

## Neurotransmisión por GABA y Glutamato en enfermedades metabólicas

Neurotransmission by GABA and Glutamate in metabolic diseases

Susana Janet Sánchez López<sup>1</sup>, Jesús Flores Trejo<sup>1</sup>, Marlene Natalia Jiménez Zárate<sup>1</sup>, Karla Susana Vera Delgado<sup>2</sup>, Sergio Márquez Gamiño<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Departamento de Medicina y Nutrición, División de Ciencias de la Salud, <sup>2</sup>Departamento de Ciencias Aplicadas al Trabajo Campus León sj.sanchezlopez@ugto.mx<sup>1</sup>, j.florestrejo@ugto.mx<sup>1</sup>, mn.jimenezzarate@ugto.mx<sup>1</sup>, ksvera@ugto.mx<sup>2</sup>, smgamino@ugto.mx<sup>2</sup>

### Resumen

El cerebro adulto contiene  $10^{11}$  neuronas y en promedio 10000 células no neuronales por cada una. Las moléculas que permiten el funcionamiento de este importante número de elementos celulares son la glucosa (GLU) y el oxígeno ( $O_2$ ). El sistema nervioso (SN) carece de almacenes energéticos, entre sus componentes, las neuronas no están capacitadas para guardar glucosa, por lo que requieren continuamente del flujo sanguíneo para recibirla. La glucosa influye el funcionamiento cerebral, por ejemplo, su producción de trifosfato de adenosina (ATP), glutamato (GLT) y ácido gamma-aminobutírico (GABA) (Hossain et al., 2020). Esta revisión tiene como propósito explorar la participación de GABA y Glutamato en la disfunción cognitiva observada en condiciones metabólicas que implican a la glucosa, como la Diabetes Mellitus (DM).

**Palabras clave:** Diabetes mellitus (DM), Gamma-aminobutírico (GABA), Glutamato (GLT), deterioro cognitivo (DC).

### Glucosa y neurotransmisión.

La glucosa se absorbe a través de las microvellosidades intestinales, pasa a la circulación para distribuirse a todas las células del cuerpo. El cerebro humano en estado funcional basal consume 20 a 25% de la glucosa que se ingiere, ~5,6 mg de glucosa por 100g de tejido cerebral humano por minuto. El 75% se emplea en señalización intra y extracelular, el 25% restante en el mantenimiento de las células nerviosas (Hossain et al., 2020).

La GLU atraviesa la barrera hematoencefálica por difusión facilitada mediada a través de proteínas que la transportan (GLUT), de manera similar ocurre para pasar al interior de las neuronas. Esta familia de transportadores está conformada por 14 variantes o isoformas, con 12 dominios de transmembrana, es decir, segmentos de proteínas que cruzan la membrana celular de lado a lado; el residuo amino y el carboxilo terminal se ubican en la cara citoplasmática (Lizák et al., 2019). En la Figura 1 se esquematiza el proceso de transporte de glucosa a través de la barrera hematoencefálica y en los elementos celulares del cerebro.

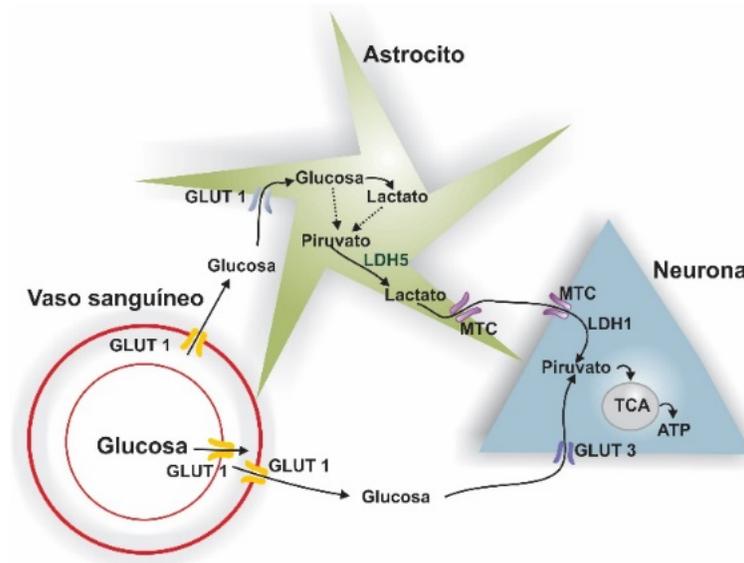


Figura 1. Ingreso de la glucosa a través de la barrera hematoencefálica y a los elementos celulares del sistema nervioso central. Participan al menos dos isoformas de GLUTs. Los astrocitos intervienen en la conversión de la glucosa a lactato, el cual sale a través del transportador de monosacáridos e ingresa a las neuronas facilitando la obtención de energía. LDH-5 y LDH-1: lactato de deshidrogenasas 5 y 1, MTC: transportadores de monosacáridos, TCA: ciclo del ácido tricarboxílico, ATP: trifosfato de adenosina.

