

6. Acciones de la insulina sobre el Sistema Nervioso Central (SNC)

FERNANDO ESCRIVÁ PONS

*Profesor Titular, Departamento de Bioquímica y Biología Molecular,
Universidad Complutense (Madrid).*

RESUMEN

Este capítulo constituye una revisión sobre los efectos de la insulina en el Sistema Nervioso Central (SNC), considerada especialmente desde un punto de vista fisiopatológico. La insulina está presente en distintas regiones del SNC y se admite que su procedencia es pancreática. La hormona alcanza las estructuras cerebrales en un proceso de saturación, indicativo de la existencia de un transportador que podría ser el propio receptor o alguna otra molécula relacionada. Asimismo, los componentes de la vía de señales de la insulina también se encuentran en muchas regiones cerebrales. Describimos las funciones que ejerce la insulina en el SNC en cuanto a la homeostasis energética y glucídica. Además, muchos estudios han demostrado que la insulina influye sobre ciertas funciones cognitivas, tanto en animales como en el ser humano; aquí se revisan los principales puntos establecidos al respecto. Por otra parte, se ha sugerido que en la etiología o sintomatología de algunas enfermedades podría estar implicada una alteración de las acciones centrales de la insulina; en base a ello, en esta revisión se describe esa posibilidad, utilizando como ejemplo dos importantes patologías: la enfermedad de Alzheimer y la diabetes mellitus.

ABSTRACT

The present chapter reviews the current knowledge on the effects of insulin in the Central Nervous System (CNS), from physiological and pathological perspectives. Insulin is found in different regions of CNS; at present, it is well established

that pancreas constitutes the main source of insulin in the CNS structures. Plasma insulin reaches the brain via a saturable mechanism in which hormone receptor, or some protein closely related to receptor, seems to be implicated as carrier. Besides receptor, insulin signalling components are widely distributed in brain. Among the different insulin functions on CNS we describe its roles on both energetic and glucidic homeostasis. Numerous studies involving animals and humans have demonstrated that insulin participates in the modulation of actions related to certain brain cognitive functions; thus, we review what is established at present on the hormone implication in such phenomena. On the other hand, research in this field has also suggested that alterations of central insulin actions may be implicated in the ethiology and/or symptoms of some pathologies, so we develop this subject, specially with regard to Alzheimer's disease and diabetes mellitus.

INTRODUCCIÓN

La posibilidad de que la insulina ejerciera acciones directas sobre el SNC comenzó a considerarse hace 25 años; aunque ha sido un concepto muy controvertido, ya no hay dudas al respecto: esta hormona produce efectos directos y variados sobre las células nerviosas. Sin embargo, los mecanismos subyacentes aún no son bien conocidos. Uno de los principales obstáculos para su estudio deriva del hecho de que la insulina lleva a cabo acciones intensas sobre el metabolismo en los tejidos periféricos, especialmente sobre la homeostasis de la glucosa, acciones que acaban por inducir una marcada hipoglucemia; a su vez, los cambios en la concentración de la glucosa en sangre tienen repercusiones sobre el SNC, las cuales pueden confundirse con efectos directos de la hormona. En realidad la influencia es recíproca porque, a su vez, algunas de las acciones centrales de la insulina tienen consecuencias sobre los tejidos periféricos. En definitiva, en muchos casos es difícil distinguir si un cambio observado en el SNC después de la administración de insulina constituye un efecto directo y específico de esta hormona sobre las células nerviosas o más bien deriva de sus acciones periféricas. Sin embargo, múltiples evidencias experimentales en las que se ha superado este problema permiten hoy afirmar inequívocamente que la insulina actúa sobre el cerebro; algunos de sus efectos están demostrados sin lugar a dudas, como los que se refieren al control de la homeostasis energética; otros todavía son relativamente poco conocidos, como los que indican que la insulina ejerce algún tipo de regulación sobre las funciones cognitivas. Por otra parte, hay muchos datos clínicos y experimentales que favorecen la idea de que esta hormona, debido a sus efec-

tos directos sobre las células nerviosas, podría estar implicada en algunas enfermedades neurodegenerativas en las cuales sus acciones sobre el SNC se encontrarían alteradas (1).

El hecho de que la insulina sea capaz de actuar directamente sobre las células nerviosas no resulta un concepto insólito cuando se considera desde un punto de vista evolutivo. En los invertebrados -insectos, gusanos, moluscos, etc.- existen diversas moléculas peptídicas similares a esa hormona cuya función, generalmente, consiste en modular procesos de crecimiento y desarrollo; también se encuentran en ellos los receptores y las vías de señales de esos péptidos, los cuales resultan ser homólogos a sus contrapartidas presentes en los animales superiores. Todos esos compuestos, como la propia insulina, forman parte de una superfamilia de factores estrechamente relacionados; es probable que se originaran a partir de un gen ancestral que experimentó procesos de divergencia y modificación en el curso del tiempo. Pues bien: en los invertebrados, algunos de esos compuestos están presentes en el SNC, son sintetizados por diversas células neurosecretoras, y ejercen efectos de neurotransmisión o neuromodulación. No es extraño, en consecuencia, que en los animales superiores la propia insulina también se encuentre en las células nerviosas y tenga la capacidad de influir directamente sobre ellas.

ENTRADA DE LA INSULINA AL SNC

A finales del siglo XIX, Paul Ehrlich observó que cuando el colorante anilina se inyectaba en la sangre de ratones era capaz de teñir todos sus tejidos excepto el cerebro; fue la primera indicación de la existencia de una barrera capaz de impedir el paso de sustancias desde la sangre a los tejidos cerebrales, que se denominó barrera hemato-encefálica (bhe). Esta protege al órgano más delicado del cuerpo, el cerebro, evitando que lleguen hasta él compuestos potencialmente tóxicos. Muchas de las características estructurales y funcionales de esta barrera ya son bien conocidas. No se trata de una estructura inerte sino dinámica y su actuación es selectiva; por ello ejerce un papel modulador: permite la entrada y salida reguladas de numerosas moléculas, para que su concentración cerebral sea la adecuada. Como principio general, se admite que las sustancias lipofóbicas y de gran tamaño no atraviesan directamente la barrera, mientras que las moléculas pequeñas y liposolubles lo hacen por difusión directa. Además de esta difusión, se ha demostrado la existencia de otros dos mecanismos de transporte a través de la barrera: por endocitosis o mediante proteínas transportadoras.

La cuestión concreta sobre si la insulina, un pequeño péptido hidrosoluble, es capaz de atravesar la bhe y entrar en el cerebro está planteada desde mediados de los años 50 del siglo XX y se ha ido respondiendo a ella de manera controvertida. En una primera etapa, algunos trabajos experimentales dedicados a este problema ofrecieron resultados negativos y llevaron a la conclusión de que la insulina no alcanzaba las estructuras cerebrales. Sin embargo, años después, el desarrollo de la técnica del RIA para analizar hormonas permitió demostrar de manera inequívoca la existencia de insulina en el líquido cefalorraquídeo, lo que condujo a la sospecha de que la hormona presente en las estructuras del SNC procedía de la sangre (2). Pero varios resultados contradecían esa suposición; por ejemplo, en algunos trabajos se encontró que el cerebro contenía el mRNA correspondiente a la proinsulina, lo que llevó a proponer que la hormona presente en el SNC sería sintetizada directamente por las células nerviosas (3). En cambio, en otros estudios no se detectó dicho mRNA (4), concluyéndose en consecuencia que si la insulina se expresaba realmente en las células nerviosas debía de hacerlo con una intensidad muy baja. Más tarde, diferentes autores han ido confirmando que la síntesis de insulina por parte de las células nerviosas debe ser nula o, en todo caso, insignificante (5). En conclusión, lo que hoy se acepta es que casi la totalidad de la insulina presente en las diferentes estructuras cerebrales (probablemente toda la hormona) tiene un origen periférico: es decir, se ha generado en el páncreas y procede de la sangre. Se ha visto que la concentración de insulina en el SNC se correlaciona con sus niveles plasmáticos en diferentes circunstancias, un hecho sugerente de que la hormona haya atravesado la bhe. El transvase de la insulina hacia el cerebro no es un fenómeno excepcional: también ocurre para múltiples péptidos, polipéptidos y proteínas. En todos los casos existen sistemas de transporte en la bhe que permiten que estas moléculas alcancen las estructuras cerebrales (6).

Experimentos basados en la inyección de diferentes tipos de insulina, con características inmunológicas distintas a la de la hormona propia del animal tratado, así como en la administración de insulina marcada radiactivamente, han demostrado que la captación de ésta por el SNC ocurre mediante un proceso específico y saturable; ello demuestra la existencia de alguna proteína transportadora que estaría situada en la bhe. La intensidad de la captación difiere de unas a otras regiones del SNC; en algunas, como el hipotálamo y el bulbo olfatorio, la entrada de insulina es elevada, mientras que en otras, como el córtex occipital, la tasa de transporte es muy baja. Se ha sugerido que estas diferencias podrían estar relacionadas con las distintas funciones que la hormona ejerce en las diversas regiones que componen el SNC (7).

