

DIABETE E SISTEMA NERVOSO CENTRALE: PARTNER IN CRIME? DIABETES AND THE CENTRAL NERVOUS SYSTEM: ARE THEY PARTNERS IN CRIME?

Meccanismi comuni tra diabete e declino cognitivo *Diabetes and cognitive impairment: interconnected mechanisms*

Vittoria Cataldo, Lucia Scisciola, Martina Franzese, Armando Puocci, Michelangela Barbieri

Dipartimento di Scienze Mediche e Chirurgiche Avanzate, Università della Campania, L. Vanvitelli

DOI: <https://doi.org/10.30682/ildia2204a>

ABSTRACT

The increased prevalence of diabetes (DM) constitutes a major public health problem, primarily due to its numerous comorbidity and complications. It is widely demonstrated that DM is a significant risk factor for the development of cognitive impairment. Metabolic diseases can influence cognitive functions through multiple interconnected mechanisms. Cerebral insulin resistance, oxidative stress, neuroinflammation, and neuroendocrine dysfunctions can further the development of neurodegeneration diseases. The identification of the molecular mechanisms involved represents the target for the founding of early potential markers and new therapeutic targets of neurodegenerative diseases.

KEYWORDS

Type 2 diabetes mellitus (T2DM), Alzheimer's Disease (AD), insulin-resistance, neuro-inflammation.

EPIDEMIOLOGIA

Il diabete mellito di tipo 2 (DMT2) ed il declino cognitivo sono condizioni fisiopatologiche ampiamente prevalenti tra la popolazione geriatrica, ed ancora oggi rappresen-

tano una crescente sfida sanitaria. Ci sono circa 463 milioni di persone affette da diabete nel mondo (9,3%), e si stima che saranno circa 578 milioni (10,2%) entro il 2030 e 700 milioni entro il 2045 (10,9%) (1). Al contempo, almeno 50 milioni di persone soffrono di demenza, mentre il 20% delle persone dopo i 65 anni è affetto da Mild Cognitive Impairment, che progredisce verso la demenza in un terzo dei casi entro 5 anni. L'Alzheimer è una malattia neurodegenerativa e rappresenta la causa più comune di demenza negli anziani; a causa della proporzione crescente di anziani, si prevede che entro il 2050 più di 140 milioni di persone in tutto il mondo soffriranno di demenza di Alzheimer (2). Tale forma di demenza ha un lento esordio caratterizzato nella maggior parte dei casi da perdita della memoria a breve termine ed un decorso progressivo caratterizzato da difficoltà di linguaggio, disorientamento, sbalzi d'umore, perdita di motivazione, incapacità di gestire la cura di sé e problemi comportamentali. Le caratteristiche neuropatologiche dell'AD sono rappresentate dall'accumulo cerebrale di placche senili extracellulari e fibrille composte da aggregati di peptidi β -amiloide, grovigli neurofibrillari intracellulari (NFT)

costituiti principalmente da proteina tau iperfosforilata, infiltrazione microgliale, neuroinfiammazione e significativa perdita neuronale. Recenti evidenze dimostrano come i pazienti diabetici abbiano un maggior rischio di sviluppare demenza di Alzheimer e/o demenza vascolare rispetto alla popolazione generale (3). Sebbene il diabete di tipo 2 sia principalmente una sindrome metabolica periferica e la demenza un disturbo neurologico entrambe le malattie condividono diversi fattori di rischio, di cui l'invecchiamento è sicuramente il più importante. Sulla base di questo dato epidemiologico sono state proposte diverse teorie in grado di spiegare il collegamento fisiopatologico tra le due malattie. Pertanto, lo scopo di questa rassegna è quello di riassumere le attuali conoscenze sui meccanismi molecolari che collegano il DMT2 con lo sviluppo di demenza, insieme a possibili strategie terapeutiche emergenti.

METABOLISMO DEL GLUCOSIO NEL CERVELLO

Al fine di soddisfare le richieste metaboliche dell'encefalo è necessario mantenere un costante apporto di glucosio, che rappresenta il principale substrato energetico (Fig. 1). Il glucosio è una molecola polare e idrofila, pertanto il suo passaggio attraverso la barriera ematoencefalica (BEE), avviene mediante trasportatori specifici, i trasportatori del glucosio (GLUT). Questi consentono il trasporto del glucosio nell'ambiente intracellulare (4).

