2-globulina secretada en el hígado) y de la leptina, lo que conlleva un aumento de RAI. Simultáneamente, un alto

nivel de TNF- α activa diferentes vías de señalización como JNK, IKK y PKC mediadas por NF- κ B induciendo la producción de mediadores inflamatorios como TNF- α y IL-6, e inhibiendo directamente la acción de la insulina a través de la fosforilación de serina del IRS (40). Además, IKK y PKC se activan por un exceso de ácidos grasos en las células contribuyendo a la inhibición de la señal de insulina (48). En particular, la liberación de MCP1 por el adipocito es crucial en el reclutamiento de macrófagos, que junto con la producción de especies reactivas al oxígeno (ROS) se consolida una respuesta inflamatoria sistémica mediadora de desórdenes metabólicos como los estados de RAI (48). Fallos metabólicos en el interior de la célula producen señales erróneas que son propagadas al exterior a través de inductores y grupos específicos de intermediarios que activan vías inflamatorias mediante complejas y reguladas redes.

4.4. Traslocación de ácidos grasos: acumulación de grasa ectópica

En obesidad severa, el TA excede la capacidad máxima para acumular grasa debido a la distensión extrema de los adipocitos por hipertrofia e hiperplasia. Estos, debido a fallos funcionales revientan y liberan AGs a la sangre facilitando su traslocación a órganos no diseñados para almacenar grasa como el músculo e hígado donde se acumula como lípidos citotóxicos. En particular, las ceramidas —un tipo de esfingolípidos— son los más perjudiciales por reducir la sensibilidad a la insulina, inducir inflamación (33, 49) e interferir en la función de las células β de páncreas, la reactividad vascular, y el metabolismo mitocondrial. Con el tiempo, la acumulación de grasa ectópica conduce a una inhibición generalizada de la acción de la insulina en la periferia que contribuye a una disfunción multiorgánica desencadenando trastornos metabólicos tales como hígado graso, fallos cardíacos y de riñón, y a un acopio de glucosa en sangre que a su vez estimula la producción de insulina generando un estado de DT2 cuando alcanza niveles peligrosos (7) (Figura 3). En roedores, la inhibición de la síntesis de ceramidas mejora trastornos metabólicos como DT2, cardiomiopatías, RAI, aterosclerosis y esteatohepatitis. Existe evidencia de que los trastornos metabólicos inducidos por obesidad son causados por acumulación ectópica de grasa y que la lipotoxicidad, depende además de la cantidad, del tipo de lípidos ectópicos acumulados. En este sentido, una estrategia de tratamiento de la RAI sería dirigir la acumulación ectópica de estos lípidos a formas saludables —triglicéridos— evitando formas dañinas como ceramidas. Así, el aumento de AGLs, consecuencia de la expansión del TA junto con el aumento de la producción de citoquinas proinflamatorias, interfiere con la señal de insulina causando RAI, lo que ha llevado al concepto de lipotoxicidad como resultado de la acumulación ectópica de lípidos y sus efectos deletéreos, no sólo en el TA sino en otros tejidos periféricos, donde estas moléculas también inhiben la acción de la insulina (7).

La obesidad altera funciones básicas del retículo endoplasmático y la mitocondria. El exceso de lípidos

genera un entorno que sobrecarga sus funciones (50). Esto es crítico en el TA que sufre cambios morfológicos y funcionales estimulando la síntesis de lípidos y proteínas alterando los nutrientes intracelulares y la energía. Otro mecanismo clave en el inicio de la inflamación en obesidad es el estrés oxidativo. En estados de hiperglucemia por sobrealimentación, las células endoteliales del TA capturan más glucosa produciendo un exceso de ROS en la mitocondria que culmina en estados crónicos de estrés oxidativo que activan señales de inflamación en el interior de la célula endotelial agravando la inflamación local (7, 51). Las ceramidas, intermedios del metabolismo lipídico, estimulan la producción de ROS en los adipocitos potenciando aún más la inflamación y generalizando un estado sistémico de RAI (9, 49).

Destacar la función que los ácidos grasos y las citocinas proinflamatorias en estados de RAI central; La insulina origina una señal en el hipotálamo regulando la homeostasis calórica a través de la ingesta y el gasto energético. Así, la alteración de esta señal podría ser clave como desencadenante de obesidad, que a su vez se retroalimenta agravando —con el avance de la obesidad— la RAI central y periférica.

5. ENFERMEDAD DE ALZHEIMER: APUNTES FISIOLÓGICOS Y PATOGENÉTICOS

La edad es el principal factor de riesgo para padecer la enfermedad de Alzheimer (52). Sin embargo, muchos otros factores son necesarios para inducir el proceso neurodegenerativo. Muchos son todavía desconocidos, pero otros factores o mecanismos ya sabemos que promueven alteraciones patogénicas neuronales y gliales claves en la EA (53, 54). Especial interés tiene la neuroinflamación (Figura 4). Un envejecimiento normal conlleva una leve inflamación en el SNC. Sin embargo, en la enfermedad de Alzheimer se detecta una inflamación crónica en el SNC denominada neuroinflamación. Citocinas proinflamatorias (IL-1 β , IL-6, IL-8, TNF- α) se detectan en sangre de pacientes con EA a niveles superiores a los medidos en sujetos sanos (55). Una leve pero constante inflamación producida por infecciones recurrentes daría lugar a inflamación sistémica crónica en la periferia, que causa disfunción neuronal y deterioro cognitivo (17). Recientes investigaciones han conseguido identificar marcadores de inflamación adicionales a los ya conocidos con el envejecimiento normal lo que indica que se podrían detectar sus signos en las fases preclínicas de la EA antes de que aparezcan los primeros síntomas (56).