Una característica general de los procesos de captación mediatizados por proteínas transportadoras es que su intensidad puede modificarse en diferentes situaciones fisiopatológicas. Pues bien: así ocurre en el caso de la insulina, cuyo transporte al cerebro está incrementado durante la etapa neonatal y en modelos experimentales de diabetes inducida químicamente; en cambio, su captación disminuye en otras situaciones, como el ayuno, obesidad, tratamiento con dexametasona y enfermedad de Alzheimer (6). Estos hechos sugieren la existencia de factores capaces de influir sobre la tasa de transporte de la insulina a través de la bhe.

En definitiva, múltiples hechos experimentales favorecen la posibilidad de que exista una proteína para el transporte de la insulina a través de la bhe, pero la realidad es que ésta todavía no ha sido identificada. Algunos autores han sugerido que la molécula que asuma esa función sea el propio receptor hormonal -ya que existen sitios de ligadura a la insulina que están situados en las células endoteliales de los capilares- y que el transporte se base en un proceso de endocitosis (transcitosis); otra posibilidad planteada es que el transportador sea una proteína relacionada con el receptor, a semejanza de lo que ocurre para la captación de $\text{TNF-}\alpha$ y leptina; pero ninguna de esas hipótesis ha sido demostrada (7). Lo cierto es que la identificación de la molécula responsable del paso de la insulina a través de la bhe, así como el mecanismo concreto implicado en el proceso, constituyen problemas todavía no resueltos.

Un aspecto interesante de la insulina en relación con la bhe es que esta misma estructura podría ser objeto de algunos de sus efectos. Como se ha dicho, las células endoteliales de los capilares de la barrera poseen sitios de ligadura a la hormona; podría tratarse de sus transportadores, pero también podrían ser los propios receptores, actuando como tales (quizá constituyan una misma entidad molecular, como se ha señalado anteriormente) (8). Ello abre la posibilidad de que la insulina sea capaz de regular las funciones de la bhe. Así, se sospecha que esta hormona modula el transporte de algunos aminoácidos al cerebro, como tirosina y triptófano, y por lo tanto podría influir sobre la concentración cerebral de los neurotransmisores derivados de ellos (catecolaminas y serotonina) (9). También se sabe que la insulina incrementa la captación cerebral de leptina (10). En cambio, no parece tener efectos sobre la entrada de GH al SNC, proceso que tiene lugar mediante difusión simple (11).

En el cerebro existen seis o siete pequeñas regiones que carecen de bhe; están situadas alrededor de las paredes del tercer y cuarto ventrículos, y por eso se denominan *órganos circumventriculares*; constituyen importantes zonas de comunicación entre el líquido cefalorraquídeo y el cerebro. En esas regiones, el

endotelio capilar presenta fenestraciones, a través de las cuales se produce el paso directo de ciertas macromoléculas desde la sangre hacia las células nerviosas próximas (neuronas, astrocitos). Se ha sugerido la posibilidad de que una parte de la insulina que accede al SNC lo haga a través de esa vía; sin embargo, no hay evidencias que lo demuestren (12).

VÍA DE SEÑALES DE LA INSULINA EN EL SNC

El receptor de insulina está presente en todas las regiones del SNC, tanto en las neuronas (en la membrana de las terminaciones sinápticas y postsinápticas) como en glías, mucho más concentrado en las primeras (13). Su distribución regional no es uniforme: abunda más en algunas zonas concretas, como córtex, cerebelo, hipocampo, hipotálamo, amígdala y bulbo olfatorio (revisado en 14). Como es sabido, existen dos isoformas del receptor de insulina, designadas como A y B. Se diferencian en doce aminoácidos codificados por el exon 11, los cuales están presentes en la isoforma B pero no en la A que, en consecuencia, es un poco más pequeña. El origen de esa diferencia es post-translacional, deriva de un proceso de “splicing” alternativo del mRNA en el exón indicado. Se considera que el tipo A es propiamente una variedad fetal. En el SNC están presentes las dos isoformas del receptor. Tanto una como otra tienen un peso molecular inferior al de los receptores de tejidos periféricos, debido a que el grado de glucosilación de sus subunidades α y β es menor (15). Las dos isoformas tienen distintas afinidades por la insulina y los IGFs; la B posee elevada afinidad por la hormona y solamente es capaz de unirse al IGF-2 cuando éste se encuentra a concentraciones suprafisiológicas; en cambio, el receptor de tipo A se une a la insulina y al IGF-2 con afinidades similares, pero no al IGF-1 a concentraciones fisiológicas de éste. Es interesante señalar que a pesar de las funciones importantes que lleva a cabo el receptor de insulina en el SNC, su ablación genética específica no compromete la supervivencia, aunque conlleva importantes alteraciones; en cambio, la delección generalizada del receptor en todos los tejidos es una condición letal (16).

Los mecanismos moleculares por los cuales la insulina desarrolla sus acciones en el SNC son los mismos que operan en los tejidos periféricos: cuando la hormona se une a sus receptores centrales éstos se fosforilan e inducen la transmisión del estímulo a través de sus vías conocidas. Como es bien sabido, se trata de dos cadenas de señales moleculares que se activan en paralelo; una de ellas conduce a la estimulación de PI3k (fosfatidilinositol 3-kinasa) y Akt (una serina-treonina kinasa denominada también PKB, proteína-kinasa B); la otra,

a través de Shc y ras, produce la activación de las MAPK (proteín-quinasas activadas por mitógenos). Ambas cadenas se influyen recíprocamente, un fenómeno denominado *cross-talk*. En la bibliografía se encuentran excelentes revisiones en las que se describen las moléculas que integran las dos vías, de modo que no se detallarán aquí (por ejemplo, véase la referencia 17).

FUNCIONES DE LA INSULINA EN EL SNC

Una de las respuestas a la insulina más típicas en dos importantes tejidos periféricos, adiposo y muscular, es el incremento de la captación de glucosa. Ambos tejidos contienen una isoforma específica de las que comprende la familia de transportadores pasivos de esta hexosa (proteínas denominadas GLUTs), isoforma que se caracteriza por ser sensible a la hormona: GLUT-4. Concretamente, la insulina induce un cambio de su ubicación celular: la translocación desde compartimentos citoplasmáticos hasta la membrana superficial, lo que conlleva un aumento de la captación de glucosa. En los primeros estudios sobre los efectos de la insulina en el SNC se vio que esta hormona no incrementaba dicha captación; de ahí se dedujo que el cerebro era un órgano insensible a ella, una idea que fue ampliamente aceptada durante muchos años. Sin embargo, más tarde se demostró que la insulina era capaz de promover la captación de glucosa en células nerviosas en cultivo (18) y también que el GLUT-4 estaba presente en algunas regiones del SNC, en donde coincidía con el receptor de insulina; además, se vio que la hormona incrementaba la entrada de glucosa en el hipocampo y en el hipotálamo (19). A pesar de este tipo de resultados, la idea de que ciertas células o áreas del SNC sean sensibles a la insulina en cuanto a la captación de glucosa todavía no es aceptada ampliamente, porque no se ha confirmado de manera inequívoca (1). Hay que tener en cuenta que aunque el GLUT-4 sea una isoforma de transportador presente en el cerebro, se encuentra en escasa proporción; en realidad, en el tejido nervioso las isoformas más abundantes son el GLUT-1 y GLUT-3. El primero se encuentra en las células endoteliales de los capilares así como en los astrocitos, mientras que el GLUT-3 es la isoforma predominante en las neuronas (20); sin embargo, ninguna de éstas experimenta translocación por la acción de la insulina. Esta hormona también influye, en los tejidos periféricos, sobre la actividad de algunas enzimas que intervienen en el metabolismo glucídico, lipídico y proteico, así como en el ciclo tricarboxílico; sin embargo, no se han llevado a cabo estudios sistemáticos para comprobar si ese tipo de efectos de la insulina también se producen —y tienen una importancia significativa— en las distintas regiones del

sistema nervioso. Están mejor estudiadas, o comienzan a investigarse, otras acciones que ejerce la insulina sobre el SNC, que se describen a continuación.

1. Control central de la homeostasis energética

Como es bien sabido, la parte del SNC que juega el papel más importante en la regulación de la homeostasis energética (ingesta y gasto calórico) es el hipotálamo. Situado en la zona inferior y delantera del encéfalo, el hipotálamo es una estructura pequeña, pero heterogénea: está integrado por múltiples núcleos funcionalmente diferentes, lo que permite su intervención en el control de muchos procesos fisiológicos. En estudios ya clásicos, basados en estimulaciones eléctricas, se llegó a la conclusión de que el hipotálamo contenía dos regiones fundamentales que se designaron como “centros de la saciedad y del hambre”, debido a que su activación provocaba hipofagia e hiperfagia, respectivamente. Hoy se sabe que la realidad es mucho más compleja porque estos efectos son ejercidos por “circuitos funcionales”, más que por “centros”. En diferentes capítulos de una publicación monográfica de la Real Academia de Farmacia se describe ampliamente el modo de participación del hipotálamo en el control de la homeostasis energética (21); aquí se expone un breve resumen de esa cuestión, como contexto básico para entender los efectos de la insulina sobre esa estructura del SNC.