I trasportatori del glucosio GLUT-1 e GLUT-3 sono ampiamente espressi a livello della barriera emato-encefalica, GLUT-1, GLUT-2, GLUT-3 e GLUT-4 sono presenti nella membrana delle cellule gliali, mentre GLUT-1, GLUT-3, GLUT-4 e GLUT-8 sono espressi nei neuroni (5).

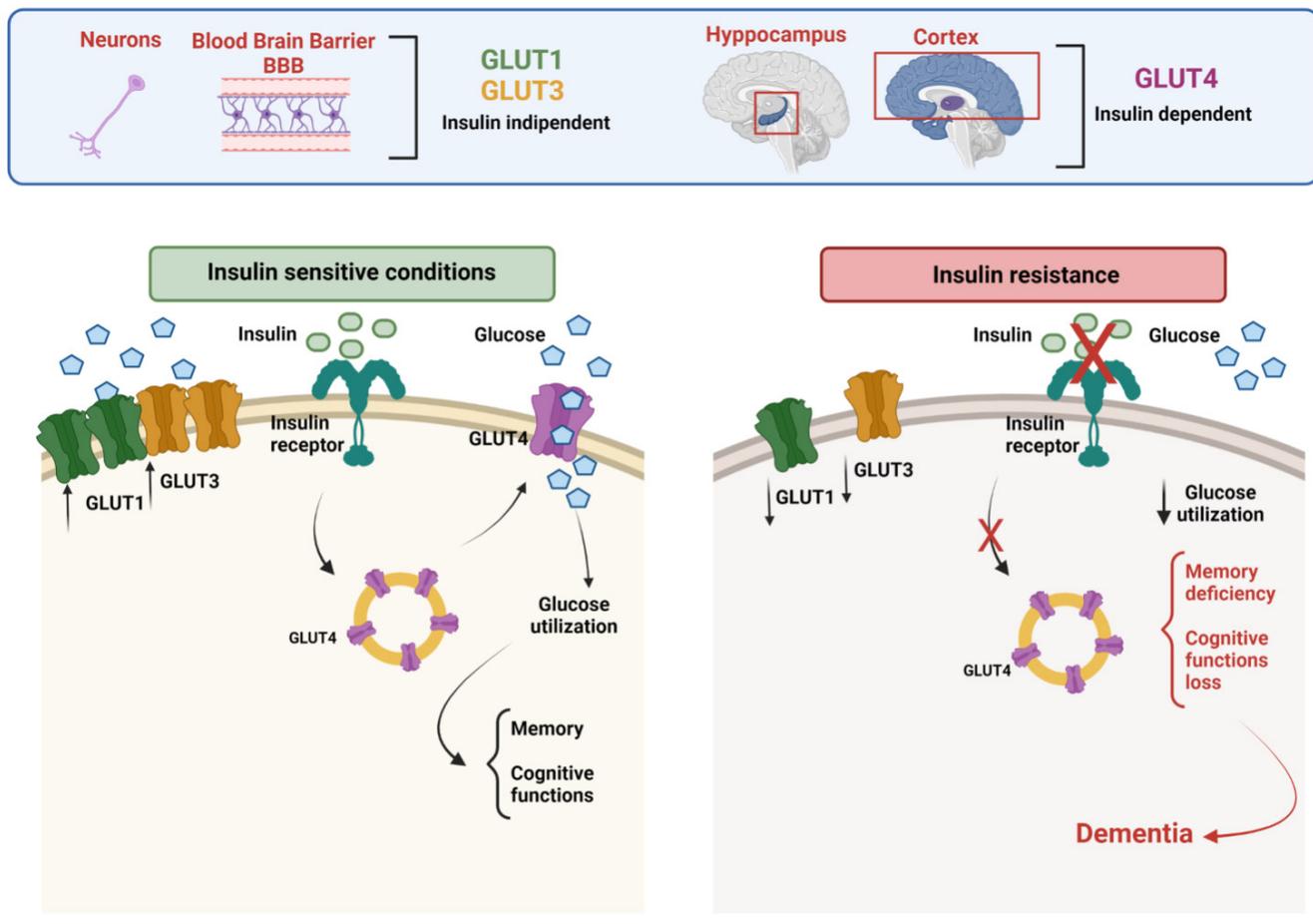
Il fatto che a livello cerebrale il trasporto attraverso la BBB e l'utilizzo del glucosio a livello neuronale avviene tramite trasportatori del glucosio insulino indipendenti, il GLUT1 ed il GLUT3, altamente espressi nelle cellule endoteliali della BBB, ha indotto inizialmente i ricercatori a pensare che l'insulina non avesse un'influenza significativa sul metabolismo del glucosio cerebrale. Oggi si sa che a livello celebrale sono espressi anche dei trasportatori insulino-dipendenti GLUT4 e GLUT8 localizzati nei corpi cellulari neuronali nella corteccia e nel cervelletto, ma principalmente nell'ippocampo e nell'amigdala, dove mantengono le funzioni cognitive. In particolare è stato dimostrato che l'insulina può regolare l'assorbimento

