

IMPACTO DE LAS DISFUNCIONES METABÓLICAS EN EL ALZHEIMER

Trabajo Fin de Grado

Alfonso Navarro López



**FACULTAD DE CIENCIAS
SOCIOSANITARIAS**

Grado de Nutrición Humana y Dietética

Curso 2021-2022



Trabajo Fin de Grado
Grado de Nutrición Humana y Dietética
Facultad de Ciencias Sociosanitarias

IMPACTO DE LAS DISFUNCIONES METABÓLICAS EN EL ALZHEIMER

Alfonso Navarro López

Tutores: Francisco J. Fernández Gómez y Aurelio Franco
García

Curso 2021-2022

Convocatoria de Junio

Abreviaturas

ADN: ácido desoxirribonucleico

AG w-3: ácidos grasos omega 3

AG: ácidos grasos

AGCC: ácidos grasos de cadena corta

AGPI: ácidos grasos poliinsaturados

apoe4: apolipoproteína E4;

ARN: ácido ribonucleico

ARNm: ácido ribonucleico mensajero

A β : beta amiloide

A β PP-A β : péptidos proteicos de beta amiloide

BHE: barrera hematoencefálica

DHA: ácido docosahexanoico

DM1: diabetes mellitus tipo 1

DM2: diabetes mellitus tipo 2

EA: Enfermedad de Alzheimer

ECV: enfermedad cardiovascular

fcHFHS: dieta de libre elección rica en grasas y azúcar

FDA: food and drug administration

GSK-3 β : glucógeno sintasa quinasa-3 β

HFD: dieta alta en lípidos

HFHC: alta en lípidos y colesterol

IDE: enzima degradadora de insulina

IFG 1: factor de crecimiento insulínico tipo 1

IL: interleucina

IRS: sustrato del receptor de la insulina

JCR: Journal Citation Report

LCR: Líquido cefalorraquídeo

MMP9: metaloproteinasa 9

ONS: estrés oxidativo nitrosativo

PS: placas seniles

RE: retículo endoplasmático

RI: receptor de insulina

RI: resistencia a la insulina

ROS: especies reactivas de oxígeno

SGK1: quinasa 1 regulada por suero / glucocorticoides

SNC: sistema nervioso central

TEP: tomografía por emisión de positrones

TNF: factor de necrosis tumoral

WOS: Web of Science

RESUMEN

La enfermedad de Alzheimer (EA) es una patología irreversible y progresiva que deteriora lentamente la función cognitiva, como pensar, recordar y razonar, hasta el extremo en el que el enfermo no puede llevar a cabo sus actividades diarias. El 11.3% de la población de más de 65 años tiene EA, siendo la edad el factor de riesgo más importante. Numerosos estudios sugieren que la acumulación de la proteína Tau hiperfosforilada y las placas de β -amiloide parecen ser la base molecular subyacente a la pérdida de neuronas que ocurre durante la EA. A su vez, la EA se ha relacionado con la diabetes y con otras alteraciones metabólicas. También hay evidencia de una conexión entre factores de riesgo modificables, como la alimentación y la actividad física, y la enfermedad. Actualmente no existe ningún tratamiento que cure la EA, solo hay fármacos para paliar los síntomas de la enfermedad. En esta revisión bibliográfica se ha realizado una búsqueda en distintas bases de datos en las que se han seleccionado 82 artículos que relacionan la EA y diferentes mecanismos metabólicos. Los resultados encontrados mostraron que múltiples factores metabólicos están relacionados con el riesgo de padecer EA. En conclusión, algunos mecanismos relacionados con el metabolismo parecen ser factores de riesgo en el desarrollo de la enfermedad como la resistencia a la insulina, la obesidad, la alteración de los mecanismos de la leptina y adiponectina, el gen *apoe4* y la alteración de la microbiota. También hay evidencia de que la dieta mediterránea, el ejercicio físico y el consumo de algunos nutrientes beneficiosos pueden ser factores protectores frente a la EA. Por lo tanto, hay que destacar la importancia de un estilo de vida saludable para intentar disminuir la creciente prevalencia de EA.