La región hipotalámica más importante en el control de la ingesta y el gasto energético es el núcleo arcuado porque constituye el punto primario de integración de las señales relacionadas con el hambre y la saciedad procedentes de la periferia. Estas señales son nutrientes y factores hormonales, cuya concentración en la sangre es dependiente del estado nutricional. El núcleo arcuado contiene dos subpoblaciones celulares: 1) unas neuronas que estimulan efectos de tipo anabólico, porque producen sustancias con acción orexigénica: el neuropéptido Y (NPY) y el péptido relacionado con Agouti (AgRP); suelen denominarse neuronas NPY/AgRP. 2) las otras neuronas estimulan el catabolismo, porque producen péptidos anorexigénicos: la hormona estimulante de los melanocitos (α -MSH) -procedente de la pro-opiomelanocortina (POMC)- y el transcrito relacionado con cocaína y anfetamina (CART); se les denomina neuronas POMC/CART. Las neuronas del núcleo arcuado proyectan fibras que finalizan sobre otras neuronas, situadas en diferentes núcleos hipotalámicos: paraventricular, ventromedial, etc. Estas fibras permiten la llegada de todos esos péptidos a dichos núcleos, un proceso necesario para que induzcan sus efectos orexigénicos y anorexigénicos. Además, entre las dos subpoblaciones del núcleo ar-

cuado existen fibras que las conectan; son conexiones que discurren en una y otra dirección, gracias a lo cual la estimulación de las neuronas anabólicas provoca la inhibición de las catabólicas y viceversa (22).

Las dos subpoblaciones neuronales del núcleo arcuado contienen receptores de insulina y leptina; por lo tanto, son sensibles a ambas hormonas. Los efectos de esta última están mejor caracterizados que los de la insulina, pero en ambos casos tienen las mismas consecuencias: aumentar la actividad de las neuronas catabólicas (anorexigénicas) e inhibir la actividad de las neuronas anabólicas (orexigénicas). En consecuencia, cuando los niveles de insulina son bajos (como ocurre en el ayuno) y disminuye el nivel de ocupación de sus receptores en el núcleo arcuado, se incrementa la producción de péptidos orexigénicos (NPY, AgRP), mientras que se inhibe la síntesis de los anorexigénicos (α -MSH, CART); como consecuencia se suscita la sensación de hambre. Por el contrario, frente a niveles altos de insulina (estado postprandial), la tasa de producción de ambos tipos de péptidos cambia en sentido opuesto al descrito, de modo que aparece la sensación de saciedad. Es interesante destacar que la insulina, que se comporta como hormona fuertemente anabólica en los tejidos periféricos, actúa como un factor catabólico sobre el SNC (23).

La descripción anterior supone una simplificación de los mecanismos que operan en la homeostasis energética; en realidad son mucho más complejos y en ellos intervienen simultáneamente las dos hormonas, insulina y leptina, junto con otros compuestos. La insulina es capaz de potenciar la vía de señales inducida típicamente por la leptina, vía que comprende a los intermediarios JAK-2 y STAT-3 (24); por ello, cuando ambas hormonas actúan al mismo tiempo se influyen mutuamente. Se piensa que los efectos ejercidos por la insulina sobre el control de la ingesta son inmediatos, mientras que los de la leptina ocurren en un plazo más largo, porque implican modificaciones de la intensidad de la transcripción génica (25).

2. Control central de la homeostasis glucídica

Como se ha señalado anteriormente, una de las funciones del SNC consiste en integrar las señales relacionadas con la situación energética del organismo, para responder adecuadamente a las necesidades que esa situación susciten. Esa respuesta está determinada por los niveles de sustratos y hormonas en la sangre, así como por la magnitud de las reservas calóricas en los tejidos periféricos. La insulina y la leptina son dos hormonas cruciales al respecto, como se ha señalado en el apartado anterior. En ese apartado se ha descrito el papel desempeñado por la insulina en la regulación central de la ingesta y saciedad; pero hay que remarcar

que, además de esa función, la insulina ejerce otras acciones en el SNC cuya característica principal es que repercuten sobre los mecanismos de control de la homeostasis glucídica que son operativos en los tejidos periféricos. Así, la inhibición experimental de la acción insulínica en el hipotálamo o, por el contrario, el estímulo directo del núcleo arcuado con esta hormona son situaciones que inducen cambios en la sensibilidad de los tejidos periféricos a ella misma (26). Uno de los efectos bien conocidos que se producen al inhibir la acción insulínica sobre el hipotálamo consiste en la disminución de la capacidad de esta hormona para frenar la producción hepática de glucosa (27). De modo que para frenar esa producción, la insulina actúa por dos vías: a) directa, por medio de la ocupación de sus receptores en el hígado; b) indirecta, al unirse a sus receptores hipotalámicos (28, 29).

Los mecanismos implicados en esta acción central con repercusión periférica constituyen un tema de investigación muy importante desde el punto de vista clínico. Hay que tener en cuenta que, debido a estos efectos indirectos, una disminución en la sensibilidad hipotalámica a la insulina podría ocasionar que la eficacia de esta hormona para frenar la producción hepática de glucosa se redujese, lo cual contribuiría al cuadro de hiperglucemia de un paciente diabético (27). La base molecular de estos mecanismos consiste en el estímulo de la insulina, mediatizado por su vía de señales, sobre la apertura de unos canales de K^+ sensibles al ATP situados en la membrana de ciertas neuronas hipotalámicas (30). Al modificarse la corriente de K^+ , su membrana experimenta una hiperpolarización, produciéndose una disminución de la capacidad funcional de esas células. Esto ocurre en unas neuronas específicas que son sensibles a la glucosa: responden a ella aumentando o disminuyendo su excitabilidad, dependiendo del tipo de célula; el efecto final de la insulina consistiría, pues, en modificar la capacidad de respuesta a la glucosa de estas neuronas glucosensibles (31). El estímulo de estas células se transmitiría al núcleo motor del nervio vago; de éste parten fibras aferentes hasta el hígado, gracias a las cuales se produciría la respuesta de este órgano. De hecho, es sabido que la resección de la rama hepática de ese nervio ocasiona una disminución del efecto inhibitorio de la insulina sobre la producción hepática de glucosa (revisión en 28).

3. Regulación del crecimiento, desarrollo y supervivencia de las células nerviosas

En cultivos de estirpes celulares de origen nervioso se ha comprobado que la insulina aumenta los niveles de α y β -tubulina, así como la formación de neuritas (32). Estos resultados sugieren que la hormona podría desempeñar algún papel regulador durante el desarrollo del SNC; de hecho, en neuronas cultivadas pro-

cedentes del cerebro fetal de la rata se ha comprobado que la insulina estimula el crecimiento axonal (33). A pesar de estos datos, lo cierto es que el papel de la hormona en este sentido no ha sido demostrado aún *in vivo* en los mamíferos.

Existen numerosos datos indicativos de que la insulina actúa como factor neurotrófico, interviniendo en la regulación de la muerte y supervivencia neuronales. Eso se ha demostrado en cultivos de células corticales y de cortes de tejido cerebral (34, 35). También *in vitro* se ha visto que las neuronas que carecen del receptor de insulina son más sensibles a los agentes inductores de la apoptosis, una prueba de la importancia que tiene esta hormona como agente neuroprotector. A pesar de estos resultados, se sabe que el SNC del ratón sometido a un *knock-out* específicamente neuronal del receptor de insulina (ratón NIRKO) experimenta un desarrollo correcto; esto se explica suponiendo que otros factores neurotróficos distintos a esta hormona ejercerán efectos compensatorios (36).

Es bien sabido que en los tejidos periféricos se requiere la activación de las vías de señales que implican a PI3k y Akt para que se produzcan los efectos anti-apoptóticos de la insulina. En diversos trabajos se ha llegado a esta misma conclusión con respecto a las células neuronales y gliales, tanto las situadas en la periferia como las centrales; concretamente, la Akt parece un punto de convergencia crucial de diversos factores que promueven la supervivencia neuronal (revisado en 37). En parte, ello se debe a que la estimulación de esta kinasa induce la inhibición de una serie de proteínas implicadas en la maquinaria apoptótica neuronal y, además, impide la actividad transcripcional de p53, factor fuertemente apoptótico. Por otra parte, esa estimulación conduce a la inactivación de los factores de transcripción de tipo FoxO, cuyo papel como inductores de la apoptosis está bien demostrado (38). Por el contrario, la activación de la vía de las MAP kinasas, especialmente de las ERK, favorece la muerte neuronal (39). Lo cierto es que la implicación de la insulina en la regulación de la supervivencia y apoptosis de las células nerviosas todavía no está bien aclarada. Hay una estrecha interdependencia entre las dos vías de señales indicadas (PI3k-Akt y MAPK) y ello explica la complejidad de los efectos globales de esta hormona (y de otros factores de crecimiento) sobre esos procesos celulares.