del glucosio da parte del GLUT 1 e del GLUT3 influenzando la loro espressione superficiale e che l'insulina stimola la traslocazione di GLUT4 alla membrana plasmatica dell'ippocampo aumentando l'assorbimento di glucosio in condizioni di aumentata attività neuronale e di richiesta energetica quale ad esempio durante i processi di apprendimento.

Tecniche di neuroimaging hanno evidenziato, nei pazienti affetti da demenza di Alzheimer, riduzioni regionali (rispetto ai controlli sani) del tasso metabolico del glucosio cerebrale (CMRglc), osservate utilizzando la tomografia a emissione di positroni con FDG-PET, confermando il ruolo chiave del metabolismo glucidico a livello del SNC (6).

Tuttavia, per garantire l'omeostasi del glucosio, è necessario che anche l'insulina attraversi la barriera ematoencefalica attraverso un trasportatore saturabile. In particolare l'insulina periferica può accedere al cervello attraverso la barriera ematoencefalica tramite un sistema di trasporto selettivo, anche se ci sono prove pur limitate che l'insulina sia sintetizzata in alcuni neuroni piramidali nell'ippocampo, nella corteccia prefrontale. L'insulina è riconosciuta oggi come un fattore neurotrofico e neuromodulatore implicata nei processi di proliferazione e differenziazione neuronale. Studi hanno evidenziato la presenza di recettori insulinici a livello del bulbo olfattorio, dell'ipotalamo, dell'ippocampo, del cervelletto, della corteccia cerebrale e dell'amigdala. I recettori dell'insulina (IR) sono espressi sia dai neuroni che dalle cellule della glia. La scoperta della presenza dei recettori insulinici a livello cerebrale ha fatto sì che l'encefalo fosse considerato un organo insulino-sensibile (7). Difatti, ad oggi è noto che alterazione delle vie di segnalazione attivate dall'insulina possono influenzare i processi di invecchiamento cerebrale, neurodegenerazione e plasticità neuronale. Pertanto, a seguito del legame dell'insulina ai suoi recettori, l'enzima fosfatidilinositolo-3-chinasi (PI3K) si unisce al substrato associato al recettore dell'insulina (IRS-1), provoca l'attivazione della proteina chinasi B (PKB); la via di segnalazione PI3K /Akt attiva mTOR 1 e GSK3 β coinvolte nei processi di crescita e differenziazione cellulare. L'attivazione della PI3K è coinvolta nel processo di plasticità sinaptica mediante la traslocazione del recettore del glutammato alla membrana plasmatica. L'attivazione di GSK3 β regola invece i processi di proliferazione e plasticità neurale, e la sua attivazione

Figura 1 ◆



induce l'iper-fosforilazione della proteina tau, considerata un fattore determinante della patogenesi dell'AD (8). GSK3 β inoltre sembra agire come un interruttore molecolare nel processo di apprendimento e memoria. Un evento viene fissato nella memoria attraverso processi chiamati potenziamento a lungo termine (LTP) che consistono in un rafforzamento persistente di una connessione sinaptica, e la depressione a lungo termine (LTD) che rappresenta invece un indebolimento a lungo termine di una connessione sinaptica. L'insulina è in grado di promuovere la plasticità sinaptica modulando il potenziamento a lungo termine (LTP) o la depressione a lungo termine (LTD) delle sinapsi ippocampali (9). L'insulina inoltre induce la fosforilazione inibitoria di GSK3 β , riducendo così la sua attività enzimatica. Anche la sintesi proteica mediata da mTORC1 è implicata nei processi di plasticità sinaptica e nella regolazione dell'autofagia, un importante meccanismo coinvolto nella degradazione delle protei-