Después de la glucólisis, las dos moléculas de piruvato resultantes ingresan al ciclo de ácido tricarboxílico (TCA). En el tercer paso del proceso, se sintetiza alfa cetoglutarato, molécula necesaria para la síntesis de GLT y GABA. El primero es el principal neurotransmisor excitador del sistema nervioso central; el segundo junto con la glicina son responsables de la neurotransmisión inhibitoria (Kapogiannis et al. 2011). En la Figura 2 se detalla el proceso.

El cerebro participa en múltiples funciones del organismo, es el principal centro de integración y se encarga de la regulación homeostática de la glucosa, cuyas alteraciones se han asociado a deterioro de funciones cerebrales, como ocurre en la diabetes mellitus (DM). GLT y GABA son importantes para la formación de memoria a largo plazo, como se ha demostrado en la región hipocámpal (Suzuki et al., 2011b).

### Síntesis de Glutamato.

El glutamato es el neurotransmisor más abundante en el SN, es sustrato para la síntesis de GABA y precursor para metabolitos intermedios del TCA, participa en el balance osmótico, homeostasis del amonio, se incorpora en péptidos, ácidos grasos, lípidos y proteínas. Además, el glutamato cruza la barrera hematoencefálica o se sintetiza a partir de la glutamina, generando un ciclo abierto, en el cual interviene la fosfatasa dependiente de la glutamina. La liberación de glutamato en la terminal presináptica puede ocurrir con o sin vesículas, esta última modalidad de secreción se debe a alteraciones en los gradientes de concentración de sodio, potasio e hidrogeniones a través de la membrana celular, que pueden ocurrir por ejemplo durante isquemia (Saul'skay, & Mikhailova 2005).

La respuesta posináptica a glutamato tiene dos componentes, uno rápido y otro lento. El primero a través de activación de receptores que permiten el paso de iones (ionotrópicos); el segundo por activación de receptores acoplados a proteínas G (metabotrópicos) (Reiner & Levitz, 2018).

Hay tres subtipos de receptores a glutamato, clasificados por el ligando que los activa, los alfa-amino-3-hidroxi-5-metil-4-isoxasola ácido propiónico (AMPA), los activados por kainato (KARs), y los N-metil D-aspartato (NMDARs), todos ionotrópicos. En el caso de los receptores metabotrópicos, ocho en total, su efecto ocurre a través de segundos mensajeros intracelulares. En la tabla 1 se resumen las características principales de la neurotransmisión glutamatérgica.