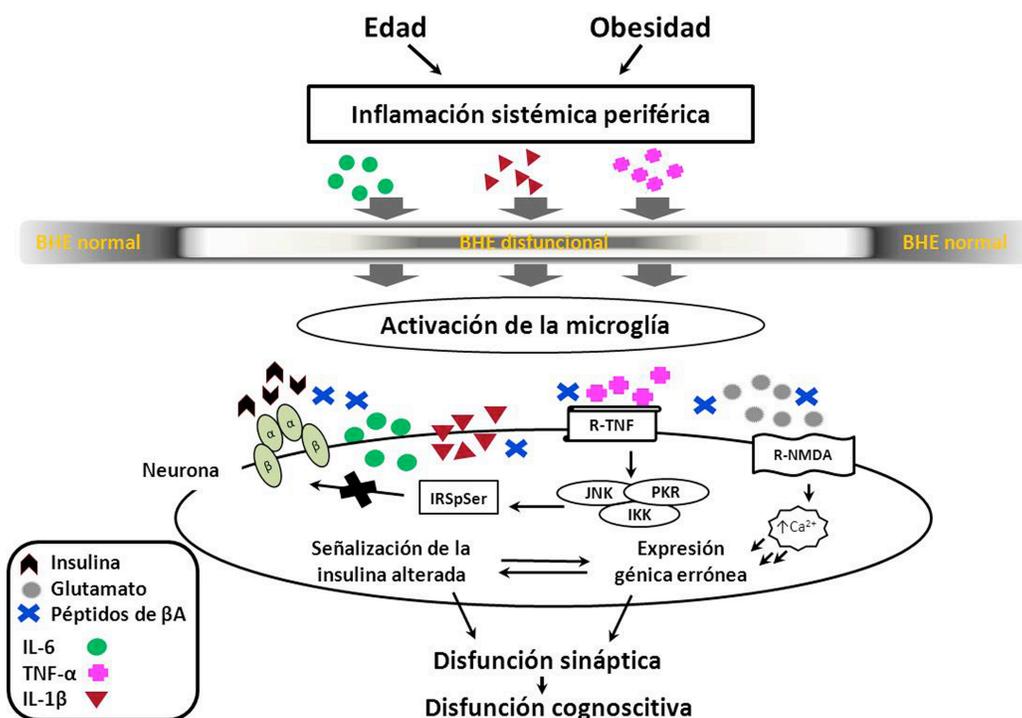


Figura 4. La edad y la obesidad producen inflamación sistémica periférica que contribuye a una señalización defectuosa de la insulina y a procesos de neuroinflamación que llevan a la disfunción sináptica y disfunción cognoscitiva. La inflamación periférica es un proceso crónico que produce un exceso de moléculas pro-inflamatorias (TNF- α , IL-1 β , IL-6) que atraviesan la BHE activando la microglía que junto con los péptidos de β A conducen al incremento del TNF- α . El receptor del TNF- α activa las quinasas de estrés (JNK, IKK, PKR) que activan al IRS por fosforilación (IRSpSer) que a su vez inhibe IRS y bloquea el receptor de insulina. La sobreactivación del receptor NMDA del glutamato ocasionada por los péptidos de β A produce un excesivo flujo de Ca²⁺, de estrés oxidativo, expresión aberrante de genes y señalización defectuosa de insulina, lo que desencadenan en el deterioro de la memoria y disfunción cognoscitiva [TNF- α , factor de necrosis tumoral alfa; IL-1 β , IL-6, interleucinas -1 β , -6; BHE, barrera hematoencefálica; β A, beta amiloide; JNK, N-terminal c-JUN; IKK, inhibidor de la kinasa del factor nuclear kappa β ; PKR, proteína kinasa R; IRSpSer, sustrato del receptor de insulina fosforilado en serinas; RNMDA, receptor N-metil-D-aspartato; RTNF, receptor del TNF- α].

5.1. Activación de señales proinflamatorias en el sistema nervioso central

Así como el TNF- α es crucial en desórdenes metabólicos —estimulando un estado de RAI periférico— este marcador es secretado en el cerebro esencialmente por la microglía en respuesta a traumas, infecciones ó acumulaciones de agregados β A (57). De hecho, la sobreexpresión de TNF- α en el TA junto con altos niveles de adipocinas secretadas produce inflamación, directamente en la periferia e indirectamente en el SNC. En el cerebro se activan mecanismos de defensa similares a los que ocurren en la periferia con obesidad; evidencias indican que durante la EA, la señalización inflamatoria de TNF- α activa quinasas sensibles al estrés —JNK, IKK y PKR— que favorece la activación de IRS_{SpSer} en vez de IRS_{SpTyr} (58). Esto bloquea la acción intracelular de insulina causando la disfunción sináptica y el deterioro en el hipocampo. Una adecuada señal de insulina en el SNC asegura la supervivencia neuronal y regula procesos clave del aprendizaje y la memoria, incluyendo la plasticidad dendrítica y las conexiones sinápticas y circuitos neuronales (59) (Figura 4).

En modelos animales de obesidad se ha descrito un estado de RAI cerebral vinculada a una inflamación en el hipotálamo, región del cerebro clave en la interacción entre el SNC y la periferia ya que media con el sistema endocrino. La inflamación en el TA es determinante en la consolidación de un estado de RAI periférico e inflamación hipotalámica y se realiza a través de la activación de TNF- α y NF- κ B/IKK- β (60, 61). Una neuroinflamación prolongada vulnera ciertas funciones del hipocampo asociadas con el almacenamiento y la formación de memorias. En las neuronas del hipocampo con EA se ha encontrado un estrés del retículo endoplasmático y la participación de IKK y PKR (58, 62, 63), lo que sugiere que la disfunción del hipocampo en EA y la desregulación hipotalámica en obesidad parecen compartir vías de inflamatorias.

Varios estudios indican que los adipocitos y los macrófagos residentes del TA conectan la periferia con el SNC (64). La comunicación entre los sistemas inmune y nervioso se produce de forma local y distante. La inflamación originada en el TA en obesidad y determinados grupos de mediadores inflamatorios y macrófagos periféricos circulantes atraviesan la BHE cuya permeabilidad está alterada, posiblemente por una hiperinsulinemia prolongada en condiciones de obesidad (21-23). Localmente la respuesta inmune en el SNC induce la activación de células gliales y macrófagos residentes. Inicialmente este proceso protege al cerebro, pero desequilibrios funcionales aún no entendidos incrementa los niveles de moléculas inflamatorias perpetuando un círculo vicioso de daño celular (24, 26, 53, 54). Un estudio de cerebros diabéticos con EA muestra niveles de IL-6 superiores a aquéllos encontrados en cerebros con EA no diabéticos (65), lo que sugiere que la diabetes podría hacer el cerebro más vulnerable a desequilibrios del sistema inflamatorio. La relación entre EA y el sistema inmunitario

es un tema de debate no resuelto.

Además, las neuronas dañadas en la EA, los depósitos de β A y los ovillos neurofibrilares estimulan desde la etapa inicial de la enfermedad inflamación local que activa la microglía agrupada alrededor de las placas neuríticas, y a su vez, la secretación de citocinas pro-inflamatorias cerebrales. Estos procesos se vinculan con fosforilación de tau, disminución de los niveles de sinaptofisina y alteración de conexiones sinápticas en EA (53, 54). La neutralización del exceso de IL-1 β en modelos Alzheimer triple-transgénicos reduce la hiperfosforilación de tau y la carga amiloide (66).