ne mal ripiegate e organelli danneggiati ed implicato nell'insorgenza di malattie neurodegenerative (10). L'insulina, infine, è in grado di modulare la neurotrasmissione a livello delle sinapsi, diminuendo la quantità di recettori AMPA nella membrana post-sinaptica, aumentando l'espressione funzionale del recettore GABA sulle membrane post-sinaptiche e dendritiche dei neuroni del SNC, ed aumentando il rilascio di noradrenalina e dopamina (11). Pertanto, è evidente come tali vie di segnalazione siano implicate non semplicemente nel bilancio energetico e nella regolazione metabolica dell'organismo, ma anche nei processi di neuromodulazione. Tale coinvolgimento del segnale insulinico a livello cerebrale nel processo di memorizzazione e apprendimento è stato confermato su cervelli umani post-mortem di pazienti affetti da AD. A livello del nucleo arcuato dell'ipotalamo, infine, il segnale indotto dall'insulina è propagato attraverso il si-

stema nervoso autonomo per coordinare la produzione epatica di glucosio nel fegato e la termogenesi del tessuto adiposo sia bianco (WAT) che bruno (BAT) attraverso l'inibizione del rilascio di acetilcolina dalle afferenze vagali a livello epatico e tramite il rilascio di noradrenalina sulla superficie cellulare degli adipociti.

INSULINO-RESISTENZA: MODULATORE CHIAVE TRA DIABETE MELLITO E DEMENZA DI ALZHEIMER

La disregolazione dell'omeostasi del glucosio aumenta il rischio di demenza nei pazienti diabetici e non diabetici, ed è associata a riduzione del volume dell'ippocampo ed a declino cognitivo. Numerosi studi clinici hanno rilevato performance cognitive peggiori e una maggiore incidenza di demenza nei soggetti con DMT2. Numerosi dati epidemiologici dimostrano che il grado di insulino-resistenza (IR) si associa ad un declino delle funzioni cognitive. I dati dello studio INCHIANTI hanno dimostrato che un elevato grado di IR era associato al decadimento cognitivo. Sulla base di questo dato epidemiologico sono state proposte diverse teorie in grado di spiegare il collegamento fisiopatologico tra le due malattie (12).

IR è un'alterazione chiave della segnalazione di questo ormone e rappresenta la pietra miliare del T2DM, promuovendo uno stato cronico di iperinsulinemia e iperglicemia. Ciò determina una ridotta capacità delle cellule di rispondere all'insulina e compromissione degli effetti metabolici non solo a livello periferico ma anche centrale (Fig. 1).

La down-regulation della via di segnalazione dell'insulina promuove la formazione di prodotti finali della glicazione avanzata e ROS che causano neurotossicità e danni cerebrali.

A tal proposito, nel cervello umano post-mortem è stato dimostrato che il progredire del deterioramento cognitivo si associava alla progressiva riduzione dell'espressione dei livelli di insulina, del suo recettore e dell'affinità con il recettore stesso a livello del lobo temporale e che i livelli di insulina e IGF-1, così come il fattore di crescita neuronale, sono significativamente ridotti nel liquido cerebrospinale nel fasi iniziali del deterioramento cognitivo nella malattia di Alzheimer.

Nonostante l'insulina eserciti un ruolo neurotrofico a concentrazioni moderate, livelli più alti di questo ormone possono associarsi a formazione di specie reattive

dell'ossigeno (ROS), aumento della deposizione di amiloide- β ($A\beta$), iperfosforilazione della proteina tau, ed accumulo di NFT nel cervello. Nel complesso, queste condizioni possono contribuire alla patogenesi e allo sviluppo dell'AD (13). Entrando più nello specifico nei meccanismi patogenetici specifici della malattia di Alzheimer e comuni con il diabete è stato dimostrato che l'insulina regola il metabolismo dell' $A\beta$ e della proteina tau, e che l'IR lo può portare all'iperfosforilazione della tau e alla sovrapproduzione di $A\beta$ che promuovono la formazione di oligomeri tossici di depositi di placche amiloidi e di grovigli neurofibrillari nel cervello.

In modo analogo l'IR si associa ai depositi di amiloide nelle isole pancreatiche denominati amilina o IAPP polipeptide amiloide delle isole.