4. Efectos sobre las funciones cognitivas

A) Observaciones y evidencias experimentales:

La presencia de la insulina y de sus receptores en las regiones cerebrales que intervienen en las actividades intelectuales superiores sugiere que esta hormona ejerce algún tipo de acción sobre las funciones cognitivas. Las que más se han

considerado al respecto son la memoria y el aprendizaje y por ello se han estudiado en particular la corteza y el hipocampo, sobre todo este último porque se trata de una región clave para la consolidación de acontecimientos y pautas de conducta en la memoria. Existen muchas observaciones publicadas sobre los efectos de la insulina en ese sentido, tanto en modelos experimentales como en el propio ser humano y bajo diferentes circunstancias: salud, algunos estados patológicos y envejecimiento. Cuando la hormona se administra por vía sistémica, la interpretación de los resultados es difícil debido a que el cuadro de hipoglucemia inducido enmascara los posibles efectos centrales directos; de ahí que en este tipo de estudios sea preferible inyectar la hormona por vía intracraneal en el tercer ventrículo. Con ese tipo de aproximación, se ha comprobado que la insulina aumenta en las ratas la capacidad para retener y consolidar pautas de conducta previamente aprendidas (40). También en estos animales se ha visto que algunas actividades de aprendizaje, como las que se investigan en el laberinto de Morris, conllevan incrementos en la expresión del receptor de insulina y de su vía de señales en el hipocampo (41-43). Se sabe que las pérdidas de memoria derivadas de lesiones isquémicas en esa estructura pueden evitarse mediante la administración de insulina (44). Un equipo de investigación iraní ha descrito que la inyección directa de esta hormona en la región dorsal del hipocampo de ratas facilita la memorización de tareas sencillas (45). Recientemente, un grupo coreano ha demostrado que los extractos de ciertas plantas medicinales son capaces de incrementar la memoria y activar simultáneamente la fosforilación del receptor de insulina y de proteínas de su vía de señales, como las ERK 1/2 (una MAP kinasa), en el hipocampo de roedores (46).

Es ilustrativo destacar un modelo experimental particularmente útil para ratificar la implicación de la insulina en las funciones superiores. Consiste en la inyección de estreptozotocina directamente en el cerebro. Este compuesto (un derivado de la glucosamina-nitrosourea) tiene una estructura similar a la glucosa; debido a ello, cuando se administra por vía sistémica es internalizada por las células β mediante el GLUT-2 y entonces ejerce dos efectos: metila el DNA y produce especies oxidativas altamente reactivas, ante las cuales las células β tienen poca capacidad de defensa, de modo que acaban muriendo. De ahí el uso clásico y generalizado de la estreptozotocina para desarrollar modelos experimentales de diabetes de tipo 1. Sin embargo, en algunos estudios sobre los efectos de la insulina en el SNC este compuesto se ha utilizado con otro objetivo: cuando se inyecta una dosis baja directamente en el cerebro, la estreptozotocina impide la unión de la insulina a sus receptores, de modo que se induce una resistencia central a esta hormona. En consecuencia, se trata de un modelo útil para estudiar qué ocurre en el SNC cuando se bloquean las acciones insulínicas.

Pues bien: se ha demostrado que en esas condiciones se producen déficits en la memoria, dificultades en el aprendizaje y alteraciones de la conducta (47). De estos resultados puede deducirse que para el ejercicio de esas funciones se requieren las acciones centrales de la insulina.

En cuanto al ser humano, está comprobado que si la insulina se administra por vía sistémica pero evitando que aparezca su efecto hipoglucemiante mediante la infusión simultánea de glucosa, se produce una mejoría en algunas funciones superiores como la memoria y la atención selectiva (48). Recientemente se ha señalado la posibilidad de que existan diferencias en la intensidad de este tipo de efectos cognitivos asociados a la insulina en relación con el sexo; se ha visto que son mayores en las mujeres que en los hombres. En cambio, con respecto a sus efectos anorexigénicos ocurre lo contrario: son más intensos en los hombres (49). No se sabe la causa de estas diferencias, pero se ha apuntado la posibilidad de que estén relacionadas con la actividad de los estrógenos en el SNC (50).

B) *Posibles mecanismos moleculares:*

Se ha sugerido que los efectos centrales de la estreptozotocina descritos en los apartados anteriores se deban a una disminución del metabolismo de la glucosa en las células nerviosas, derivado de la falta de acción insulínica; esta situación reduciría la energía disponible (47, 51). Es una propuesta basada en el hecho de que en ciertas regiones del SNC implicadas en las facultades superiores está presente el GLUT-4 y en la posibilidad de que la insulina induzca también en ellas la translocación de este transportador -como en los adipocitos y la fibra muscular- con el aumento consecuente de la captación y uso de la glucosa; por ejemplo, se ha visto que la concentración de GLUT-4 situado en la membrana plasmática de las células del hipocampo se encuentra disminuida en ratas obesas Zucker (42). Sin embargo, como ya se ha indicado, la concentración de este transportador es muy baja en el tejido nervioso; de ahí que aunque su translocación y los efectos derivados de ella no puedan descartarse, probablemente sean modestos. Por lo tanto, probablemente haya que considerar otros tipos de procesos que actúen como mediadores de la acción insulínica sobre las funciones cognitivas. Para comprender bien qué tipo de procesos podrían ser la base de esa acción hormonal hay que conocer en sus líneas generales los mecanismos moleculares en que se basa la función de la memoria.

El mecanismo mejor conocido por el cual un acontecimiento concreto se queda fijado en la memoria consiste en una modificación de circuitos neuronales basada en los procesos denominados LTP (*Long Term Potentiation*) y LTD

(*Long Term Depression*) (52). Aunque ambos han sido extensamente estudiados durante los últimos años -sobre todo en algunas regiones del hipocampo, como la CA1, en donde abundan las neuronas glutamatérgicas- las bases experimentales que apoyan su participación en la consolidación de la memoria aún son débiles; sin embargo, permiten considerar hipótesis muy interesantes. En los procesos de LTP y LTD está involucrado el glutamato, que es el principal neurotransmisor excitador del SNC, así como dos de sus diferentes tipos de receptores: AMPA y NMDA, ambos asociados a canales iónicos. Los receptores de tipo AMPA son los más importantes en relación con la transmisión sináptica basal y rápida. Cuando el glutamato secretado al medio desde la membrana presináptica llega a la neurona postsináptica se une a ellos y se produce la intensificación de una corriente de Na^+ hacia el interior de esa neurona, que entonces experimenta una despolarización. Este acontecimiento es la base del funcionamiento del otro tipo de receptor, el NMDA; éstos contribuyen poco a la transmisión sináptica basal, porque en esa condición su canal iónico se encuentra bloqueado por un Mg^{++} ; pero al despolarizarse la neurona postsináptica, este catión es desplazado del receptor y ello, junto con la unión del glutamato, determina una entrada de Ca^{++} en esa neurona. La consecuencia más importante es que se estimula la actividad de muchas vías metabólicas que dependen de este catión.

El proceso de LTP se basa en esos acontecimientos moleculares descritos. Se produce cuando la neurona presináptica excita a la postsináptica de manera prolongada y repetitiva, es decir, dirigiéndole muchos impulsos de elevada frecuencia; en ese caso, el estado despolarizado de la neurona postsináptica queda reforzado, se convierte en duradero. Esto implica una intensificación de la entrada de Ca^{++} en ella, de modo que las consecuencias estimulantes sobre las vías metabólicas dependientes de este catión se prolongan en el tiempo; dicho de otro modo: la información se conserva, se consolida en la memoria. La LTD es un proceso compensatorio, para facilitar que en la neurona postsináptica sometida previamente a una LTP se produzca una disminución de la eficacia de la transmisión, para que la actividad de esa célula regrese al nivel previo a su excitación; de ese modo quedará preparada para almacenar información nueva. Las funciones de la memoria y el aprendizaje comprenden ambos tipos de procesos, LTP y LTD. Además, a ellos debe añadirse una remodelación de la morfología de las espinas dendríticas, lo cual está ligado a una serie de modificaciones experimentadas por el citoesqueleto. Todos estos hechos constituyen cambios duraderos, mantenidos durante largos plazos, producidos en las sinapsis. Esta capacidad que tienen las sinapsis de modificar la eficacia (la fuerza) de la transmisión se denomina “plasticidad” (53, 54).

En base a lo descrito en los párrafos anteriores, parece evidente que el desarrollo de los procesos de LTP y LTD está relacionado primariamente con los receptores AMPA de la membrana postsináptica. Existen dos mecanismos que permiten regular la neurotransmisión asociada a estos receptores: a) una modificación de la cantidad de ellos presente en la membrana y b) la fosforilación de sus subunidades componentes. Con respecto a lo primero, es bien sabido que los receptores AMPA están continuamente translocándose desde compartimentos intracelulares a la membrana plasmática y viceversa, mediante procesos de exocitosis y endocitosis que forman un reciclaje constitutivo. En este tráfico interviene una serie de proteínas que integran la maquinaria celular requerida para la exo- y endocitosis, así como para la fusión del receptor con la membrana plasmática y su anclaje a ella. Lógicamente, los cambios en la tasa de expresión de estas proteínas o en la intensidad de los procesos de exo- y endocitosis constituyen procedimientos importantes para modificar la eficacia de la transmisión sináptica, es decir, para regular la plasticidad neuronal. La LTP está asociada a un incremento de la densidad postsináptica de los receptores AMPA, mientras que la LTD se asocia a una disminución. La alteración en el número de receptores de glutamato puede tener una gran relevancia fisiopatológica; forma parte de la etiología molecular de algunas patologías neurológicas (55). Con relación a la fosforilación de las subunidades de los receptores AMPA se sabe que se trata de una modificación que incrementa la eficacia de su canal iónico durante la LTP, mientras que la desfosforilación durante la LTD la disminuye (56).