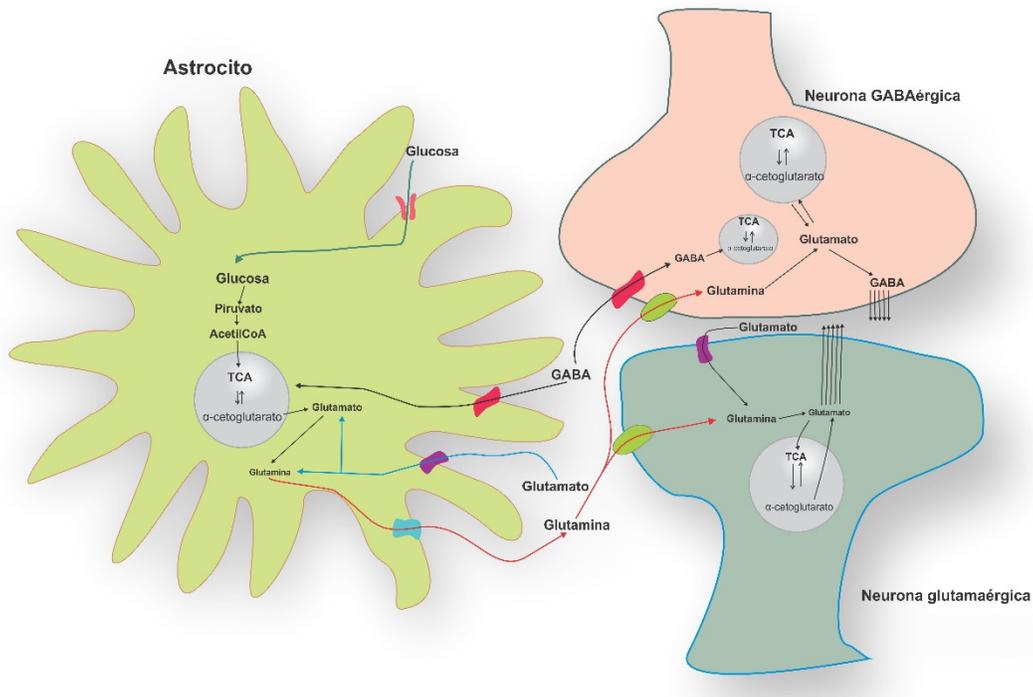


Figura 2. Síntesis de glutamato y GABA en el Sistema Nervioso Central. Se observa la estrecha relación entre el ciclo del ácido tricarboxílico, GLT y GABA. La célula astrocitaria sintetiza glutamato a partir del  $\alpha$ -cetoglutarato por acción de la glutamato deshidrogenasa. Posteriormente la sintetasa de glutamina produce glutamina<sub>2</sub> que sale al espacio extracelular y es transportada al interior de las neuronas GABAérgicas o Glutamatergicas<sub>2</sub> para la síntesis de los neurotransmisores. En color rosa y morado se representan los recapturadores de GABA y glutamato, respectivamente, en verde el transportador de glutamina. Las enzimas que participan en cada segmento del proceso son: piruvato de deshidrogenasa que sintetiza acetil Coenzima A, así como la aspartato-aminotransferasa y la glutamato-deshidrogenasa en el caso del glutamato. Las neuronas GABAérgicas sintetizan GABA a partir de glutamato con la enzima GAD.

### Síntesis de GABA.

El GABA se encuentra en altas concentraciones en el SNC, es un neurotransmisor inhibitorio en el cerebro maduro, mientras que durante el desarrollo tiene un efecto trófico y contribuye al crecimiento neuronal. Este neurotransmisor es sintetizado por la enzima glutamato descarboxilasa, la cual convierte al glutamato en GABA (Smart & Stephenson 2019).

**Tabla 1. Receptores GLT**

	Isoformas o variantes	Iones	Ubicación	Función
<b>Ionotrópicos</b>				
<b>AMPA</b>	GluA 1-4	Na <sup>+</sup> , K <sup>+</sup> y algunos a Ca <sup>++</sup>	Todas la neuronas y células gliales	Median la transmisión sináptica rápida, modelan la morfología de la espina dendrítica, la intensidad de la sinapsis y, por consiguiente, la plasticidad sináptica (Sears & Hewett, 2021).
	<b>Kainato</b>	GluK 1-5	Na <sup>+</sup> , K <sup>+</sup> y algunos a Ca <sup>++</sup>	GluK 1, 2, 5 cerebelo GluK 2,3,4 y 5 hipocampo Localización prominente pre y posinápticamente
Gluδ1		No responde a la unión del glutamato, su activación requiere de la formación de complejos de adhesión transinápticos con cerebelinas y neuroexinas	Células ciliadas internas del oído	Percepción de altas frecuencias.
<b>NMDA</b>	Gluδ2		Cerebelo	Coordinación en el aprendizaje motor.
	GluN 1			Integración de la actividad sináptica, participa en la plasticidad sináptica Hebbiana y homeostática
	GluN 2A-D GluN 3A, B	Na <sup>+</sup> , K <sup>+</sup> y Ca <sup>++</sup>	En todo el cerebro	
<b>Metabotrópicos</b>		Segundo mensajero activado		
	Grupo I mGluR 1 y 5 Proteína Gq/11	IP3 y DAG	Neurona posináptica	mGluR 1 presente en hipocampo y cerebelo mGluR 5 se expresa en hipocampo, amígdala, núcleo accumbens, septum lateral. Participa en la potenciación a largo plazo, correlato molecular de la memoria mediante el crecimiento de las espinas dendríticas y reclutamiento de los receptores AMPA (Vidyasagar Naik et al. 2020).
	Grupo II mGluR 2 y 3 Proteína Gi/o	Inhibición del adenilato ciclasa	Distribución extensa en el cerebro, incluye sistema límbico, sensorial, corteza stratum dorsal y ventral, amígdala y tálamo	Inhibición de la liberación de glutamato por los astrocitos (Vidyasagar Naik et al. 2020).
	Grupo III mGluR 4 y mGluR 6-8 Proteína Gi/o	Inhibición del adenilato ciclasa	Neurona presináptica	Inhiben la liberación de glutamato, la actividad de NMDA y previene la neurotoxicidad (Vidyasagar Naik et al. 2020).

Los receptores GABA<sub>A</sub> son de tipo ionotrópico (canal de cloro), se conocen 19 variantes. Los GABA<sub>B</sub> son metabotrópicos con múltiples isoformas que se acoplan a proteínas G. Todos hiperpolarizan la membrana celular, aunque por diferentes mecanismos. La recaptura del neurotransmisor es mediada por cotransportadores de sodio, con cuatro isoformas. El GABA recapturado puede ser nuevamente introducido a las vesículas o de forma alternativa, metabolizado en las neuronas y astrocitos para ser introducido al ciclo del TCA como un sustrato alternativo para la obtención de energía.