PALABRAS CLAVE

Diabetes, obesidad, dieta, Tau, Alzheimer, metabolismo, nutrición

ABSTRACT

Alzheimer's disease (AD) is an irreversible and progressive pathology that slowly deteriorates cognitive function, such as thinking, remembering and reasoning, to a point where the patient is not able to perform their daily tasks. 11.3% of the population over the age of 65 suffers from AD. In this disease, age seems to be the most important risk factor. Evidence suggests that AD is caused by neuron loss due to the accumulation of hyperphosphorylated Tau protein and β -amyloid plaques. Multiple studies have linked AD with diabetes and other metabolic disorders. There is also evidence of a connection between modifiable risk factors, such as diet and physical activity, and this disease. Currently there is no treatment to cure AD, although there are drugs to alleviate the symptoms. In this bibliographic review, a search was carried out through different databases. In this way 82 articles have been selected in order to show the link between AD and metabolic mechanisms. The results found show that multiple metabolic factors are related to the risk of developing AD. In conclusion, some mechanisms related to metabolism seem to be risk factors in the development of the disease, such as insulin resistance, obesity, altered leptin and adiponectin mechanisms, the *apoe4* gene, and altered microbiota. There is also evidence that Mediterranean diet, physical exercise and consumption of some beneficial nutrients might be important factors against EA. Therefore, the importance of a healthy lifestyle must be highlighted in order to try to reduce the increasing prevalence of this disease.

KEY WORDS

Diabetes, obesity, diet, Tau, Alzheimer, metabolism, nutrition

ÍNDICE

1.	Introducción-----	6
	a. Generalidades -----	6
	b. Epidemiología -----	7
	c. Factores de riesgo de la EA -----	8
	d. Sintomatología clínica -----	8
	e. Tratamiento farmacológico-----	9
	f. Relación del Alzheimer con la resistencia a la insulina -----	10
2.	Objetivos -----	12
3.	Métodos -----	13
4.	Resultados-----	14
	a. Relación de la diabetes/alteraciones en la acción de la insulina y la EA-----	14
	b. Impacto de una dieta alta en calorías, grasas y azúcares en la EA -----	18
	c. Impacto de una dieta saludable/déficit calórico en la EA --	21
	d. Obesidad y EA -----	24
	e. Alteraciones en el mecanismo de la leptina -----	26
	f. Alteraciones en el mecanismo de la adiponectina -----	27
	g. Otras alteraciones metabólicas -----	29
	h. Nutrientes y EA -----	32
	i. Inflamación y EA-----	35
	j. Microbiota y EA -----	37
	k. Envejecimiento y EA-----	39
	l. Termorregulación y EA -----	40
	m. Estudios en humanos-----	40
	n. Estudio bibliométrico -----	42
5.	Discusión -----	44
6.	Conclusiones -----	47
7.	Referencias bibliográficas -----	48
8.	Anexos-----	55

1. INTRODUCCIÓN

1.a. Generalidades

La EA es una patología neurodegenerativa progresiva que causa demencia. Aunque los mecanismos patológicos exactos siguen sin estar claros, la evidencia indica que esta enfermedad puede estar provocada por la acumulación de placas de β -amiloide y proteína Tau hiperfosforilada en forma de ovillos neurofibrilares, lo que puede ser causa o efecto de la pérdida de neuronas. A nivel histopatológico la formación extracelular de placas de β -amiloide, contribuye al daño y muerte neuronal, interfiriendo en la sinapsis entre las neuronas. Del mismo modo, la agregación de proteína Tau intracelular bloquea el transporte de nutrientes y otras moléculas esenciales para el funcionamiento normal y supervivencia de las neuronas. (1)

Tau pertenece a la familia de proteínas asociadas a microtúbulos (MAP) y se conoce bien por su función en el ensamblaje y la estabilidad de los microtúbulos, desempeñando un papel en diversos procesos celulares como la morfogénesis celular, la división celular y el tráfico intracelular, aunque se considera que tiene muchas más funciones a nivel de sinapsis y núcleos. (2) Se ha visto que la proteína Tau normalmente se fosforila y desfosforila para el correcto funcionamiento de la integridad y el transporte axonal. El problema radica en la hiperfosforilación y fosforilación anormal de determinados epítomos, provocando un deterioro de la capacidad de unión de Tau a los microtúbulos, lo que conduce a un transporte axonal deteriorado, una mayor toxicidad y la posterior formación de agregados. (3)

Las taupatías son un grupo de enfermedades neurodegenerativas caracterizadas por la acumulación de la proteína Tau fosforilada. En una revisión se clasifican estas taupatías en 4 grupos según la acumulación de las diferentes isoformas de la proteína Tau fosforilada y su lugar de acumulación (4):

-Clase I: Todas las formas de la proteína Tau se agregan en el cerebro. Es la característica de la EA.