¿Qué acciones puede llevar a cabo la insulina sobre estos complejos procesos? Se sabe que esta hormona actúa sobre los receptores del glutamato. Concretamente, es capaz de inducir su redistribución subcelular, cambiando su concentración en la membrana plasmática (57, 58); en consecuencia, la insulina puede modular la neurotransmisión glutamatérgica. Por ello se ha propuesto que los efectos de esta hormona sobre estas funciones intelectuales se produzcan a través de su actuación sobre la sinapsis, implicando a este mecanismo (al menos en parte). En este sentido, Huang y col. han visto, en cortes de hipocampo de rata, que la insulina induce el proceso de LTD y que lo hace disminuyendo el número de subunidades del receptor AMPA situadas en la membrana de neuronas postsinápticas; además, este proceso depende de la fosforilación del receptor hormonal, de la activación de la PI3-kinasa y de un proceso de síntesis proteica (59). Otros autores han demostrado que la insulina induce la fosforilación de la subunidad GluR2 de los receptores AMPA en neuronas hipocampales, hecho que provoca su endocitosis y una disminución de la capacidad de excitación postsináptica (60). Recientemente, en neuronas cerebrales de ratón, se ha observado que la proteína transportadora de monocarboxilatos MCT2 y al-

gunas subunidades del receptor AMPA se encuentran asociadas entre sí; en ese mismo estudio se ha demostrado que la insulina influye sobre el tráfico de esas proteínas: incrementa su internalización, lo que conlleva una disminución del número de receptores en la membrana postsináptica (61).

Estos efectos de la insulina sobre la transmisión glutamatérgica no constituyen un concepto extraño; así, Ramsey y col. han demostrado que el IGF-1 (cuya disminución paulatina en plasma producida con la edad se ha relacionado con el declive cognitivo experimentado progresivamente durante el envejecimiento) incrementa la transmisión sináptica en el hipocampo de ratas y que ello ocurre mediante un mecanismo que implica a los receptores AMPA y a la actividad de PI3-kinasa (62). Por otra parte, la GH provoca aumentos en la expresión de subunidades del receptor de NMDA en el hipocampo y así favorece la inducción de LPT y mejora la capacidad de memoria (63).

INSULINA EN EL SNC Y ESTADOS PATOLÓGICOS

Se conocen varias patologías en cuya base etiológica se ha sugerido que se encuentren alteraciones de la función insulínica sobre el SNC (revisado en 19); a continuación se describe la posible implicación de la hormona en algunas de esas enfermedades.

1. Diabetes mellitus

Es bien sabido que en el curso de la diabetes mellitus se producen alteraciones que repercuten sobre muchos órganos periféricos. Aunque esa enfermedad nunca ha sido considerada como una patología neurológica hoy se acepta que algunas funciones radicadas en el SNC también pueden ser afectadas por ella, aunque se trata de una cuestión poco elaborada todavía. La variedad de efectos perniciosos sobre las funciones cognitivas y conductuales que se han ido describiendo en los pacientes de ambos tipos de diabetes constituyen una prueba de que esta patología tiene repercusiones negativas sobre ciertas funciones superiores del SNC; es posible, incluso, que esas consecuencias sean más numerosas que las bien conocidas complicaciones clásicas (por ejemplo, sobre la retina o los riñones) (revisado en 61). Se ha propuesto la expresión “encefalopatía diabética” para denominar al conjunto de alteraciones cerebrales asociado a esa patología (64, 65). Sin embargo, los pacientes diabéticos no son investigados rutinariamente con relación a posibles deterioros cognitivos y raramente

son tratados al respecto. Se ha sugerido que las alteraciones más directas de la diabetes sobre las capacidades superiores se establecerán principalmente en dos etapas: a lo largo del desarrollo cerebral y durante el periodo senil. A finales de los años 90 se demostró que la diabetes de tipo 2 constituía un factor de riesgo para la demencia, hecho que se relacionó con la hiperinsulinemia típica que experimentan los pacientes diabéticos; hoy se sabe que ese riesgo es dos veces superior al normal (66, 67).

En diferentes estudios se ha constatado que los niños diabéticos de tipo 1 obtienen puntuaciones más bajas que sus compañeros no enfermos, cuando se someten a pruebas para evaluar cualidades intelectuales como: inteligencia, capacidad de atención, memoria, etc.; esto explica que, con cierta frecuencia, el progreso escolar de estos niños sea peor que el de sus compañeros no diabéticos. Este tipo de consecuencias adversas está directamente relacionado con la precocidad de aparición de la enfermedad; de hecho, la edad de inicio es un factor que contribuye a predecir el grado de deterioro cognitivo (68, 69). Aunque tiene carácter anecdótico, es relevante el hecho de que los padres y profesores de niños diabéticos suelen apreciar una mejoría de su humor, comportamiento y capacidad de aprendizaje a partir del momento en que se establece la terapia con insulina y se controla la glucemia. Recientemente se ha publicado un trabajo piloto que confirma esas apreciaciones subjetivas; sin embargo, todavía no se han llevado a cabo estudios sistemáticos al respecto (70). Musen y col. han visto que en los pacientes de diabetes de tipo 1 se produce una disminución del número de dendritas en la materia gris, resultado que indica la existencia de un sustrato anatómico en todo este tipo de alteraciones (71). Por otra parte, se ha comprobado que la administración intranasal de insulina en ratones diabéticos revierte diversas alteraciones morfológicas y moleculares que aparecen en ciertas regiones cerebrales, así como el declive cognitivo de esos animales; esto sugiere la importancia que puede tener el tratamiento con insulina para frenar las alteraciones de la capacidad intelectual asociadas a la diabetes (72). Sin embargo, ese tratamiento debe estar muy bien ajustado porque el exceso de insulina puede repercutir negativamente sobre las funciones superiores, como se verá más adelante, al referirnos a la enfermedad de Alzheimer.

Los pacientes diabéticos de tipo 2 también experimentan una disminución de algunas funciones intelectuales, como el aprendizaje y la memoria (73, 74). Además, se sabe que el deterioro cognitivo asociado al envejecimiento está significativamente incrementado en este tipo de enfermos. De hecho, una de las consecuencias a largo plazo de la diabetes de tipo 2 consiste en una reducción del volumen del hipocampo —lo cual podría estar directamente relacionado con

la disminución de la memoria- así como una atrofia parcial de la amígdala (74, 75). Diferentes estudios epidemiológicos han evidenciado que entre los diabéticos la probabilidad de desarrollar una depresión es superior a la del resto de la población; además, la gravedad de los síntomas suele ser mayor (76).

Dada la cantidad de alteraciones metabólicas asociadas a la diabetes mellitus, resulta complejo identificar los factores específicos que producen el deterioro cognitivo de los enfermos, o que contribuyen a él. Se han considerado varias posibilidades:

A) *Control deficiente de la glucemia*

Los pacientes diabéticos suelen experimentar situaciones de hipoglucemia y de hiperglucemia. Aunque algunos trabajos demuestran que la reiteración de hipoglucemias puede provocar secuelas neurológicas (77), los estudios publicados al respecto suelen ser poco consistentes (78). También pueden ser negativos los cuadros de hiperglucemia. Es bien conocido el efecto tóxico del exceso de glucosa sobre muchos tejidos periféricos, de modo que no sería extraño que también se produjera en el SNC. En ratas hiperglucémicas, por tratamiento con estreptozotocina, se ha demostrado la presencia de modificaciones en el hipocampo, una región que, como se ha indicado más atrás, es crucial para la integración del aprendizaje y la memoria: alteraciones anatómicas, disminución de la plasticidad neuronal (proliferación y neurogénesis), cambios neuroquímicos y cambios en la vía de señales insulínica (79). Es posible que los efectos de la hiperglucemia sean indirectos, estén asociados a las complicaciones microvasculares; éstas, ya de por sí pueden ocasionar deficiencias cognitivas.

B) *Alteración de las hormonas glucocorticoides*

Como es bien sabido, la activación del eje hipotalámico-hipofisario-adrenal que se produce típicamente en las situaciones de stress, conduce a un incremento agudo de la secreción de glucocorticoides; éstos, actuando sobre diferentes tejidos, permiten la adaptación adecuada a esas situaciones. Ahora bien: cuando los niveles de esas hormonas están elevados con carácter crónico, se producen muchos efectos negativos (80). Existen diferentes estudios acerca de las repercusiones de la diabetes de tipo 2 sobre el eje hipotalámico-hipofisario; en general estos trabajos muestran que los pacientes presentan niveles altos de cortisol en sangre. Esta hormona puede afectar negativamente a las funciones cognitivas

(81) y por eso su incremento ha sido correlacionado con las alteraciones que experimentan los pacientes diabéticos al respecto. Puesto que los glucocorticoides actúan sobre el metabolismo glucídico, la alteración del eje hipotalámico-hipofisario-adrenal podría alterar el grado de control glucémico de estos enfermos, siendo éste un posible mecanismo explicativo de su deterioro intelectual (82).