**Tabla 2. Receptores a GABA**

	Isoformas o variantes	Iones	Localización	Función
<b>Ionotrópicos</b>				
<b>GABA<sub>A</sub>R</b> Existen 19 isoformas	α 1-6	Cl-	Amígdala, hipocampo, corteza cerebral.	En general los receptores GABA <sub>A</sub> producen la hiperpolarización de la célula, permiten entrada de K <sup>+</sup> . (Sears & Hewett, 2021)
	β 1-3			
	γ 1-3			
	ρ 1-3			
	δ			
	ε			
	π			
	θ			
	GABA <sub>c</sub> R			
<b>Metabotrópicos</b>				
<b>GABA<sub>B</sub>R</b>	GABA <sub>B</sub> 1 GABA <sub>B</sub> 1a GABA <sub>B</sub> 1b	Acoplados a proteínas G	Tallos y espinas dendríticas. Neurona pre y post sináptica. Corteza cerebral, núcleos talámicos, cerebelo, núcleo amigdalino, hipotálamo, hipocampo	Inhibición de adenilato ciclasa, bloqueo de canales de Ca <sup>+</sup> dependientes de voltaje presinápticos y activación de canales de K <sup>+</sup> rectificadores internos postsinápticos, todo esto contribuye a una inhibición sináptica gradual y prolongada. (Bettler et al., 2004)
	GABA <sub>B</sub> 2			

### Los transportadores a solutos (SLC) y la neurotransmisión por GLT y GABA

Los recapturadores de GLT y GABA pertenecen a la superfamilia de proteínas de membrana SLC con 439 miembros clasificados en 65 familias. Estos elementos proteicos median el intercambio de sustancias, nutrientes, moléculas de señalización y fármacos a través de las membranas biológicas (Hu, Tao, Cao & Chen 2020).

Los transportadores de aminoácidos excitatorios (EAAT) son importantes para terminar la acción de neurotransmisión, evitar la neurotoxicidad y la muerte neuronal. Los EAAT pertenecen a la familia SL1 y dependen del Na<sup>+</sup> para el movimiento del soluto, cuentan con cinco isoformas de la 1 a la 5. En el humano se expresa la variante 2 en astrocitos y la 3 al parecer es específica de las neuronas. En la Tabla 3 se resumen las características de los EAAT (Andersen et al., 2021).

**Tabla 3. Transportadores para aminoácidos excitatorios**

Isoforma	Tipo de célula o segmento celular	Distribución en el cerebro	Actividad biológica
EAAT1	Astrocitos	Cerebelo, corteza y médula espinal	Transporte de glutamato
EAAT2	Astrocitos y terminales axónicas	Cerebro completo y medula espinal	Transporte de glutamato
EAAT3	Neuronas, espinas dendríticas	Hipocampo, striatum y cerebelo	Transporte de glutamato y cisteína
EAAT4	Neuronas espinas dendríticas	Cerebelo	Transporte de glutamato y canal de cloro activado por el neurotransmisor
EAAT5	Neuronas presinápticas	Retina	Canal de cloro asociado al transporte del neurotransmisor (Arriza, Eliasof, Kavanaugh & Amara1997).

Por otro lado, los transportadores a GABA (GAT) son dependientes de  $\text{Na}^+$  y  $\text{Cl}^-$ , los conforman 600 aminoácidos, 12 dominios de transmembrana, las terminales amino y carboxilo citoplasmáticas con 4 isoformas (GAT 1-4). Con excepción del GAT3 que se expresa en astrocitos, todas las demás variantes del transportador están presentes en neuronas (Liu, Feng, Wang, Xia, & Zheng 2022).

### Diabetes mellitus y alteraciones cognitivas.

La Federación Internacional de Diabetes señala en su Atlas de 2021 que el 10.5% de la población mundial entre 20 y 79 años vive con diabetes. En México el 16.9% de la población presentan la condición (International Diabetes Federation 2021). Entre las complicaciones a largo plazo se encuentra la encefalopatía diabética (ED), la cual se asocia con el incremento en la prevalencia de demencia observada en las personas con DM. Por ejemplo, en individuos con prediabetes o estado relacionado a la intolerancia a los hidratos de carbono, se encontraron alteraciones en el metabolismo cerebral y efectos deletéreos en las funciones ejecutivas que fueron más preponderantes en las mujeres (Sundermann, 2021). Otros hallazgos en el SN de los individuos con DM son la atrofia hipocampal y amigdalina (den Heijer, 2003).

La prediabetes o hiperglucemia intermedia, es un estado de alto riesgo para la progresión a diabetes. Se define por glucemias en ayuno más altas de lo normal, pero más bajas que los umbrales de diabetes. Se considera prediabetes cuando los niveles de glucosa en ayuno están entre 100 y 125 mg/dl. Glucemia en ayuno de 126 mg/dl o más es indicio de diabetes, el valor normal oscila entre 70 y 99 mg/dl (EISayed et al., 2023). Las personas con prediabetes, en comparación con población normoglucémica, también tienen un mayor riesgo de deterioro cognitivo (Casagrande et al., 2021). Las alteraciones cognitivas en la diabetes afectan la memoria, la atención, el procesamiento de la información y el funcionamiento ejecutivo (Fan et al., 2019). Los cambios mencionados se asocian con desaceleración mental y motora, la cual se correlaciona con la duración de la diabetes y el control glucémico (Buyschaert et al., 2014).