-Clase II: Las formas de la proteína Tau que contienen el exón 10 codificado se agregan. En esta forma se observa una degeneración de la parte corticobasal, demencia de los granos argilofílicos y parálisis progresiva supranuclear.

-Clase III: Las formas de la proteína Tau que no contienen el exón 10 codificado se agregan. Se caracteriza por una demencia progresiva.

-Clase IV: Las formas que contienen el exón 2, 3 y 10 se agregan. Esta forma se caracteriza por una distrofia miotónica tipo 1 y 2, que afectan a diferentes órganos como el SNC, el corazón, el aparato genital (atrofia testicular), los ojos, los oídos, el tracto gastrointestinal y el sistema endocrino (resistencia a la insulina).

1.b. Epidemiología

Según la Organización Mundial de la Salud (OMS) la EA es la forma más común de demencia: se calcula que representa entre un 60% y un 70% de los casos. La demencia afecta a nivel mundial a unos 50 millones de personas, de las cuales alrededor del 60% viven en países de ingresos bajos y medios. Cada año se registran cerca de 10 millones de nuevos casos. Además, se calcula que entre un 5% y un 8% de la población general de 60 años o más sufrirá demencia en un determinado momento. Se prevé que el número total de personas con demencia alcance los 82 millones en 2030 y 152 millones en 2050.

La Asociación de Alzheimer publica todos los años un informe sobre la carga de EA y demencia en la población americana. En 2021 se observó que unos 6,2 millones de americanos de más de 65 años tienen alzhéimer. De esos 6,2 millones: 5.3% tienen entre 65 y 74 años, 13.8% tienen entre 75 y 84, y 34.6% tienen más de 85 años. La prevalencia de EA en personas menores de 65 años es muy poco común. Más de 1/9 de la población (11.3%) de más de 65 años tiene EA. 2/3 de los americanos por encima de los 65 años con EA son mujeres. La EA es la sexta causa de muerte en Estados Unidos y la quinta en personas mayores de 65 años.

También se estudió la prevalencia de la EA según la raza y origen étnico. Los resultados fueron: Afroamericanos (36%), americanos hispanos (18%) y americanos asiáticos (19%). En el informe también se muestra el impacto de la pandemia de COVID19 en la EA, observándose que en 2020 los fallecimientos por

Alzheimer y otras demencias aumentaron en un 16% (42.000 más respecto a los años anteriores).

En España, según los datos de Sociedad Española de Neurología (SEN), se diagnostican 40.000 nuevos casos de EA cada año (5).

1.c. Factores de riesgo de la EA

Los factores de riesgo se pueden dividir en no modificables como la edad (factor de riesgo más importante) y factores genéticos. Y factores de riesgo modificables como la actividad física, el hábito de fumar, la educación, el entorno social y mental, la presión arterial y la dieta.

La salud de nuestro cerebro depende en gran medida de la salud de nuestro sistema cardiovascular. A su vez, nuestra salud cardiovascular se ve afectada por muchos factores como son la dieta, el tabaquismo y la actividad física. (6) La evidencia más reciente sugiere que el consumo de una dieta cardiosaludable (basada en fruta, verdura, cereales, reduciendo las grasas saturadas y el azúcar) podría reducir el riesgo de demencia. (7) También se ha sugerido que la inflamación, una característica importante de los trastornos neurodegenerativos y metabólicos, juega un papel crítico en la patogénesis de la EA. (8)

Cada vez son más los estudios que demuestran la contribución de determinados genes a la patología, de hecho, se ha observado una relación entre el gen APOE-4 y otros genes como PTK2B en la etiopatología de la enfermedad. (9)