2. Enfermedad de Alzheimer

La enfermedad de Alzheimer es la patología neurodegenerativa más común en el ser humano. A finales de los 90 ya se había propuesto la idea de que el deterioro de las funciones mentales que padecen los enfermos de Alzheimer podría deberse a una alteración de las acciones insulínicas cerebrales. Por otra parte, las relaciones de esa enfermedad con la diabetes son profundas. Varios estudios de tipo epidemiológico han demostrado que la diabetes de tipo 2 es un factor de riesgo para ella (83) y también se ha constatado que los enfermos de Alzheimer son más vulnerables para la diabetes de tipo 2 (84). La enfermedad de Alzheimer es una demencia senil: la mayor parte de los afectados son personas de edad avanzada. Dado que el envejecimiento conlleva una reducción natural de la concentración cerebral de insulina y de sus receptores, se ha sugerido que la magnitud de estos descensos esté directamente relacionada con la intensidad con que se altera la capacidad cognitiva en las personas mayores (85). En el caso de los pacientes de Alzheimer, a la reducción en los niveles de insulina y receptores en el SNC, se añade una menor capacidad funcional de la vía de señales, ya que se produce una disminución de muchos de sus componentes (72); se ha sugerido que así se producirían deficiencias en el metabolismo cerebral de la glucosa y que esto contribuiría a la sintomatología propia de estos enfermos (86). De ahí que la enfermedad de Alzheimer pueda considerarse como una especie de “diabetes cerebral” derivada de una resistencia central a la insulina (87, 88); algunos autores han propuesto que se denomine *diabetes de tipo 3* (72).

En algunos casos se ha constatado que la administración de la insulina produce una mejoría en la memoria de los enfermos de Alzheimer (90). A pesar de esa evidencia, lo cierto es que la correlación entre la insulina y la enfermedad de Alzheimer no está clara porque, paradójicamente, también se ha visto que los antidiabéticos orales —que aumentan la secreción pancreática de insulina— incrementan la incidencia de enfermedad de Alzheimer y que a veces los diabéticos de tipo 2 tratados con insulina presentan un riesgo mayor para esta enfermedad. De hecho, en algunos estudios epidemiológicos se ha puesto en evidencia

que los altos niveles de insulina en plasma *per se*, sin patologías asociadas, están relacionados con una disminución de la capacidad cognitiva (91).

El enzima que degrada la insulina se conoce por las siglas IDE (*Insulin Degrading Enzyme*). No es específico, ya que actúa sobre otros varios sustratos; entre ellos, también degrada al péptido β -amiloide, una sustancia que se acumula fuera de las células nerviosas en diferentes áreas del cerebro de los enfermos de Alzheimer. El IDE está codificado por un gen situado en el cromosoma 10, en una región que está asociada a la diabetes de tipo 2 en algunos grupos humanos y, también, a algunas variedades de la enfermedad de Alzheimer; por ello, el IDE constituye un interesante nexo común entre las dos patologías. Se ha demostrado que en los ratones que experimentan una doble delección del gen que codifica para IDE se produce una elevación de los depósitos de β -amiloide cerebral; por el contrario, un aumento de la actividad del IDE disminuye esos depósitos y protege frente a la enfermedad de Alzheimer. Dado que el IDE tiene varios sustratos que compiten para ser degradados por éste, se ha sugerido que un desequilibrio en la proporción de esos sustratos podría ser la base etiopatogénica en la enfermedad de Alzheimer o en la diabetes de tipo 2; así, un incremento de la concentración cerebral de insulina podría disminuir la degradación del β -amiloide, lo que conduciría a un aumento de su concentración y de sus efectos neurotóxicos (92, 93).

Otro mecanismo que podría actuar como nexo entre la enfermedad de Alzheimer y la diabetes se refiere a la fosforilación de tau, una proteína que forma parte de los microtúbulos integrantes del citoesqueleto. En esos enfermos, tau se encuentra anormalmente acumulada dentro de las neuronas, formando los llamados *ovillos neurofibrilares*. Esta precipitación de tau se produce como consecuencia de un exceso de fosforilación. Una de las principales enzimas que intervienen en la formación de fosfo-tau es la GSK3, cuya actividad se regula a su vez por fosforilación, aunque en este caso determinando una reducción de dicha actividad. La kinasa Akt, de la vía insulínica, puede fosforilar a GSK3. Por lo tanto, una disminución de la señal central de la insulina implicaría una menor actividad de Akt y, en consecuencia, una menor fosforilación de GSK3. Este cambio induciría un incremento en la actividad de dicha kinasa y ello podría ser causa de una fosforilación excesiva de tau y de la formación de los *ovillos neurofibrilares* (94).

Una de las alteraciones características que se observan en el cerebro de los enfermos de Alzheimer es un cuadro crónico de stress oxidativo. Pues bien: se ha demostrado que el deterioro de la señalización insulínica provoca ese tipo de stress en las neuronas. Se trata de una situación potencialmente grave, ya que el metabolismo cerebral es intenso y conduce a la formación de muchas especies oxidativas; sin embargo, las neuronas tienen pocas defensas antioxidantes (95).

3. Insulina y tumores en el SNC

La activación excesiva de los receptores de tipo tirosín-kinasa está implicada en los procesos de malignización, en ciertas variedades de cáncer. El receptor de insulina pertenece a esa clase de kinasas y por eso no es extraño que diferentes estudios epidemiológicos hayan señalado que las situaciones de insulino-resistencia conllevan un incremento del riesgo de neoplasias, dado que suelen cursar con cuadros de hiperinsulinemia: los altos niveles de hormona podrían dar lugar a una activación excesiva de los receptores presentes en algunos tejidos. Sin embargo, debe señalarse que las relaciones precisas entre insulina y crecimiento neoplásico todavía no son bien conocidas (96).

Con respecto a esta hormona y sus efectos sobre el sistema nervioso, se ha visto que su receptor se encuentra sobreexpresado en algunas variedades celulares tumorales de origen nervioso; se trata de la isoforma de tipo A, la que se considera fetal -como se ha indicado más atrás-. Estas neoplasias suelen ser particularmente graves, debido a su elevado potencial de crecimiento (97). Por otra parte, se ha comprobado que en algunos cánceres del SNC las células tumorales son capaces de producir insulina; una vez segregada, esta hormona ocupa los receptores presentes en ellas y estimula de manera autocrina su crecimiento, lo que causa una elevada malignidad; esto explica la poca capacidad de respuesta a la quimioterapia observada en estos tumores (98).

BIBLIOGRAFÍA

- (1) Laron, Z. (2009) Insulin and the brain. *Arch. Physiol. Biochem.* 115(2): 112-116.
- (2) Margolis, R.U., Altszuler, N. (1967) Insulin in the cerebrospinal fluid. *Nature* 215(5108):1375-1376.
- (3) Havrankova, J., Roth, J., Brownstein, M.J. (1979) Concentrations of insulin and insulin receptors in the brain are independent of peripheral insulin levels. Studies of obese and streptozotocin-treated rodents. *J. Clin. Invest.* 64(2):636-642.
- (4) Giddings, S.J., Chirgwin, J., Permutt, M.A. (1985) Evaluation of rat insulin messenger RNA in pancreatic and extrapancreatic tissues. *Diabetol.* 28(6): 343-347.
- (5) Woods, S.C., Seeley, R.J., *et al.* (2003) Insulin and the blood-brain barrier. *Curr. Pharm. Des.* 9(10): 795-800.
- (6) Banks, W.A. (2006) Denial versus dualism: the blood-brain barrier as an interface of the gut-brain axis. *Endocrinol.* 147(6): 2609-2610.