La vinculación de inflamación al Alzheimer se avala, además, por la identificación de ciertos polimorfismos de genes proinflamatorios (IL-1, IL-6, TNF- α) implicados en la enfermedad. Modelos animales de Alzheimer, como Tg2567 que sobreexpresan la proteína precursora de beta amiloide (APP), también muestran niveles superiores de marcadores de inflamación TNF- α , IL-1 α , IL-1 β , proteína quimioatrayente-1, ciclooxigenasa-2 y el componente del complemento 1q (67). Los depósitos de β A acumulados potencian aún más la disfunción neuronal y sináptica y los efectos neuropatológicos manifestados durante la EA. Además de hiperfosforilar la proteína tau, los depósitos de β A están implicados en la desregularización del receptor NMDA (N-metil-D-aspartato) del glutamato que conduce a una excesiva producción de ROS —como resultado del incremento del influjo de calcio (Ca²⁺) inducido por una disfunción mitocondrial— y en interrupciones de la señal cerebral de la insulina, contribuyendo a la activación de la cascada inflamatoria de TNF- α y las quinasas de estrés JNK, IKK y PKR.

5.2. Señalización defectuosa de la insulina en la Alzheimer

En la EA, las neuronas del hipocampo soportan un elevado estrés del retículo endoplasmático que activa IKK y JNK, posiblemente debido a la inhibición de IRS inducida, y por depósitos de β A (58, 62, 63). Esto provee una evidencia adicional del estrecho paralelismo entre la señalización defectuosa de la insulina en el cerebro asociada con la inflamación en EA y RAI inducida por la inflamación crónica en los tejidos periféricos. La PKR, además está implicada en la inhibición del IRS neuronal inducida a su vez por la presencia de péptidos β A (58), lo que refuerza la idea de que mecanismos comunes subyacen a RAI periférica en DT2 y a las alteraciones de la señalización de insulina en el cerebro durante EA. El deterioro del IRS también se observó en el modelo Alzheimer de ratón doble transgénico APP/PS1, así como en monos cynomolgus a los que se les inyectó β A por vía intracerebroventricular (58). El análisis de los cerebros con EA confirma la fosforilación anormal de IRS en Ser asociada con RAI periférica (20). De hecho, el estado de RAI que caracteriza a los cerebros de enfermos de Alzheimer se asocia con la desregulación del IRS (IRS_{SpSer}) y estados de RAI (20). Es posible que la pérdida de receptores de insulina favorezca el incremento de IRS_{SpSer}. Esto es coherente con resultados que indican que la insulina bloquea los receptores de insulina interferidos

por péptidos β A en mayor grado que los IRSpSer (68). O bien, como se ha demostrado en cerebros con EA, la eliminación de receptores de insulina de las membranas neuronales estimulada por depósitos de β A (68) favorece una señalización errónea de la insulina lo que aumenta la concentración de IRSpSer a expensas de IRSpTyr (58, 69).

Los fallos de la señal neuronal de insulina en la función de la sinapsis y la disfunción de los circuitos neuronales ocurren en paralelo y son procesos inducidos en su mayor parte por la inflamación (Figura 4). El estrés metabólico activa las señales inflamatorias alterando la señal y respuesta celular a la insulina, lo que conlleva riesgo de demencia y deterioro cognoscitivo (34). En la EA el nivel de insulina en el líquido cerebroespinal suele ser bajo mientras que en plasma es elevado (70) debido posiblemente a una alteración en el transporte de insulina al cerebro (19). A pesar de la presencia en varios tipos de células, el RI tiene una expresión regulada y durante la EA se ha medido una menor cantidad receptores. Una pérdida de la actividad tirosin-kinasa del receptor de insulina y el consiguiente descenso de la expresión de IRS potencia el avance de la enfermedad (3, 19, 23). Cambios en la composición de la membrana, especialmente respecto al colesterol, producidos por envejecimiento y/o por el genotipo apolipoproteína E (APOE)- ϵ 4 pueden causar defectos en la unión de la insulina con su receptor (3, 19).

Defectos en la señal de insulina afectan esencialmente a la vía de PI3K, lo que induce diversas situaciones nocivas. La disminución en la expresión y activación de los GLUTs mediada por PI3K, podría ralentizar el metabolismo de glucosa en el cerebro con la consecuente ralentización del metabolismo mitocondrial y de la producción de ATP (23). En obesidad, mecanismos de lipotoxicidad, estados crónicos de estrés oxidativo e inflamación coexisten causando hiperinsulinemia para mantener el nivel normal de glucosa. Estados de hiperglucemia e hiperinsulinemia conducen a un desequilibrio en las rutas metabólicas de PI3K y MAPK, a una alteración vascular y metabólica de insulina, así como a la activación de citocinas pro-inflamatorias, dislipidemias e índices mayores de hiperglucemia. En las neuronas vulnerables debido a la EA todas las vías de MAPK —ERK, JNK y p38— se activan (71). Ratones transgénicos que sobreexpresan la APP muestran incrementos en la actividad de JNK/SAPK y p38 en la corteza, aumentos de depósitos de β A y de los niveles de tau fosforilada, junto a una pérdida de sinaptofisina —indicador de la integridad sináptica (72). Esto indica que MAPK contribuye a la patogénesis de la EA (23).

El exceso de ácidos grasos intracelulares activa vías metabólicas no oxidativas, como lo es la formación de ceramidas que, generadas en la periferia, cruzan la BHE —debilitada por el estado de RAI inducido por obesidad (21-23)— y alteran la composición de las balsas lipídicas de la membrana celular (49). Estos microdominios especializados sirven de plataforma para la ubicación de APP y las secretasas — α , β , γ — donde la concentración elevada de esfingolípidos y colesterol confiere un entorno

idóneo para la formación de β A mediante la escisión amiloidogénica de la APP (73). De este modo, la formación de péptidos β A inducida por la inflamación central se potencia y la alteración de la señalización de insulina neuronal se ve favorecida (33). Una baja concentración de colesterol en las balsas lipídicas impediría la fijación de la APP y por tanto se reduciría el riesgo de desarrollar la enfermedad.