1.d. Sintomatología clínica

Aunque la determinación de los signos y síntomas de demencia son relativamente fáciles de diagnosticar, es difícil de establecer su etiología. El diagnóstico de la EA es bastante complejo, dado la disparidad y variedad de Tauopatías existentes. (4) Los test de comportamiento pueden ayudar a establecer el diagnóstico de la enfermedad, pero la confirmación requiere el análisis del tejido cerebral

postmortem para constatar la presencia de los depósitos de beta amiloide y agregados de la proteína Tau. (8)

En la fase preclínica se pueden observar algunos cambios que van a predecir el desarrollo de la enfermedad. Algunos biomarcadores son los niveles anormales de β -amiloide detectados por tomografía por emisión de positrones (TEP) y en líquido cefalorraquídeo (LCR), y también se puede observar un metabolismo de la glucosa reducido por TEP.

Los síntomas principales suelen ser al inicio de la enfermedad, las personas que desarrollan EA suelen tener síntomas como apatía y depresión, mientras que las capacidades funcionales están relativamente conservadas. Posteriormente, con el desarrollo de la enfermedad suelen aparecer problemas para la comunicación, desorientación, confusión, falta de criterio, cambios en el comportamiento, y en el final de la enfermedad aparece dificultad para hablar, tragar y andar. (10)

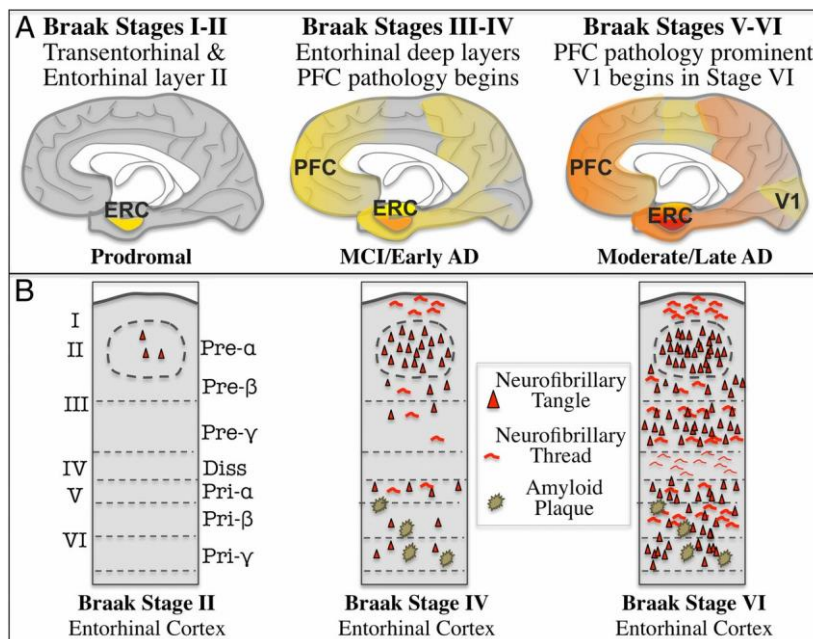


Figura 1. Las etapas de la patología de Tau de Braak, que muestran la distribución de Tau fibrilada marcada con AT8 en una vista sagital media del cerebro humano (A) y en una sección coronal de la corteza entorrinal (B). Adaptado de (11)

1.e. Tratamiento farmacológico

Cabe resaltar, que los fármacos disponibles actualmente se basan en la teoría colinérgica de la EA. (12) Esto justifica que desde hace algo más de dos décadas

la FDA aprobase el fármaco donepezilo (Aricept[®], Lixben[®], Yasnal[®]), únicamente dos inhibidores de la colinesterasa rivastigmina (Exelon[®], Prometax[®], Alzerta[®], Rivanex[®]) y galantamina (Reminyl[®], Galnora[®]) comercializados en los años 2000 y 2001 respectivamente, junto con el antagonista N-Metil-D-Aspartate (NMDA) memantina (Ebixa[®], Axura[®], Mantinex[®], Marixino[®], Nabila[®], Protalon[®], Lonrela[®], Uxamax[®]) lanzado en 2003 constituyen el arsenal terapéutico disponible para la EA (web alz.org). Si bien en el año 2014 se comercializó una nueva presentación de memantina combinada con donepezilo (TecniGen[®]). (13) Se trata, en cualquier caso, de una terapia sintomática y paliativa, pero no curativa durante un periodo medio de dos años. En los estadios avanzados de la enfermedad también se utilizan antipsicóticos para tratar síntomas como alucinaciones, agresiones y la agitación de estos pacientes. (14)