Entre los mecanismos que subyacen a la ED se proponen resistencia a la insulina, estrés oxidativo, disfunción mitocondrial, inflamación y acumulación de beta amiloide. Por otro lado, en personas con diabetes mellitus tipo 1 (DMT1), se ha reportado elevación en los niveles de glutamato, correlacionada con la hemoglobina

glucosilada y de forma inversa a la edad del diagnóstico (Wiegers, 2019), por lo que se suponen relacionados al control metabólico y no al tiempo de vivir con la condición.

### Alteraciones de glutamato y GABA en la DM

Las alteraciones observadas en las vías GLTérgicas y GABAérgicas se han estudiado en humanos y modelos animales con DM, por ejemplo, en ratas con dietas altas en grasa se encontró que la cinética de la recaptura de glutamato es más rápida en comparación con los controles. En el mismo estudio, al analizar la expresión de los recapturadores del neurotransmisor GLT1 y el transportador GLT- aspartato (GLAST) están aumentados. Esos cambios ocurrieron a la par de alteraciones en la inducción de depresión de largo plazo (LTD) mediada por receptores NMDA (Valladolid-Acebes, 2012). Por otro lado, Velde y colaboradores (2017) empleando el modelo de ratón con DMT2, estudiaron en mitocondrias aisladas de cerebro, mediante cromatografía de gases y espectrometría de masas, el metabolismo cerebral del glutamato y glutamina para la oxidación mitocondrial y consumo de oxígeno, encontraron que el marcaje  $^{13}\text{C}$  para glutamato, glutamina, GABA, citrato y aspartato se encuentra disminuido en el hipocampo. Un resumen de los hallazgos en el SN debidos a la DM se presenta en la Figura 3.

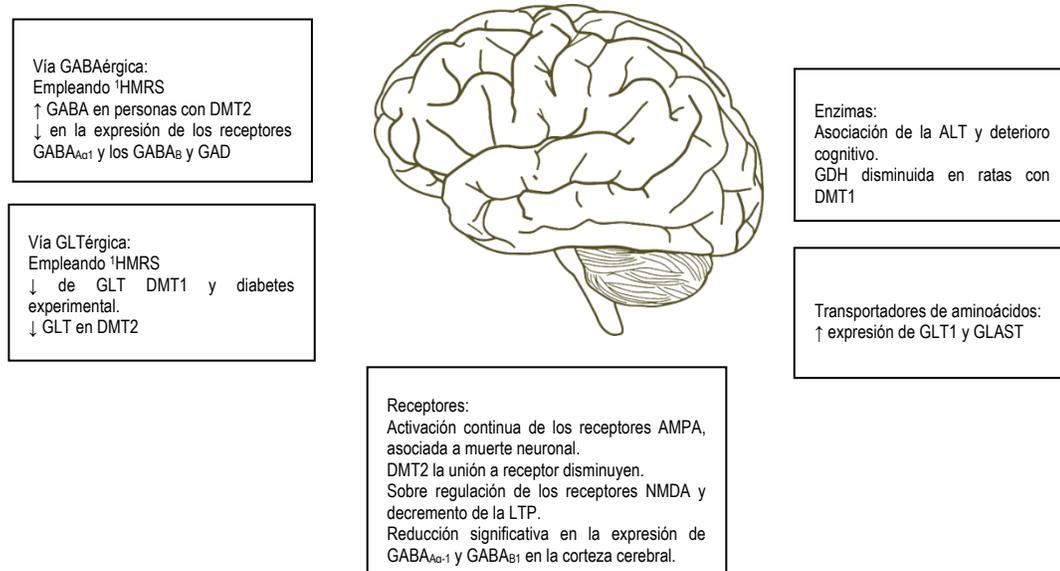


Figura 3. Principales mecanismos de deterioro cognitivo por DM asociados a GABA y GLT. Los cambios se reportan en modelos de síndrome metabólico, alteración en el metabolismo de los hidratos de carbono y la diabetes; los mecanismos involucran, enzimas, transportadores, receptores y vías de síntesis.

Por otro lado, personas con diabetes mellitus tipo 2 que presentan hiperglucemias y enfermedad de Alzheimer (EA) desarrollan alteraciones de memoria, lo que sugiere que hiperglucemias elevadas se relacionan con cambios en el procesamiento y almacenamiento de información, al parecer mediante la inhibición de la acción del factor neurotrófico derivado del cerebro o BDNF por retroalimentación negativa (Nicolakakis & Hamel, 2011). Se ha demostrado que la elevación en la concentración de GLU de 3 a 7 mM, provoca la fosforilación de la proteína cinasa B (AKT), proteína de señalización de insulina, que en concentraciones por arriba de 20 mM se inhiben, en una relación no lineal (Majewski et al., 2004).