Una señal errónea de insulina altera también la composición lipídica de las membranas celulares lo que, en el cerebro, altera el procesamiento de APP y su escisión por secretasas — α , β , γ — así como el grado de fosforilación de tau. Los productos de la APP y de la fosforilación de tau, a su vez, afectan la señal de insulina, lo que origina un ciclo vicioso en el que los desórdenes metabólicos inducen el incremento de β A y de hiperfosforilación de tau alterando aún más el metabolismo. Además, las presenilinas —PSEN1 y PSEN2— que forman parte del complejo de la secretasa γ , participan en el metabolismo de lípidos de membrana en procesos como la síntesis de colesterol y de esfingolípidos que a su vez regulan la actividad de las presenilinas creando otro ciclo de retroalimentación negativo en la señal de la insulina.

Otro factor que interviene en la señalización de insulina es la cantidad de β A que compite con la insulina por el sitio de unión de la enzima degradadora de insulina. Así, elevados niveles de insulina en sangre limita la degradación de β A favoreciendo la formación de placas neuríticas. Otra molécula por la que el β A compite con la insulina es el RI que altera su función y distorsiona MAPK y PI3K, y las vías de la calmodulina —proteína kinasa dependiente de Ca^{2+} — y del establecimiento de la potenciación a largo plazo en el hipocampo. El fragmento α soluble procedente de la escisión de la APP por la secretasa α puede también activar las vías de MAPK y PI3K y así potenciar plasticidad sináptica y la supervivencia neuronal evitando la apoptosis. La inhibición en el cerebro de la señal de insulina por las vías MAPK y/o PI3K altera la plasticidad sináptica y la arquitectura de las espinas dendríticas como se observa en la EA. En un análisis de cerebros con la EA se ha encontrado, respecto a los cerebros sanos, una menor cantidad de insulina y de receptores así como mínima respuesta a la insulina. También se detectan alteraciones en la actividad de moléculas en las cascadas PI3K y MAPK de la señal de insulina, siendo la extensión de estos cambios proporcionales a la gravedad de la enfermedad (20, 70).

La insulina regula la función del cerebro; interviene en la liberación de neurotransmisores en la sinapsis, la supervivencia neuronal, el metabolismo energético, y la plasticidad, todos ellos procesos asociadas con el aprendizaje y la memoria a largo plazo. Cualquier alteración en la señal neuronal de insulina produce neuroinflamación, estrés oxidativo y déficit energético que lleva a la sobreexpresión de APP y anomalías en su procesamiento, lo que favorece la acumulación de β A que

media la cascada neurodegenerativa y muerte celular. Estudios indican que la inflamación y la señal alterada de la insulina son factores comunes en procesos neuropatogénicos desencadenados por βA (20, 69).

Es probable que la RAI periférica en DT2 y la alteración de la señal cerebral de insulina en la EA sean procesos mediados por mecanismos similares. A través de PI3K la insulina regula la actividad de kinasa glucógeno sintasa (GSK3), una enzima serina/treonina implicada en DT2 y EA constitutivamente activada en la neurona e inhibe su actividad por fosforilación (74). La neurodegeneración se reduce por disminución de GSK3 (34). Ratones que sobreexpresan GSK3 potencian la hiperfosforilación de tau y reflejan menores rasgos cognitivos. En casos de EA la forma activa de GSK3 se fosforila en menor grado potenciando el proceso amiloidogénico de APP que deriva a niveles intracelulares elevados de βA (75).

Respecto a la relación del genotipo APOE con Alzheimer, estudios genómicos demuestran que el alelo $\epsilon 4$ del gen APOE aumenta el riesgo para desarrollar la enfermedad, por lo que alteraciones de lípidos mediadas por este gen pudiera ser un desencadenante de la enfermedad. La coexistencia de hiperinsulinemia e hiperglucemia acelera la formación de placas neuríticas en portadores de este polimorfismo (76).

En humanos, algunos estudios indican que la neurodegeneración está vinculada a la RAI —además de la inflamación— un mecanismo que conecta la obesidad con la EA se efectúa vía hígado-cerebro a través del cual los lípidos tóxicos como las ceramidas, producidos en estados de RAI periférica sistémica atraviesan la BHE causando RAI en el cerebro además de disfunción mitocondrial, estrés oxidativo, neuroinflamación y muerte celular (33, 49) (Figura 5).

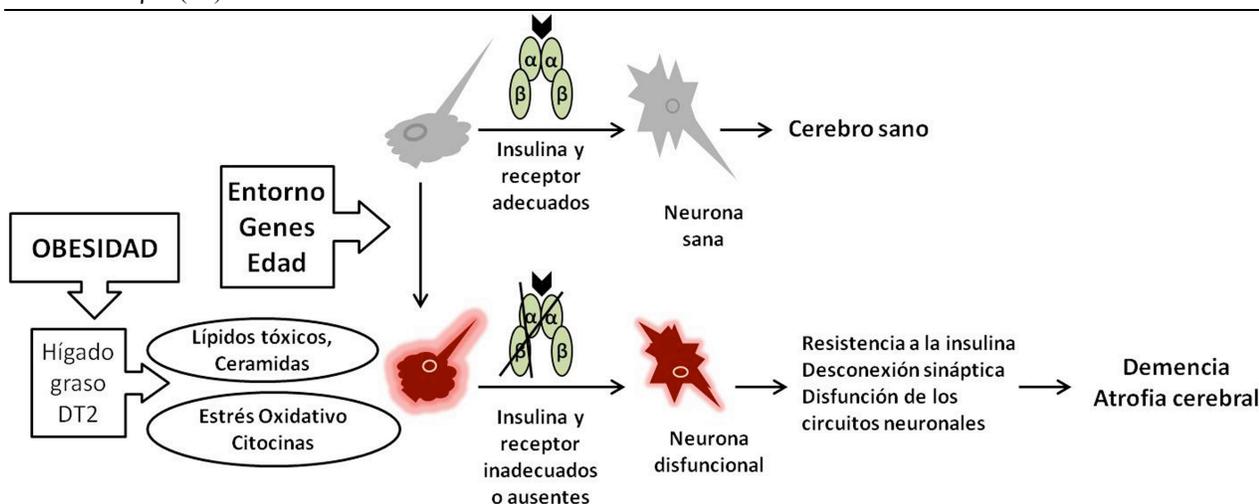


Figura 5. Mecanismos de la enfermedad de Alzheimer. La ruta de la correcta señalización de insulina en el cerebro es esencial para la supervivencia neuronal, el funcionamiento adecuado de los neurotransmisores y la plasticidad neuronal. Daños derivados de los factores ambientales y genéticos junto con el envejecimiento amenazan la integridad de la expresión de la insulina y la función de su receptor en las células. Otro mecanismo que relaciona el deterioro cognitivo con la obesidad es mediado por lípidos citotóxicos y marcadores proinflamatorios y especies reactivas a l oxígeno , causan la resistencia a la acción de la insulina periférica cruzan la BHE y causan resistencia cerebral a la insulina, el estrés oxidativo, la inflamación y la neurodegeneración. Así, la resistencia a la insulina puede precipitar, propagar o agravar Alzheimer por medio de un eje de hígado-cerebrales de la neurodegeneración.