Il legame tra l'IR e la cascata amiloidea è spiegabile con una serie di potenziali interazioni tra $A\beta$ e insulina, innanzitutto l'insulina e $A\beta$ sono entrambi substrati per l'enzima di degradazione dell'insulina (IDE) e inducono attività IDE. L'insulina può promuovere la degradazione dell' $A\beta$ e quindi inibire la sua deposizione attraverso l'induzione dell'attività IDE, ma l'iperinsulinemia può portare a una ridotta degradazione dell' $A\beta$ attraverso la competizione per IDE. Tra le ipotesi suggerite, vi sono inoltre dati in aumento a sostegno di un coinvolgimento precoce delle alterazioni mediate da $A\beta$ nell'ipotalamo che portano alla disregolazione metabolica periferica. È stato dimostrato che i livelli plasmatici di Ab40/42 sono aumentati nei pazienti con iperglicemia. Ciò può verificarsi anche prima della comparsa dei sintomi associati al deterioramento cognitivo. In particolare è stato dimostrato che l' $A\beta$ cerebrale attraversa la BEE e influenza i tessuti periferici, portando all'insulino-resistenza periferica attivando Janus Kinase 2 (JAK2)/STAT3/Suppressor of Cytokine Signaling-1 (SOCS-1) a livello degli epatociti.

IL RUOLO DELLO STRESS OSSIDATIVO E DELLA NEUROINFAMMAZIONE NELLO SVILUPPO DELLE PATOLOGIE NEURODEGENERATIVE

Strettamente correlati alla ridotta funzione insulinica sono la disfunzione mitocondriale e lo stress ossidativo entrambi implicati nella patogenesi sia dell'AD sia del diabete di tipo 2.

È facile comprendere come il cervello sia particolarmente vulnerabile al danno ossidativo e alla disfunzione mito-

condriale a causa dell'elevato metabolismo neuronale, della loro dipendenza dai mitocondri per ottenere energia e delle loro basse difese antiossidanti. L'infiammazione, lo stress ossidativo e la disfunzione mitocondriale, sono tutti fattori in grado di esacerbare l'insulino-resistenza oltre che contribuire allo sviluppo di patologia neurodegenerativa (14). Nel cervello di pazienti con demenza di Alzheimer è stata riscontrata una diminuzione dell'attività del piruvato deidrogenasi e dell' α -chetoglutarato deidrogenasi, enzimi coinvolti nel ciclo di Krebs, che possono portare a disfunzione mitocondriale, riduzione del metabolismo del glucosio e stress ossidativo neuronale con conseguente alterazioni dell'omeostasi del calcio e al rilascio di fattori proapoptotici (15). È stato anche osservato che, oltre all'invecchiamento, il processo infiammatorio ha un ruolo cruciale nella neurodegenerazione e quindi nell'insorgenza delle patologie correlate. Un ruolo di primaria importanza è assunto dall'inflammasoma NLRP3. L'inflammasoma è un complesso multiproteico la cui attivazione genera la produzione di citochine proinfiammatorie come IL-1 β e IL-18 che favoriscono l'insorgenza di un'infiammazione cronica e, conseguentemente, lo sviluppo di malattie neurodegenerative influenzando la deposizione delle proteine A β e tau. Recenti studi condotti in topi con delezione del gene NLRP3 hanno mostrato un effetto protettivo nello sviluppo dell'insulino-resistenza indotta da A β (16).

CONCLUSIONI

L'aumento della prevalenza del diabete (DM) rappresenta un importante problema di salute pubblica soprattutto per le numerose comorbidità e complicanze correlate. Ad oggi è ampiamente dimostrato che il DM è un importante fattore di rischio per lo sviluppo di disturbi cognitivi. L'insulino-resistenza sembra giocare un ruolo chiave insieme alla neuroinfiammazione, allo stress ossidativo ed alla disfunzione mitocondriale nello sviluppo delle patologie neurodegenerative. L'identificazione dei meccanismi molecolari coinvolti rappresenta il punto di partenza per l'individuazione di markers precoci di malattia e di nuovi potenziali target terapeutici.

BIBLIOGRAFIA

1. Khan MAB, Hashim MJ, King JK, Govender RD, Mustafa H, Al Kaabi J. Epidemiology of Type 2 Diabetes

- Global Burden of Disease and Forecasted Trends. *J Epidemiol Glob Health* 10(1): 107-11, 2020. doi: 10.2991/jegh.k.191028.001.