1.f. Relación de la EA con la resistencia a la insulina

La insulina es una hormona que se fabrica en las células beta del páncreas y que actúa permitiendo el paso de glucosa desde la sangre a los diferentes tejidos (Cerebro, fibras musculares, adipocitos...). Tras haber realizado su función, la insulina se degrada en los riñones. (15) En 1921 fue descubierta la insulina de la mano de Fredrick Banting y Charles Best con la colaboración de John Macleod y James Collip. La insulina se empezó a comercializar en Estados Unidos y se fue extendiendo por el mundo rápidamente (16).

En 1978 se encontró en ratas que la concentración de insulina en el cerebro era 25 veces mayor que la insulina plasmática. (17) La insulina pasa de la circulación sistémica atravesando la barrera hematoencefálica (BHE) hasta llegar al cerebro. (18) Este paso se realiza a través de un proceso de transporte mediado por vesículas específico de receptores de insulina (RI) en la BHE. La dieta con alto contenido en grasa, la inhibición del óxido nítrico y la estimulación de los astrocitos pueden regular la captación de insulina por la BHE y la transcitosis. (19) También, se ha detectado ARNm de insulina en varias áreas del cerebro, incluidos el hipotálamo, el hipocampo y el bulbo olfatorio en roedores, lo que sugiere que el sistema nervioso central podría producir la hormona directamente en el cerebro. (2)

La resistencia a la insulina se define como la incapacidad de la insulina para estimular de manera óptima el transporte de glucosa al interior de la célula lo que podría conducir a una reducción del metabolismo de la glucosa cerebral que eventualmente causa pérdida o disfunción neuronal. (2) Diversas investigaciones han demostrado que los pacientes con diabetes tienen un riesgo significativamente mayor de padecer EA comparado con individuos sanos. Se ha analizado el tejido cerebral postmortem y se ha observado una disminución en la insulina y el factor de crecimiento insulínico tipo 1 (IFG-1) (20). Además, una serie de estudios en animales han demostrado una relación entre el metabolismo, el peso corporal y cambios en la patología de la EA. (20) Muchos estudios han indicado una creciente evidencia de vínculos entre la EA y la disfunción de la insulina. (8) Interesantemente, muchas de las alteraciones metabólicas típicas de la prediabetes y la diabetes mellitus tipo 2 (DM2) pueden ser encontradas en la EA. Por esta relación entre la resistencia a la insulina y la EA, ésta ha pasado a considerarse como la llamada "diabetes tipo 3". (21) (22) Hay evidencia de que la resistencia central a la insulina es una alteración que aparece en la obesidad, diabetes mellitus tipo 2 y la demencia. Se ha demostrado que la acción de la insulina influye en la homeostasis, el sistema de recompensa y la función cognitiva del cerebro a través de efectos en el comportamiento y en el metabolismo. Además, la administración en el SNC de insulina inhibe la ingesta de comida y reduce el peso corporal. (23)

2. OBJETIVOS

El objetivo principal de este trabajo fue estudiar la relación entre los diferentes desórdenes metabólicos con la EA, así como el impacto de la dieta y de la ingesta de algunos nutrientes sobre esta enfermedad. Asimismo, se llevó a cabo un estudio bibliométrico para categorizar el tipo de publicaciones, para mostrar cuánto publican los países en relación con este tema y el factor de impacto de las mismas.

2. METODOLOGÍA

Este estudio es una revisión bibliográfica en la que se ha realizado una búsqueda en distintas bases de datos MEDLINE, Elsevier y Web of Science (WOS), utilizando distintos motores de búsqueda como PubMed y Scopus. Los trabajos seleccionados para este estudio se pueden observar en el Anexo I, junto con el resto de la información bibliométrica utilizada (título del artículo, tipo de artículo (original o de revisión), D.O.I, nombre de la revista, factor de impacto (IF), año de publicación, categoría, cuartil, ranking y nacionalidad del autor de correspondencia).