5.3. La enfermedad de Alzheimer ¿Diabetes tipo 3 ó síndrome de resistencia cerebral a la insulina?

Las deficiencias específicas del cerebro en la señalización de la insulina cuentan para la mayoría de las anomalías asociadas a la EA. Como ocurre en las células de tejidos periféricos (músculo, tejido adiposo e hígado) en la DT2, en las neuronas durante la EA se activan las rutas JNK/TNF- α y IKK β /NF- κ B que inducen la fosforilación de serina de IRS e inhiben la capacidad de la insulina para estimular la fosforilación del IRS en tirosina lo que impide la unión con PI3K. La resistencia a la insulina en la EA no se limita a los tejidos periféricos. En la EA, con o sin DT2, el propio cerebro se vuelve resistente a la insulina.

Como se comenta en la Introducción, algunos autores consideran la enfermedad de Alzheimer como una forma específica de diabetes en la que una deficiencia de insulina

así como un mecanismo de resistencia a su acción tiene sus efectos limitados al cerebro (3, 4). Entender la EA como una diabetes restringida al cerebro ha llevado a denominar esta enfermedad como *diabetes de tipo 3* (2, 5). Pese a ello, algunas observaciones no apoyan esta denominación. Un rasgo clínico para el diagnóstico de diabetes es la hiperglucemia, pero no hay certeza de hiperglucemia cerebral en Alzheimer. No está demostrado tampoco que en la EA el cerebro sea insulino-deficiente (77). Sin embargo, en ausencia de diabetes, los cerebros con EA contienen neuronas resistentes a la insulina. Es más, pacientes con la EA avanzada tienen niveles elevados de insulina en ayunas y niveles bajos de glucosa eliminada (resistencia periférica). Durante el proceso de Alzheimer aparecen células nerviosas resistentes a la acción de la insulina. De acuerdo con esto, algunos autores consideran que un término más preciso para describir el estado del

cerebro durante la EA sería *síndrome de resistencia cerebral a la acción de la insulina* (34) ya identificado como un síndrome de varios trastornos tales como síndrome metabólico (78).

6. CONCLUSIONES Y FUTURAS DIRECCIONES EN INVESTIGACION Y TRATAMIENTO

Cada vez más estudios sugieren que el Alzheimer es una enfermedad metabólica en la que tanto el uso de la glucosa como la sensibilidad a la insulina en el cerebro resultan alterados de forma progresiva y, que como resultado, origina pérdida neuronal, disfunción sináptica, hiperfosforilación de tau, acumulación de depósitos de β A y neuroinflamación. La alteración observada en los perfiles de expresión de genes implicados en procesos de obesidad en el hipocampo de enfermos de Alzheimer ratifica la asociación de estos desordenes metabólicos con la EA (1).

El principal mecanismo que vincula la obesidad y Alzheimer consiste en un deterioro en la señalización de insulina mediado por un proceso de inflamación. Los mediadores proinflamatorios periféricos contribuyen a la neuroinflamación y a la resistencia de neuronas a la acción de la insulina. Las neuronas deficientes en insulina son vulnerables al estrés oxidativo, a la toxicidad de los depósitos de β A y a procesos de apoptosis, que a su vez dañan los receptores de insulina neuronales interfiriendo aún más en el proceso de señalización de la insulina (40, 41).

El exceso de AGs procedentes de la dieta causa RAI e inflamación en el TA. La situación se agrava por sobrealimentación prolongada en el tiempo aumentando los niveles de glucosa y AGLs en plasma que resultan lipotóxicos en el músculo e hígado lo que conduce a la desregulación de la vía PIK3 de la señal de la insulina mediante la activación de PKC aumentando la cantidad de IRSpSer e impidiendo la correcta translocación de los transportadores GLUT-4 a la superficie de la membrana, disminuyendo la captación de glucosa y por tanto induciendo un estado de RAI generalizada.

A su vez, los mediadores proinflamatorios periféricos contribuyen a la neuroinflamación haciendo a las neuronas resistentes a la acción de la insulina y causando disfunción neuronal encontrada en la EA. Además de los factores endógenos del SNC tales como genéticos, metabólicos y neurohormonales, resultados revelan un daño cognitivo asociado a la obesidad; la neurodegeneración causada por la RAI periférica es conducida a través de un eje hígado-cerebro mediante el cual los lípidos tóxicos, incluyendo las ceramidas, junto con citocinas proinflamatorias cruzan la BHE causando RAI y estrés oxidativo en el cerebro, neuroinflamación y muerte neuronal. En el plasma de enfermos de Alzheimer se han encontrado niveles elevados de esfingolípidos y ceramidas. Es decir, cualquier interferencia sobre alguna de moléculas implicadas en las rutas de señalización de insulina desencadena estados de RAI con efectos deletéreos en otros órganos. Alteraciones de dicha señal en las neuronas se asocian con deterioro del metabolismo energético, pérdida neuronal, desconexión

sináptica, hiperfosforilación de tau y acumulación de depósitos de β A, todos ellos expuestos en la EA resultantes, posiblemente de una leve inflamación reiterada durante la vida.

La obesidad, por tanto, produce un estado de RAI periférico sistémico a través de la translocación de AGs y acumulación de grasa ectópica, y de la respuesta inmunitaria pro-inflamatoria. A su vez, la neurodegeneración se produce por un estado de RAI central causada por dos mecanismos: uno mediado por factores endógenos —genéticos, metabólicos y neurohormonales— al SNC y el otro, relacionado con RAI periférica que produce exceso de ceramidas tóxicas.

Es importante destacar que actualmente no existe tratamiento para curar el Alzheimer y que su avance es irreversible una vez que los síntomas aparecen. La demostrada vinculación de la EA con la obesidad resalta la importancia de su prevención como significativo factor de riesgo para el desarrollo de hiperinsulinemia y resistencia a la insulina, que aparte de conducir al desarrollo de una diabetes tipo 2, tienen efectos patogénicos en nuestro cerebro. Esta prevención, a través de la creación de hábitos saludables en alimentación y ejercicio físico, así como fármacos específicos para tratar las enfermedades metabólicas, será el objeto de la segunda parte de la monografía. Por otra parte, hay que resaltar que estos nuevos conceptos sobre la relación entre disfunción metabólica y neurodegeneración abren la puerta a la investigación de nuevas dianas terapéuticas que podrían resultar prometedoras para detener el avance de la EA.