- (7) Banks, W.A. (2004) The source of cerebral insulin. *Europ. J. Pharmacol.* 490(13): 5-12.
- (8) Miller, DW., Keller, B.T., Borchardt, R.T. (1994). Identification and distribution of insulin receptors on cultured bovine brain microvessel endothelial cells: possible function in insulin processing in the blood-brain barrier. *J. Cell. Physiol.* 161(2): 333-341.
- (9) Tagliamonte, A., DeMontis, M.G., *et al.* (1976) Role of insulin in the transport of tyrosine and tryptophan from blood to brain. *Adv. Exp. Med. Biol.* 69:89-94.
- (10) Kastin, A.J., Akerstrom, V. (2000) Fasting but not adrenalectomy, reduces transport of leptin into the brain. *Peptides* 21: 679-682.
- (11) Pan, W., Yu, Y., *et al.* (2005) Permeation of growth hormone across the blood-brain barrier. *Endocrinology* 146(11): 4898-4904.
- (12) McKinley, M.J., Oldfield, B.J. (1998) The brain as an endocrine target for peptide hormones. *Trends Endocrinol. Metab.* 9(9): 349-354.
- (13) Schwartz, M.W., Figlewicz, D.P., *et al.* (1992) Insulin in the brain: a hormonal regulator of energy balance *Endocr. Rev.* 13(3): 387-414.
- (14) Schulingkamp, R.J., Pagano, T.C., *et al.* (2000) Insulin receptors and insulin action in the brain: review and clinical implications *Neurosci. Biobehav. Rev.* 24: 855-872.
- (15) Nielsen, D., Gyllberg, H. *et al.*, (2004) Increased levels of insulin and insulin-like growth factor-1 hybrid receptors and decreased glycosylation of the insulin receptor α - and β -subunits in scrapie-infected neuroblastoma N2a cells. *Biochem J.* 380: 571-579.
- (16) Brüning, J.C., Gautam, D., *et al.* (2000) Insulin receptor in control of body weight and reproduction. *Science* 289(5487): 2122-2125.
- (17) van der Heide, L.P., Ramakers, G.M.J., Smidt, M.P. (2006) Insulin signaling in the central nervous system: learning to survive. *Progress in Neurobiol.* 79(4): 205-221.
- (18) Dringer, R., Hamprecht, B. (1992) Glucose, insulin, and insulin-like growth factor I regulate the glycogen content of astroglia-rich primary cultures. *J. Neurochem* 58(2): 511-517.
- (19) Park, C.R. (2001) Cognitive effects of insulin in the central nervous system. *Neurosci. Behav.* 25(4): 311-323.
- (20) Vannucci, S.J., Koehler-Stec, E.M., *et al.* (1998) GLUT4 glucose transporter expression in rodent brain: effect of diabetes. *Brain Res.* 797(1): 1-11.
- (21) Mecanismos moleculares y neuroendocrinos del balance energético: patologías. Publicado por el Instituto de España y Real Academia de Farmacia. Monografía XVIII, 2005, Madrid. Ed.: A.M. Pascual-Leone.

- (22) Jobst, E.E., Enrior, J.P., Cowley, M.A. (2004) The electrophysiology of feeding circuits. *TRENDS Endocrinol. Metab.* 15(10): 488-499.
- (23) Mendieta-Zerón, H., López, M., Diéguez, C. (2007) Regulación hipotalámica de la ingesta por nutrientes y estado metabólico. *Rev. Esp. Obes.* 5(6): 351-362.
- (24) Münzberg, H., Björnholm, M., *et al.* (2005) Leptin receptor and mechanisms of leptin resistance. *Cell. Mol. Life Sci.* 62(6): 642-652.
- (25) Niswender, K.D., Baskin, D.G., Schwartz, M.W. (2004) Insulin and its evolving partnership with leptin in the hypothalamic control of energy homeostasis. *TRENDS Endocrinol. Metab.* 15(8): 362-369.
- (26) Obicis, S., Feng, Z., *et al.* (2002) Decreasing hypothalamic insulin receptors causes hyperphagia and insulin resistance in rats *Nat. Neurosci.* 5(6): 566-572.
- (27) Obici, S., Zhang, B.B., *et al.* (2002) Hypothalamic insulin signalling is required for inhibition of glucose production. *Nat. Med.* 8(12): 1376-1382.
- (28) Girard, J. (2006) The inhibitory effects of insulin on hepatic glucose production are both direct and indirect. *Diabetes* 55(2): S65-S69.
- (29) Demuro, G., Obici, S. (2006) Central nervous system and control of endogenous glucose production. *Current Diab. Reports* 6(3): 188-193.
- (30) Pocai, A., Lam, T.K., *et al.* (2005) Hypothalamic K(ATP) channels control hepatic glucose production. *Nature* 434(7036): 1026-1031.
- (31) Coterio, V.E., Routh, V.H. (2009) Insulin blunts the response of glucose-excited neurons in the ventrolateral-ventromedial hypothalamic nucleus to decreased glucose. *Am J. Physiol. Endocrinol. Metab.* 296(5): E1101-1109.
- (32) Wang, C., Li, Y., *et al.* (1992) Effect of insulin and insulin-like factors on neurofilament mRNA and tubulin mRNA content in human neuroblastoma SH-SY5Y cells. *Brain Res. Mol. Brain Res.* 13(4): 289-300.
- (33) Schechter, R.; Abbound, M.; Jonson, III G. (1999) Brain endogenous insulin effects on neurite growth with fetal rat neuron cell cultures. *Dev. Brain Res.* 116(2): 159-167.
- (34) Ryu, B.R., Ko, H.W., *et al.* (1999) Phosphatidylinositol 3-kinase mediated regulation of neuronal apoptosis and necrosis by insulin and IGF-1. *J. Neurobiol.* 39(4): 536-546.
- (35) Tanaka, M., Sawada, M., *et al.* (1995) Insulin prevents apoptosis of external granular layer neurons in rat cerebellar slice culture. *Neurosci. Lett.* 199(1): 37-40.
- (36) Schubert, M., Gautman, D., *et al.* (2004) Role of neuronal insulin resistance in neurodegenerative diseases. *Proc. Natl. Acad. Sci.* 101(9): 3100-3105.
- (37) Rodgers, E.E., Theibert, A.B. (2002) Functions of PI3-kinase in development of the nervous system. *Int. J. Dev. Neurosci.* 20(3-5): 187-197.

- (38) Zheng, W.H., Kar, S., Quirion, R. (2002) Insulin-like growth factor-1-induced phosphorylation of transcription factor FKHRL1 is mediated by phosphatidylinositol 3-kinase/Akt kinase and role of this pathway in insulin-like growth factor-1-induced survival of cultured hippocampal neurons. *Mol. Pharmacol.* 62(2): 225-233.
- (39) Haddad, J.J. (2005) N-Methyl-D-aspartate (NMDA) and the regulation of mitogen-activated protein kinase (MAPK) signalling pathways: a revolving neurochemical axis for therapeutical intervention? *Prog. Neurobiol.* 77(4): 252-282.
- (40) Park, C.R., Seeley, R.J., *et al.* (2000) Intracerebroventricular insulin enhances memory in a passive-avoidance task. *Physiol. Behav.* 68(4): 509-514.
- (41) Zhao, W., Chen, H., *et al.* (1999) Brain insulin receptors and spatial memory. Correlated changes in gene expression, tyrosine phosphorylation, and signalling molecules in the hippocampus of water maze trained rats. *J. Biol. Chem.* 274(49): 34893-34902.
- (42) Dou, J.T., Chen, M., *et al.* (2005) Insulin receptor signaling in long-term memory consolidation following spatial learning. *Learn Mem.* 12(6): 645-655.
- (43) Winocur, G., Greenwood, C.E., *et al.* (2005) Memory impairment in obese Zucker rats: an investigation of cognitive function in animal models of insulin-resistance and obesity. *Behav. Neurosci.* 119(5): 1389-1395.
- (44) Voll, C.L., Whishaw, J.Q., Aver, R.N. (1989) Postischemic insulin reduces spatial learning deficit following transient forebrain ischemia in rats. *Stroke* 20(5): 646-651.
- (45) Babri, S., Badie, H.G., *et al.* (2007) Intrahippocampal insulin improves memory in a passive-avoidance task in male wistar rats. *Brain Cogn.* 64(1): 86-91.
- (46) Kim, S-J., Lee, K. (2008) Extracts of *Liriposis tuber* protect AMPA induced brain damage and improve memory with the activation of insulin receptor and ERK I/II. *Phytoterapy. Res.* 22(11): 1450-1457.
- (47) Lanaert, H., Hoyer, S. (1998) Intracerebroventricular administration of streptozotocin causes long-term diminutions in learning and memory abilities and in cerebral energy metabolism in adult rats. *Behav. Neurosci.* 112(5): 1199-1208.
- (48) Kern, W., Peters, A. *et al.* (2001) Improving influence of insulin on cognitive functions in humans. *Neuroendocrinol.* 74(4): 270-280.
- (49) Benedict, C., Kern, W., *et al.* (2008) Differential sensitivity of men and women to anorexigenic and memory-improving effects of intranasal insulin. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 93(4): 1339-1344.
- (50) Daniel, J.M. (2006) Effects of oestrogen on cognition: what have we learned from basic research? *J. Neuroendocrinol.* 18(10): 787-795.