Se ha demostrado que personas con diabetes mellitus tipo 1 y 2 presentan alteraciones en los niveles de GABA y glutamato a nivel cerebral, interpretándose como un marcador de baja función cognitiva. En pacientes con DM1 se han manifestado niveles elevados de glutamato y se asocian a un deterioro cerebral funcional y estructural. (van Bussel et al., 2016). En cuanto al neurotransmisor GABA en la DM2 se ha evidenciado que existe también aumento en los niveles de GABA y se relaciona estrechamente con un menor rendimiento cognitivo (Wiegers et al., 2019). Las alteraciones en las isoformas de los receptores de cada neurotransmisor también se ven afectadas y se presentan en la Figura 3.

### Astroцитos, diabetes y alteraciones cognitivas.

Los astrocitos también pueden regular el entorno externo de las neuronas mediante la eliminación de los iones de potasio inhibidores y el reciclaje de las sustancias neurotransmisoras para una plasticidad sináptica adecuada, los astrocitos no solo cumplen roles de soporte, tienen además un rol central en la consolidación de la memoria a largo plazo, son encargados de metabolizar el principal neurotransmisor excitatorio del SNC, el glutamato (Akinobu Suzuki, 2011), a través del transportador GLT-1 o a nivel astrocítico, en estas células se transforma el GLT a glutamina iniciando un ciclo entre neuronas y las células giales.

El ciclo GLT-glutamina enlaza al neurotransmisor con el ciclo de Krebs (TCA), por medio de secuencias anapleróticas o series de reacciones enzimáticas o vías de reposición de las reservas de intermediarios metabólicos en el TCA y catapleróticas (proceso inverso a la anaplerosis), que permite la conversión de glutamato a otros metabolitos energéticos o viceversa dependiendo de las demandas metabólicas de las células nerviosas (Andersen et al., 2021).

Otra hipótesis, propone un sistema integrado relacionado al lactato y la consolidación de la memoria, el cual es encargado de transportar glutamato,  $3\text{Na}^+$  y  $1\text{H}^+$  al interior y exportar  $\text{K}^+$  al exterior del mismo astrocito (Andersen et al., 2021). Aunado al lactato formado en el sistema antes mencionado, se emplean transportadores astrocíticos como MCT1, MCT4 que acarrearán el monocarbohidrato al interior de las neuronas del hipocampo como mecanismo para consolidar la potenciación a largo plazo, correlato molecular de la memoria (Akinobu Suzuki, 2011). Lo anterior permite plantear varias hipótesis de la relación que tiene el astrocito con la pérdida de memoria, por ejemplo: el astrocito y los transportadores presentes en su membrana comienzan a disfuncionar, provocando que el sistema glutamato-glutamina se vea sobreexpresado, induciendo excitotoxicidad y sobreestimulación crónica de la vía del GLUTérgica por activación de los receptores como el NMDA en su subunidad N2B, incrementando las concentraciones de  $\text{Ca}^{2+}$  al interior de la célula neuronal, inhibiendo la supervivencia y condicionando la muerte neuronal y del deterioro en la memoria (Vidyasagar Naik et al. 2020).

La segunda teoría se relaciona con la mitocondria que, al ser afectada por la neurotoxicidad del glutamato, genera disfunción en el ciclo de Krebs, condicionando un desbalance en el proceso. El exceso de glutamato no puede ser utilizado como sustrato metabólico para la obtención de energía y genera sobreestimulación de la vía provocando así neurotoxicidad (Chomova et al. 2022), (Andersen et al., 2021), (Vidyasagar Naik et al. 2020). Este exceso de glutamato y su neurotoxicidad también puede ser condicionado por la presencia de cuerpos cetónicos (Ji Y.C, Et al. 2021). Las propuestas mencionadas en la condición de cronicidad de la DM generan un deterioro lento pero progresivo de las alteraciones cognitivas.

## Conclusión

La diabetes es una enfermedad crónico-degenerativa, ha demostrado tener implicaciones a nivel sistémico y en la actualidad compromete a nivel del SN causando deterioro cognitivo. En recientes estudios se ha observado que la neurotransmisión dada por GABA y Glutamato se ve alterada desde su producción, recaptación y acción. Las alteraciones en el TCA y el sistema glutamato-glutamina ante un estado hiperglucémico propician desbalance en las concentraciones de GABA y Glutamato generando neurotoxicidad por sí solo, esto aunado a los altos niveles de cuerpos cetónicos en personas sin control de su diabetes. Sin embargo, queda por explorar como los cambios de estilos de vida, entre los que se incluye la actividad física intervienen en los procesos de neurotransmisión.