7. REFERENCIAS

1. Hokama M, Oka S, Leon J, Ninomiya T, Honda H, Sasaki K, Iwaki T, Ohara T, Sasaki T, LaFerla FM, Kiyohara Y, Nakabeppu Y. Altered expression of diabetes-related genes in Alzheimer's disease brains: the Hisayama study. *Cereb Cortex* 2014;24:2476-88.
2. Profenno LA, Porsteinsson AP, Faraone SV. Meta-analysis of Alzheimer's disease risk with obesity, diabetes, and related disorders. *Biol Psychiatry* 2010;67:505-12.
3. De la Monte SM. Insulin resistance and Alzheimer's disease. *BMB Rep* 2009;42:475-81.
4. Gupta A, Bisht B, Dey CS. Peripheral insulin-sensitizer drug metformin ameliorates neuronal insulin resistance and Alzheimer's-like changes. *Neuropharmacology* 2011;60:910-20.
5. Ohara T, Doi Y, Ninomiya T, Hirakawa Y, Hata J, Iwaki T, Kanba S, Kiyohara Y. Glucose tolerance status and risk of dementia in the community: the Hisayama study. *Neurology* 2011;77:1126-34.
6. Zhang PY. Cardiovascular disease in diabetes. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2014;18:2205-14.
7. Ghosh S. Ectopic fat: The potential target for obesity management. *J Obes Metab Res* 2014;1:30-38.
9. Chaurasia B, Summers SA. Ceramides - lipotoxic inducers of metabolic disorders. *Trends Endocrinol*

- Metab 2015;26:538-50.
10. Nguyen JC, Killcross AS, Jenkins TA. Obesity and cognitive decline: role of inflammation and vascular changes. *Front Neurosci* 2014;8:375.
 11. Toda N, Ayajiki K, Okamura T. Obesity-induced cerebral hypoperfusion derived from endothelial dysfunction: one of the risk factors for Alzheimer's disease. *Curr Alzheimer Res* 2014;11:733-44.
 12. Emmerzaal TL, Kiliaan AJ, Gustafson DR. 2003-2013: A decade of body mass index, Alzheimer's disease, and dementia. *J Alzheimer's Dis* 2015;43:739-55.
 13. Meng XF, Yu JT, Wang HF, Tan MS, Wang C, Tan CC, Tan L. Midlife vascular risk factors and the risk of Alzheimer's disease: a systematic review and meta-analysis. *J Alzheimers Dis* 2014;42:1295-310.
 14. Hildreth KL, Van Pelt RE, Schwartz RS. Obesity, insulin resistance, and Alzheimer's disease. *Obesity (Silver Spring)* 2012;20:1549-57.
 15. Nuzzo D, Picone P, Baldassano S, Caruana L, Messina E, Marino Gammazza A, Cappello F, Mulè F, Di Carlo M. Insulin resistance as common molecular denominator linking obesity to Alzheimer's Disease. *Curr Alzheimer Res* 2015;12:723-35.
 16. Ferreira ST, Clarke JR, Bomfim TR, DeFelice FG. Inflammation, defective insulin signaling, and neuronal dysfunction in Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement* 2014;10:S76-83.
 17. De Felice FG, Lourenco MV, Ferreira ST. How does brain insulin resistance develop in Alzheimer's disease? *Alzheimer's Dement* 2014;10:S26-32.
 18. Shoelson SE, Lee J, Goldfine AB. Inflammation and insulin resistance. *J Clin Invest* 2006;116:1793-801.
 19. De la Monte SM, Tong M. Brain metabolic dysfunction at the core of Alzheimer's disease. *Biochem Pharmacol* 2014;88:548-59.
 20. Talbot K, Wang HY, Kazi H, Han LY, Bakshi KP, Stucky A, Fuino RL, Kawaguchi KR, Samoyedny AJ, Wilson RS, Arvanitakis Z, Schneider JA, Wolf BA, Bennett DA, Trojanowski JQ, Arnold SE. Demonstrated brain insulin resistance in Alzheimer's disease patients is associated with IGF-1 resistance, IRS-1 dysregulation, and cognitive decline. *J Clin Invest* 2012;122:1316-38.
 21. Acharya NK, Levin EC, Clifford PM, Han M, Tourtellotte R, Chamberlain D, Pollaro M, Coretti NJ, Kosciuk MC, Nagele EP, Demarshall C, Freeman T, Shi Y, Guan C, Macphee CH, Wilensky RL, Nagele RG. Diabetes and hypercholesterolemia increase blood-brain barrier permeability and brain amyloid deposition: beneficial effects of the LpPLA2 inhibitor darapladib. *J Alzheimer's Dis* 2013;35:179-98.
 22. Lopez-Ramirez MA, Wu D, Pryce G, Simpson JE, Reijerkerk A, King-Robson J, Kay O, DeVries HE, Hirst MC, Sharrack B, Baker D, Male DK, Michael GJ, Romero IA. MicroRNA-155 negatively affects blood-brain barrier function during neuroinflammation. *FASEB J* 2014;28:2551-65.
 23. Bosco D, Fava A, Plastino M, Montalcini T, Pujia A. Possible implications of insulin resistance and glucose metabolism in Alzheimer's disease pathogenesis. *J Cell Mol Med* 2011;15:1807-21.
 24. Takeda S, Sato N, Ikimura K, Nishino H, Rakugi H, Morishita R. Increased blood-brain barrier vulnerability to systemic inflammation in an Alzheimer's disease mouse model. *Neurobiol Aging* 2013;34:2064-70.
 25. Hanisch UK. Microglia as a source and target of cytokines. *Glia* 2002;40:140-55.
 26. Yeh FL, Wang Y, Tom I, Gonzalez LC, Sheng M. TREM2 binds to apolipoproteins, including APOE and CLU/APOJ, and thereby facilitates uptake of A β by microglia. *Neuron* 2016;20:91:328-40.
 27. Olmos-Alonso A, Schettters ST, Sri S, Askew K, Mancuso R, Vargas-Caballero M, Holscher C, Perry VH, Gomez-Nicola D. Pharmacological targeting of CSF1R inhibits microglial proliferation and prevents the progression of Alzheimer's-like pathology. *Brain* 2016;139:891-907.
 28. Gontier G, Lin K, Villeda SA. Fat chance for neural stem cells in Alzheimer's disease. *Cell Stem Cell* 2015;17:373-4.
 29. Hamilton LK, Dufresne M, Joppé SE, Petryszyn S, Aumont A, Calon F, Barnabé-Heider F, Furtos A, Parent M, Chaurand P, Fernandes KJ. Aberrant lipid metabolism in the forebrain niche suppresses adult neural stem cell proliferation in an animal model of Alzheimer's disease. *Cell Stem Cell* 2015;17:397-411.
 30. Steen E, Terry BM, Rivera EJ, Cannon JL, Neely TR, Tavares R, Xu XJ, Wands JR, De la Monte SM. Impaired insulin and insulin-like growth factor expression and signaling mechanisms in Alzheimer's disease - is this type 3 diabetes? *J Alzheimers Dis* 2005;7:63-80.
 31. Kroner Z. The relationship between Alzheimer's disease and diabetes: Type 3 diabetes? *Altern Med Rev* 2009;14:373-9.
 32. Rivera E, Goldin A, Fulmer N, Tavares R, Wands JR, de la Monte SM. Insulin and insulin-like growth factor expression and function deteriorate with progression of Alzheimer's disease: link to brain reductions in acetylcholine. *J Alzheimers Dis* 2005;8:247-68.
 33. De la Monte SM. Triangulated mal-signaling in Alzheimer's disease: roles of neurotoxic ceramides, ER stress, and insulin resistance reviewed. *J Alzheimer's Dis* 2012;30:S231-49.
 34. Correia SC, Santos RX, Perry G, Zhu X, Moreira PI, Smith MA. Insulin-resistant brain state: the culprit in sporadic Alzheimer's disease? *Ageing Res Rev* 2011;10:264-73.
 35. Craft S. Insulin resistance syndrome and Alzheimer's disease: age- and obesity-related effects on memory, amyloid, and inflammation. *Neurobiol Aging* 2005;26:65-9.
 36. Kuljis RO, Salkovic-Petrisic M. Dementia, diabetes,