2. Stanciu GD, Bild V, Ababei DC, Rusu RN, Cobzaru A, Paduraru L, Bulea D. Link Between Diabetes and Alzheimer's Disease due to the Shared Amyloid Aggregation and Deposition Involving both Neurodegenerative Changes and Neurovascular Damages. *J Clin Med* 9(6): 1713, 2020. doi: 10.3390/jcm9061713.
3. Abubakar MB, Sanusi KO, Ugusman A, Mohamed W, Kamal H, Ibrahim NH, Khoo CS and Kumar J (2022) Alzheimer's Disease: An Update and Insights Into Pathophysiology. *Front. Aging Neurosci* 14: 742408, 2022. doi: 10.3389/fnagi.2022.742408.
4. Kyrtata N, Emsley HCA, Sparasci O, Parkes LM and Dickie BR. A Systematic Review of Glucose Transport Alterations in Alzheimer's Disease. *Front Neurosci* 15: 626636, 2021. doi: 10.3389/fnins.2021.626636.
5. Garcia-Serrano AM, Duarte JMN. Brain Metabolism Alterations in Type 2 Diabetes: What Did We Learn From Diet-Induced Diabetes Models? *Front Neurosci* 14: 229, 2020. doi: 10.3389/fnins.2020.00229.
6. Zilberter Y, Zilberter M. The vicious circle of hypometabolism in neurodegenerative diseases: Ways and mechanisms of metabolic correction. *J Neurosci Res* 95 (11): 2217-35, 2017. doi: 10.1002/jnr.24064.
7. Arnold SE, Arvanitakis Z, Macauley-Rambach SL, Koenig AM, Wang HY, Ahima RS, Craft S, Gandy S, Buettner C, Stoekel LE, Holtzman DM, Nathan DM. Brain insulin resistance in type 2 diabetes and Alzheimer disease: concepts and conundrums. *Nat Rev Neurol* 14(3): 168-81, 2018. doi: 10.1038/nrneurol.2017.185.
8. Scherer T, Sakamoto K, Buettner C. Brain insulin signalling in metabolic homeostasis and disease. *Nat Rev Endocrinol* 17(8): 468-83, 2021. doi: 10.1038/s41574-021-00498-x.
9. Jaworski T, Banach-Kasper E, Gralec K. GSK-3 β at the Intersection of Neuronal Plasticity and Neurodegeneration. *Neural Plast* 2019: 4209475, 2019. doi: 10.1155/2019/4209475.
10. Mueed Z, Tandon P, Maurya SK, Deval R, Kamal MA and Poddar NK. Tau and mTOR: The Hotspots for Multifarious Diseases in Alzheimer's Development. *Front Neurosci* 12: 1017, 2019. doi: 10.3389/fnins.2018.01017.

11. Gralle M. The neuronal insulin receptor in its environment. *J Neurochem* 140(3): 359-67, 2017. doi: 10.1111/jnc.13909.
12. Geroldi C, Frisoni GB, Paolisso G, Bandinelli S, Lamponi M, Abbatecola AM, Zanetti O, Guralnik JM, Ferrucci L. Insulin resistance in cognitive impairment: the INCHIANTI study. *Arch Neurol* 62(7): 1067-72, 2005. doi: 10.1001/archneur.62.7.1067.
13. Mullins RJ, Diehl TC, Chia CW and Kapogiannis D. Insulin Resistance as a Link between Amyloid-Beta and Tau Pathologies in Alzheimer's Disease. *Front. Aging Neurosci* 9: 118, 2017. doi: 10.3389/fnagi.2017.00118.
14. Yin F, Sancheti H, Patil I, Cadenas E. Energy metabolism and inflammation in brain aging and Alzheimer's disease. *Free Radic Biol Med* 100: 108-22, 2016. doi: 10.1016/j.freeradbiomed.2016.04.200.
15. Potenza MA, Sgarra L, Desantis V, Nacci C, Montagnani M. Diabetes and Alzheimer's Disease: Might Mitochondrial Dysfunction Help Deciphering the Common Path? *Antioxidants* 10: 1257, 2021. [https:// doi.org/10.3390/antiox10081257](https://doi.org/10.3390/antiox10081257).
16. Bai H, Zhang Q. Activation of NLRP3 Inflammasome and Onset of Alzheimer's Disease. *Front. Immunol* 12: 701282, 2021. doi: 10.3389/fimmu.2021.701282.