A lo largo de la revisión han surgido incógnitas que brindan la oportunidad de seguir ampliando el conocimiento del tema, abordar más acerca de las alteraciones a nivel enzimático y de sustratos que se relacionen con la variabilidad en niveles de neurotransmisión dada la condición según los valores glucémicos, conocer a profundidad más acerca de los enfoques terapéuticos que esto puede llegar a tener, saber si son un marcaje evaluativo para el deterioro cognitivo, saber si la insulina actúa directamente en el ciclo de producción de alguno de los neurotransmisores.

## Bibliografía

1. Andersen, J. V., Markussen, K. H., Jakobsen, E., Schousboe, A., Waagepetersen, H. S., & Rosenberg, P. A. (2021). Glutamate metabolism and recycling at the excitatory synapse in health and neurodegeneration. *Neuropharmacology*, 196, 108719. <https://doi.org/10.1016/j.neuropharm.2021.108719>
2. Arriza, J. L., Eliasof, S., Kavanaugh, M. P., & Amara, S. G. (1997). Excitatory amino acid transporter 5, a retinal glutamate transporter coupled to a chloride conductance. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 94(8), 4155–4160. <https://doi.org/10.1073/pnas.94.8.4155>
3. Bettler, B., Kaupmann, K., Mosbacher, J., & Gassmann, M. (2004). Molecular structure and physiological functions of GABA<sub>B</sub> receptors. *Physiological Reviews*, 84(3), 835–867. <https://doi.org/10.1152/physrev.00036.2003>
4. Bukke, V. N., Archana, M., Villani, R., Romano, A. D., Wawrzyniak, A., Balawender, K., Orkisz, S., Beggiato, S., Serviddio, G., & Cassano, T. (2020). The dual role of glutamatergic neurotransmission in Alzheimer's disease: From pathophysiology to pharmacotherapy. *International Journal of Molecular Sciences*, 21(20), 7452. <https://doi.org/10.3390/ijms21207452>
5. Casagrande, S. S., Lee, C., Stoeckel, L. E., & Cowie, C. C. (2021). Cognitive function among older adults with diabetes and prediabetes, NHANES 2011–2014. *Diabetes Research and Clinical Practice*, 178, 108939. <https://doi.org/10.1016/j.diabres.2021.108939>
6. Chomova, M. (2022). Toward the decipherment of molecular interactions in the diabetic brain. *Biomedicines*, 10(1), 115. <https://doi.org/10.3390/biomedicines10010115>
7. Chung, J. Y., Kim, O. Y., & Song, J. (2022). Role of ketone bodies in diabetes-induced dementia: sirtuins, insulin resistance, synaptic plasticity, mitochondrial dysfunction, and neurotransmitter. *Nutrition reviews*, 80(4), 774–785. <https://doi.org/10.1093/nutrit/nuab118>
8. Connaughton, V. P., Nelson, R., & Bender, A. M. (2008). Electrophysiological evidence of GABA<sub>A</sub> and GABA<sub>C</sub> receptors on zebrafish retinal bipolar cells. *Visual neuroscience*, 25(2), 139–153. <https://doi.org/10.1017/S0952523808080322>
9. den Heijer, T., Vermeer, S. E., van Dijk, E. J., Prins, N. D., Koudstaal, P. J., Hofman, A., & Breteler, M. M. (2003). Type 2 diabetes and atrophy of medial temporal lobe structures on brain MRI. *Diabetologia*, 46(12), 1604–1610. <https://doi.org/10.1007/s00125-003-1235-0>
10. ElSayed, N. A., Aleppo, G., Aroda, V. R., Bannuru, R. R., Brown, F. M., Bruemmer, D., Collins, B. S., Hilliard, M. E., Isaacs, D., Johnson, E. L., Kahan, S., Khunti, K., Leon, J., Lyons, S. K., Perry, M. L., Prahalad, P., Pratley, R. E., Seley, J. J., Stanton, R. C., Gabbay, R. A., ... on behalf of the American Diabetes Association (2023). 2. Classification and Diagnosis of Diabetes: Standards of Care in Diabetes-2023. *Diabetes care*, 46(Suppl 1), S19–S40. <https://doi.org/10.2337/dc23-S002>
11. Fan, F., Qi, J., Wang, W., Liu, N., Liu, H., Xu, X., Wang, X., Tu, Y., Wang, W., & Fu, J. (2019). Amelioration of prediabetes-induced changes of dendritic structural plasticity. *Frontiers in Bioscience*, 24(2), 291–302. <https://doi.org/10.2741/4718>
12. Hossain, S., Osuga, Y., Fujino, T., & Akashi, K. (2020). Glucose signaling in the brain and periphery to memory. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, 110, 100–113. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2019.03.018>
13. Hu, C., Tao, L., Cao, X., & Chen, L. (2020). The solute carrier transporters and the brain: Physiological and pharmacological implications. *Asian journal of pharmaceutical sciences*, 15(2), 131–144. <https://doi.org/10.1016/j.ajps.2019.09.002>
14. International Diabetes Federation. *IDF Diabetes Atlas*, 10th edn. Brussels, Belgium: 2021. Available at: <https://www.diabetesatlas.org>
15. Kapogiannis, D., & Mattson, M. P. (2011). Disrupted energy metabolism and neuronal circuit dysfunction in cognitive impairment and Alzheimer's disease. *The Lancet. Neurology*, 10(2), 187–198.
16. Liu, B., Hattori, N., Jiang, B., Nakayama, Y., Zhang, N. Y., Wu, B., Kitagawa, K., Taketo, M., Matsuda, H., & Inagaki, C. (2004). Single cell RT-PCR demonstrates differential expression of GABA<sub>C</sub> receptor rho subunits in rat hippocampal pyramidal and granule cells. *Brain research. Molecular brain research*, 123(1-2), 1–6. <https://doi.org/10.1016/j.molbrainres.2003.12.011>
17. Liu, J., Feng, X., Wang, Y., Xia, X., & Zheng, J. C. (2022). Astrocytes: GABA<sub>A</sub> and GABA<sub>B</sub> Receptors in the Brain. *Frontiers in cellular neuroscience*, 16, 892497. <https://doi.org/10.3389/fncel.2022.892497>
18. Majewski, N., Nogueira, V., Bhaskar, P. T., Coy, P. E., Skeen, J., Gottlob, K., Chandel, N. S., Thompson, C. B., Robey, R. B., & Hay, N. (2004). Hexokinase-Mitochondria interaction mediated by AKT is required to inhibit apoptosis in the presence or absence of BAX and BAK. *Molecular Cell*, 16(5), 819–830. <https://doi.org/10.1016/j.molcel.2004.11.014>
19. Nicolakakis, N., & Hamel, E. (2011). Neurovascular function in Alzheimer's disease patients and experimental models. *Journal of Cerebral Blood Flow and Metabolism*, 31(6), 1354–1370. <https://doi.org/10.1038/jcbfm.2011.43>
20. Reiner, A., & Levitz, J. (2018). Glutamatergic Signaling in the Central Nervous System: Ionotropic and Metabotropic Receptors in Concert. *Neuron*, 98(6), 1080–1098. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2018.05.018>
21. Saul'skaya, N. B., & Mikhailova, M. O. (2005). Vesicular and non-vesicular glutamate release in the nucleus accumbens in conditions of a forced change of behavioral strategy. *Neuroscience and behavioral physiology*, 35(7), 677–683. <https://doi.org/10.1007/s11055-005-0110-5>