- Alzheimer's disease, and insulin resistance in the brain: progress, dilemmas, new opportunities, and a hypothesis to tackle intersecting epidemics. *J Alzheimers Dis* 2011;25:29-41.
37. Cheng Z, Tseng Y, White MF. Insulin signaling meets mitochondria in metabolism. *Trends Endocrinol Metab* 2010;21:589-98.
 38. Samuel VT, Shulman GI. Mechanisms for insulin resistance: common threads and missing links. *Cell* 2012;148:852-71.
 39. Tang QQ, Lane MD. Adipogenesis: from stem cell to adipocyte. *Annu Rev Biochem* 2012;81:715-36.
 40. Gregor MF, Hotamisligil GS. Inflammatory mechanisms in obesity. *Annu Rev Immunol* 2011;29:415-45.
 41. Lumeng CN, Bodzin JL, Saltiel AR. Obesity induces a phenotypic switch in adipose tissue macrophage polarization. *J Clin Invest* 2007;117:175-84.
 42. Hosogai N, Fukuhara A, Oshima K, Miyata Y, Tanaka S, Segawa K, Furukawa S, Tochino Y, Komuro R, Matsuda M, Shimomura I. Adipose tissue hypoxia in obesity and its impact on adipocytokine dysregulation. *Diabetes* 2007;56:901-11.
 43. Ye J. Emerging role of adipose tissue hypoxia in obesity and insulin resistance. *Int J Obes (Lond)* 2009;33:54-66.
 44. Lin Y, Berg AH, Iyengar P, Lam TK, Giacca A, Combs TP, Rajala MW, Du X, Rollman B, Li W, Hawkins M, Barzilai N, Rhodes CJ, Fantus IG, Brownlee M, Scherer PE. The hyperglycemia-induced inflammatory response in adipocytes: the role of reactive oxygen species. *J Biol Chem* 2005;280:4617-26.
 45. Saltiel AR, Kahn CR. Insulin signalling and the regulation of glucose and lipid metabolism. *Nature* 2001;414:799-806.
 46. Sykiotis GP, Papavassiliou AG. Serine phosphorylation of insulin receptor substrate-1: a novel target for the reversal of insulin resistance. *Mol Endocrinol* 2001;15:1864-9.
 47. Weisberg SP, McCann D, Desai M, Rosenbaum M, Leibel RL, Ferrante AW Jr. Obesity is associated with macrophage accumulation in adipose tissue. *J Clin Invest* 2003;112:1796-808.
 48. Wellen KE, Hotamisligil GS. Inflammation, stress, and diabetes. *J Clin Invest* 2005;115:1111-9.
 49. Holland WL, Bikman BT, Wang LP, Yuguang G, Sargent KM, Bulchand S, Knotts TA, Shui G, Clegg DJ, Wenk MR, Pagliassotti MJ, Scherer PE, Summers SA. Lipid-induced insulin resistance mediated by the proinflammatory receptor TLR4 requires saturated fatty acid-induced ceramide biosynthesis in mice. *J Clin Invest* 2011;121:1858-70.
 50. Nakatani Y, Kaneto H, Kawamori D, Yoshiuchi K, Hatazaki M, Matsuoka TA, Ozawa K, Ogawa S, Hori M, Yamasaki Y, Matsuhisa M. Involvement of endoplasmic reticulum stress in insulin resistance and diabetes. *J Biol Chem* 2005;280:847-51 [Erratum in: *J Biol Chem* 2005;280:30648].
 51. Lowell BB, Shulman GI. Mitochondrial dysfunction and type 2 diabetes. *Science* 2005;307:384-7.
 52. Vitale G, Salvioli S, Franceschi C. Oxidative stress and the ageing endocrine system. *Nat Rev Endocrinol* 2013;9:228-40.
 53. Toledano A, Álvarez MI, Toledano-Díaz A, Rodríguez-Arellano JJ. New concepts on the functionality of the nervous system: the revolution of the glial cells. II. Glial responses keys in the pathogenesis and treatment of diseases of SN. *An Real Acad Farm* 2016;82:51-67.
 54. Toledano A, Álvarez MI, Toledano-Díaz A. Envejecimiento cerebral normal y patológico: continuum fisiopatológico o dualidad de procesos involutivos. *An Real Acad Farm* 2014;80:500-39.
 55. Swardfager W, Lanctôt K, Rothenburg L, Wong A, Cappell J, Herrmann N. A meta-analysis of cytokines in Alzheimer's disease. *Biol Psychiatry* 2010;68:930-41.
 56. Alcolea D, Martínez-Lage P, Sánchez-Juan P, Olazarán J, Antúnez C, Izagirre A, Ecay-Torres M, Estanga A, Clerigué M, Guisasaola MC, Sánchez Ruiz D, Marín Muñoz J, Calero M, Blesa R, Clarimón J, Carmona-Iragui M, Morenas-Rodríguez E, Rodríguez-Rodríguez E, Vázquez Higuera JL, Fortea J, Lleó A. Amyloid precursor protein metabolism and inflammation markers in preclinical Alzheimer disease. *Neurology* 2015;85:626-33.
 57. Park KM, Bowers WJ. Tumor Necrosis Factor-alpha mediated signaling in neuronal homeostasis and dysfunction. *Cell Signal* 2010;22:977-983.
 58. Bomfim TR, Forny-Germano L, Sathler LB, Brito-Moreira J, Houzel JC, Decker H, Silverman MA, Kazi H, Melo HM, McClean PL, Holscher C, Arnold SE, Talbot K, Klein WL, Munoz DP, Ferreira ST, De Felice FG. An anti-diabetes agent protects the mouse brain from defective insulin signaling caused by Alzheimer's disease-associated A β oligomers. *J Clin Invest* 2012;122:1339-53.
 59. Costello DA, Claret M, Al-Qassab H, Plattner F, Irvine EE, Choudhury AI, Giese KP, Withers DJ, Pedarzani P. Brain deletion of insulin receptor substrate 2 disrupts hippocampal synaptic plasticity and metaplasticity. *PloS One* 2012;7:e31124.
 60. Thaler JP, Yi CX, Schur EA, Guyenet SJ, Hwang BH, Dietrich MO, Zhao X, Sarruf DA, Izgur V, Maravilla KR, Nguyen HT, Fischer JD, Matsen ME, Wisse BE, Morton GJ, Horvath TL, Baskin DG, Tschöp MH, Schwartz MW. Obesity is associated with hypothalamic injury in rodents and humans. *J Clin Invest* 2012;122:153-62.
 61. Purkayastha S, Zhang H, Zhang G, Ahmed Z, Wang Y, Cai D. Neural dysregulation of peripheral insulin action and blood pressure by brain endoplasmic