- (51) Hoyer, S., Lanaert, H. (2007) Long-term abnormalities in brain glucose/energy metabolism after inhibition of the neuronal insulin receptor: implication of tau protein. *J. Neural. Transm. Suppl.* (72): 195-202.
- (52) Feldman, D.E. (2009) Synaptic mechanisms for plasticity in neocortex. *Annu. Rev. Neurosci.* 32:33-55.
- (53) Wang, Y. (2008) Probing the role of AMPAR endocytosis and long-term depression in behavioural sensitization: relevance to treatment of brain disorders, including drug addiction. *British J. Pharmacol.* 153(S1): S389-S385.
- (54) Lau, C.G., Zukin, R.S. (2007) NMDA receptor trafficking in synaptic plasticity and neuropsychiatric disorders. *Nat. Rev.* 8(6): 413-426.
- (55) Man, H.Y., Lin, J.W. *et al.* (2000) Regulation of AMPA receptor-mediated synaptic transmission by clathrin-dependent receptor internalization. *Neuron* 25(3): 649-662.
- (56) Song, I., Huganir, R.L. (2002) Regulation of AMPA receptors during synaptic plasticity. *Trends Neurosci.* 25(11): 578-588.
- (57) Skeberdis, V.A., Lan, J. *et al.* (2001) Insulin promotes rapid delivery of N-methyl-D-aspartate receptors to the cell surface by exocytosis. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 98(6): 3561-3566.
- (58) Vetiska, S.M., Ahmadian, G. *et al.* (2007) GABAA receptor-associated phosphoinositide 3-kinase is required for insulin-induced recruitment of postsynaptic GABAA receptors. *Neuropharmacol.* 52(1): 146-155.
- (59) Huang, C.C., Lee, C.C., Hsu, K.S. (2004) An investigation into signal transduction mechanisms involved in insulin-induced long-term depression in the CA1 region of the hippocampus. *J. Neurochem.* 89(1): 217-231.
- (60) Ahmadian, G., Ju, W., *et al.* (2004) Tyrosine phosphorylation of GluR2 is required for insulin-stimulated AMPA receptor endocytosis and LTD. *EMBO J.* 23(5): 1040-1050.
- (61) Pierre, K., Chatton, J.Y., *et al.* (2009) Linking supply to demand: the neuronal monocarboxylate transporter MCT2 and the alpha-amino-3-hydroxyl-5-methyl-4-isoxazol-propionic acid receptor Glu2/3 subunit are associated in a common trafficking process. *Eur. J. Neurosci.* 29(10): 1951-1963.
- (62) Ramsey, M.M., Adams, M.M., *et al.* (2005) Functional characterization of des-IGF-1 action at excitatory synapses in the CA1 region of rat hippocampus. *J. Neurophysiol.* 94(1):247-254.
- (63) Le Grevès, M., Zhou, Q., *et al.* (2006) Growth hormone replacement in hypophysectomized rats affects spatial performance and hippocampal levels of NMDA receptor subunit and PSD-95 gene transcript levels. *Exp. Brain Res.* 173(2): 267-273.

- (64) Reagan, L.P. (2007) Insulin signalling effects on memory and mood. *Current Opin. Pharmacol.* 7(6): 633-637.
- (65) Alvarez, E.O., Beauquis J. *et al.* (2009) Cognitive dysfunction and hippocampal changes in experimental type 1 diabetes. *Behav Brain Res.* 198(1): 224-230.
- (66) Ott ,A., Stolk, R.P., *et al.* (1999) Diabetes mellitus and the risk of dementia – The Rotterdam Study. *Neurology* 53(9): 1937-1942.
- (67) Cukierman, T., Gerstein, H.C., Williamson, J.D. (2005) Cognitive decline and dementia in diabetes –systematic overview of prospective observational studies. *Diabetol.* 48(12): 2460-2469.
- (68) Dahlquist, G., Källén, B. Swedish Childhood Diabetes Study Group. (2007) School performance in children with type 1 diabetes: a population-based register study. *Diabetol.* 50(5): 957-64.
- (69) Schoenle, E.J., Schoenle, D., *et al.* (2002) Impaired intellectual development in children with type 1 diabetes: association with HBA(1c), age at diagnosis and sex. *Diabetol.* 45(1): 108-14.
- (70) Knight, S., Nostham, E., *et al.* (2009) Improvements in cognition, mood and behaviour following commencement of continuous subcutaneous insulin infusion therapy in children with type 1 diabetes mellitus: a pilot study. *Diabetol.* 52(2): 193-198.
- (71) Musen, G., Lyoo, I.K., *et al.* (2006) Effects of type 1 diabetes on gray matter density as measured by voxel-based morphometry. *Diabetes* 55(2): 326-333.
- (72) Steen, E., Terry, B.M., *et al.* (2005) Impaired insulin and insulin-like growth factor expression and signalling mechanisms in Alzheimer’s disease – is this type 3 diabetes? *Alzheimer Dis.* 7(1): 63-80.
- (73) van Harten, B., de Leeuw, F.E., *et al.* (2006) Brain imaging in patients with diabetes: a systemic review. *Diabetes Care* 29(11): 2539-2548.
- (74) Stewart, R., Liolitsa, D. (1999) Type 2 diabetes mellitus, cognitive impairment and dementia. *Diabet. Med.* 16(2): 93-112.
- (75) Den Heijer, T., Vermeer, S.E., *et al.* (2003) Type 2 diabetes and atrophy of medial temporal lobe structures on brain MRI. *Diabetol.* 46(12): 1604-1610.
- (76) Lustman, P.J., Clouse, R.E. (2005) Depression in diabetic patients: the relationship between mood and glycemic control. *J. Diabetes Complications* 19(2): 113-122.
- (77) Deary, I.J., Frier, B.M. (1996) Severe hypoglycaemia and cognitive impairment in diabetes. *BMJ* 313(7060): 767-768.
- (78) Northam, E.A., Anderson, P.J., *et al.* (2001) Neuropsychological profiles of children with type 1 diabetes 6 years after disease onset. *Diabetes Care* 24(9): 1541-1546.

- (79) Kamal, A., Biessesl, G.J., *et al.* (2000) Learning and hippocampal synaptic plasticity in streptozotocin-diabetic rats: interaction of diabetes and aging. *Diabetol.* 43(4): 500-4506.
- (80) McEwen, B.S. (2000) The neurobiology of stress: from serendipity to clinical relevance. *Brain Res.* 886(1-2): 172-89.
- (81) Starkman, M.N., Gebarski, S.S., *et al.* (1992) Hippocampal formation volume, memory dysfunction and cortisol levels in patients with Cushing's syndrome. *Biol. Psychiatry* 32(9): 756-765.
- (82) Bruehl, H., Rueger, M., *et al.* (2007) Hypothalamic-pituitary-adrenal axis and dysregulation and memory impairment in type 2 diabetes. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 92(7): 2439-2445.
- (83) Zhu, G., Perry, G., Smith, M.A. (2005) Insulin signalling, diabetes and risk of Alzheimer disease. *J. Alzheimer Dis.* 7(1): 81-84.
- (84) Tschanz, J.T., Corcoran, C., *et al.* (2004) Dementia: the leading predictor of death in a defined elderly population: the Cache County study. *Neurology* 62(7): 1156-1162.
- (85) Stolk, R.P., Breteler, M.M., *et al.* (1997) Insulin and cognitive function in an elderly population. The Rotterdam Study. *Diabetes Care.* 20(5): 792-795.
- (86) Blass, J.P. (2001) Brain metabolism and brain disease: is metabolic deficiency the proximate cause of Alzheimer dementia? *Neursoci. Res.* 66 (5): 851-856.
- (87) Frölich, L., Blum-Degen, D., *et al.* (1998) Brain insulin and insulin receptors in aging and sporadic Alzheimer disease. *J. Neural. Transm.* 105(4-5): 423-438.
- (88) Craft, S. (2007) Insulin resistance and Alzheimer's disease pathogenesis: potential mechanisms and implications for treatment. *Curr. Alzheimer Res.* 4(2): 147-152.
- (89) Steen, E., Terry, B.M., *et al.* (2005) Impaired insulin and insulin-like growth factor expression and signalling mechanisms in Alzheimer's disease – is this type 3 diabetes? *J. Alzheimers Dis.* 7(1): 63-80.
- (90) Dhamoon, M.S., Noble, J.M., Craft, S. (2008) Intranasal insulin improves cognition and modulates beta-amyloid in early AD. *Neurology* 70(6): 440-448.
- (91) Young, S.A., Mainous, A.G., Carnemolla, M. (2006) Hyperinsulinemia and cognitive decline in a middles-aged cohort. *Diabetes Care* 29(12): 2688-2693.
- (92) Qiu, W.Q., Folstein, M.F. (2006) Insulin, insulin-degrading enzyme and amyloid-b peptide in Alzheimer disease: a review and hypothesis. *Neurobiol. Aging* 27(2): 190-198.
- (93) Leissring, M.A, Farris, W., *et al.* (2003) Enhanced proteolysis of beta-amyloid in APP transgenic mice prevents plaque formation, secondary pathology and premature death. *Neuron* 40(6): 1087-1093.

- (94) Jolival, C.G., Lee, C.A., *et al.* (2008) Defective insulin signaling pathway and increased glycogen synthase kinase-3 activity in the brain of diabetic mice: parallels with Alzheimer disease and correction by insulin. *J. Neurosci. Res.* 86(15): 3265-3274.
- (95) Xu, J., Yeon, J.E., *et al.* (2003) Ethanol impairs insulin-stimulated neuronal survival in the developing brain: role of PTEN phosphatase. *J. Biol. Chem.* 278(29): 26929-26937.
- (96) Denley, A., Wallace, J.C., *et al.* (2003) The insulin receptor isoform exon 11 – (IR A) in cancer and other diseases: a review. *Horm. Metab. Res.* 35(11-12): 778-785.
- (97) Frasca, F., Pandini, G., *et al.* (2008) The role of insulin receptors and IGF-1 in cancer and other diseases. *Arch. Physiol. Biochem.* 114(1): 23-37.
- (98) Acaro, A; Doepfner, K.T., *et al.* (2007) Novel role for insulin as an autocrine growth factor for malignant brain tumour cells. *Biochem. J.* 406(1): 57-66.