22. Sears, S. M. S., & Hewett, S. J. (2021). Influence of glutamate and GABA transport on brain excitatory/inhibitory balance. *Experimental Biology and Medicine* (Maywood, N.J.), 246(9), 1069–1083. <https://doi.org/10.1177/1535370221989263>
23. Smart, T. G., & Stephenson, F. A. (2019). A half century of  $\gamma$ -aminobutyric acid. *Brain and neuroscience advances*, 3, 2398212819858249. <https://doi.org/10.1177/2398212819858249>
24. Sundermann, E. E., Thomas, K. R., Bangen, K. J., Weigand, A. J., Eppig, J. S., Edmonds, E. C., Wong, C. G., Bondi, M. W., & Delano-Wood, L. (2021). Prediabetes Is Associated With Brain Hypometabolism and Cognitive Decline in a Sex-Dependent Manner: A Longitudinal Study of Nondemented Older Adults. *Frontiers in neurology*, 12, 551975. <https://doi.org/10.3389/fneur.2021.551975>
25. Suzuki, A., Stern, S. A., Bozdagi, O., Huntley, G. W., Walker, R. H., Magistretti, P. J., & Alberini, C. M. (2011). Astrocyte-neuron lactate transport is required for long-term memory formation. *Cell*, 144(5), 810–823. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2011.02.018>
26. Suzuki, A., Stern, S. A., Bozdagi, O., Huntley, G. W., Walker, R. H., Magistretti, P. J., & Alberini, C. M. (2011b). Astrocyte-Neuron lactate transport is required for Long-Term memory formation. *Cell*, 144(5), 810-823. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2011.02.018>
27. van Bussel, F. C. G., Backes, W. H., Hofman, P. A. M., Puts, N. A. J., Edden, R. A. E., van Boxtel, M. P. J., Schram, M. T., Stehouwer, C. D. A., Wildberger, J. E., & Jansen, J. F. A. (2016). Increased GABA concentrations in type 2 diabetes mellitus are related to lower cognitive functioning. *Medicine*, 95(36), e4803. <https://doi.org/10.1097/md.0000000000004803>
28. Wiegers, E. C., Rooijackers, H. M., van Asten, J. J. A., Tack, C. J., Heerschap, A., de Galan, B. E., & van der Graaf, M. (2019). Elevated brain glutamate levels in type 1 diabetes: correlations with glycaemic control and age of disease onset but not with hypoglycaemia awareness status. *Diabetologia*, 62(6), 1065–1073. <https://doi.org/10.1007/s00125-019-4862-9>