- reticulum stress. *Proc Natl Acad Sci USA* 2011;108:2939-44.
62. Hoozemans JJ, Van Haastert ES, Nijholt DA, Rozemuller AJ, Eikelenboom P, Scheper W. The unfolded protein response is activated in pretangle neurons in Alzheimer's disease hippocampus. *Am J Pathol* 2009;174:1241-51.
 63. Lourenco MV, Clarke JR, Frozza RL, Bomfim TR, Forny-Germano L, Batista AF, Sathler LB, Brito-Moreira J, Amaral OB, Silva CA, Freitas-Correa L, Espírito-Santo S, Campello-Costa P, Houzel JC, Klein WL, Holscher C, Carvalheira JB, Silva AM, Velloso LA, Munoz DP, Ferreira ST, DeFelice FG. TNF- α mediates PKR-dependent memory impairment and brain IRS-1 inhibition induced by Alzheimer's β -amyloid oligomers in mice and monkeys. *Cell Metab* 2013;18:831-43.
 64. Banks WA. Blood-brain barrier transport of cytokines: a mechanism for neuropathology. *Curr Pharm Des* 2005;11:973-84.
 65. Sonnen JA, Larson EB, Brickell K, Crane PK, Woltjer R, Montine TJ, Craft S. Different patterns of cerebral injury in dementia with or without diabetes. *Arch Neurol* 2009;66:315-22. 8. Smith U. Abdominal obesity: a marker of ectopic fat accumulation. *J Clin Invest* 2015;125:1790-2.
 66. Kitazawa M, Cheng D, Tsukamoto MR, Koike MA, Wes PD, Vasilevko V, Cribbs DH, LaFerla FM. Blocking IL-1 signaling rescues cognition, attenuates tau pathology, and restores neuronal β -catenin pathway function in an Alzheimer's disease model. *J Immunol* 2011;187:6539-49.
 67. Sly LM, Krzesicki RF, Brashler JR, Buhl AE, McKinley DD, Carter DB, Chin JE. Endogenous brain cytokine mRNA and inflammatory responses to lipopolysaccharide are elevated in the Tg2576 transgenic mouse model of Alzheimer's disease. *Brain Res Bull* 2001;56:581-8.
 68. DeFelice FG, Vieira MN, Bomfim TR, Decker H, Velasco PT, Lambert MP, Viola KL, Zhao WQ, Ferreira ST, Klein WL. Protection of synapses against Alzheimer's-linked toxins: insulin signaling prevents the pathogenic binding of A β oligomers. *Proc Natl Acad Sci USA* 2009;106:1971-6.
 69. Craft S. Alzheimer disease: Insulin resistance and AD-extending the translational path. *Nat Rev Neurol* 2012;8:360-2.
 70. Moloney AM, Griffin RJ, Timmons S, O'Connor R, Ravid R, O'Neill C. Defects in IGF-1 receptor, insulin receptor and IRS-1/2 in Alzheimer's disease indicate possible resistance to IGF-1 and insulin signalling. *Neurobiol Aging* 2010;31:224-43.
 71. Zhu X, Lee HG, Raina AK, Perry G, Smith MA. The role of mitogen-activated protein kinase pathways in Alzheimer's disease. *Neurosignals* 2002;11:270-81.
 72. Miloso M, Scuteri A, Foudah D, Tredici G. MAPKs as mediators of cell fate determination: an approach to neurodegenerative diseases. *Curr Med Chem* 2008;15:538-48.
 73. Kosicek M, Hecimovic S. Phospholipids and Alzheimer's disease: alterations, mechanisms and potential biomarkers. *Int J Mol Sci* 2013;14:1310-22.
 74. Kaidanovich O, Eldar-Finkelman H. The role of glycogen synthase kinase-3 in insulin resistance and type 2 diabetes. *Expert Opin Ther Targets* 2002;6:555-61.
 75. Kim B, Feldman EL. Insulin resistance in the nervous system. *Trends Endocrinol Metab* 2012;23:133-41.
 76. Bales KR. Brain lipid metabolism, apolipoprotein E and the pathophysiology of Alzheimer's disease. *Neuropharmacology* 2010;59:295-302.
 77. Talbot K, Wang HY. The nature, significance, and glucagon-like peptide-1 analog treatment of brain insulin resistance in Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement* 2014;10:S12-25.
 78. Huang PL. A comprehensive definition for metabolic syndrome. *Dis Model Mech* 2009;2:231-7.