En la búsqueda realizada en las distintas bases de datos se utilizaron los términos: "Tau" AND "obesity" / "Alzheimer's disease" AND "obesity" / "Tau" AND "diabetes" / "Alzheimer's disease" AND "diabetes" / "Tau" AND "metabolism" / "Alzheimer's disease" AND "metabolism" / AND "inflammation" / "Alzheimer's disease" AND "metabolism" AND "inflammation" / "Alzheimer's disease" AND "Diet" / "Tau" AND "Diet". Una vez realizada la búsqueda, se escogen aquellos artículos que en su título o resumen aparezcan las palabras "Tau" / "Alzheimer's disease" junto con "obesity" / "diabetes" / "metabolism" / "inflammation"

Para el estudio bibliométrico y obtención de la información correspondiente a la revista de publicación, se introduce el nombre de la revista en la que se ha publicado el artículo en el buscador de la base de datos de Journal Citation Report (JCR) donde se encuentra todos los datos. Para obtener esta esta información se introduce en el buscador de WOS el DOI de cada artículo y se recopila todos los datos de interés.

Análisis estadístico

Los resultados se expresan como la media \pm SEM. Las diferencias entre las medias se determinaron usando la ANOVA de una cola seguidos por el test de Fisher, usando el programa GraphPad Prism Software (GraphPad). Los valores de $p < 0.05$ se consideraron significativos.

3. RESULTADOS

3.a. Relación de la diabetes/alteraciones en la acción de la insulina y EA

La importancia de la glucosa en el SNC se demuestra por la tasa metabólica desproporcionada del cerebro en relación con la mayoría de los órganos y tejidos. Si bien el cerebro solo representa el 2% del peso corporal promedio, utiliza aproximadamente el 25% de la glucosa y el 20% del oxígeno del cuerpo para satisfacer la demanda metabólica. (24) La captación de glucosa en el cerebro es un proceso saturable. Cuando la captación de glucosa aumenta en el cerebro, requiere la regulación positiva de los RI. Pero cuando la actividad de estos receptores está alterada, podría conducir a una hipoglucemia funcional que reduciría el metabolismo de la glucosa en el cerebro. Por otro lado, si la glucosa entra normalmente en el cerebro, pero la cantidad de insulina no es la adecuada, se produciría la formación de productos finales glicosilados. (25)

La DM2 se asocia con una función cognitiva más deficiente y un mayor deterioro cognitivo. Se ha demostrado a través de pruebas de imagen que la DM2 está asociada con la atrofia cerebral. También, han revelado que el metabolismo de glucosa neuronal alterado y la acumulación de β -amiloide neocortical, son características patológicas tempranas del cerebro con EA. (26)

La DM2 es un factor de riesgo vascular que puede aumentar el riesgo de demencia. Se han documentado hipoperfusión cerebral regional y vasorreactividad, así como atrofia cortical y subcortical, en el cerebro de pacientes con DM2. Los pacientes con diabetes no controlada, por lo tanto, pueden tener una mayor hipoperfusión y atrofia cerebral. La hipoperfusión crónica junto con inflamación, ONS (estrés oxidativo-nitrosativo), acumulación de β -amiloide e hiperfosforilación de Tau promueve la disfunción sináptica y la degeneración/pérdida neuronal, lo que lleva a la atrofia de la materia gris y blanca. (27)

La alteración del metabolismo de los lípidos y la disfunción mitocondrial, se han descrito también como posibles mecanismos moleculares subyacentes al aumento del riesgo de EA en pacientes diabéticos. La oxidación de ácidos grasos mitocondriales es la fuente del metabolismo energético celular, y representa un

proceso clave en el mantenimiento de la homeostasis lipídica celular. Durante la progresión de la diabetes, cualquier deterioro en la cadena de electrones de las mitocondrias del cerebro puede resultar en la acumulación de moléculas de ácidos grasos y la subsiguiente disfunción mitocondrial. A su vez, el aumento del estrés oxidativo puede desencadenar la muerte apoptótica en las células neuronales. (28)

Tanto la DM1 como la DM2 pueden afectar la patología de Tau, ya sea directa o indirectamente. Se ha comprobado el papel de la vía de señalización de la insulina en el desarrollo neuronal, así como en el aprendizaje y la memoria, lo que sugiere un papel crucial de la señalización de la insulina en la patogénesis de la EA. La insulina podría afectar la fosforilación de Tau a través de la regulación de GSK-3 β (glucógeno sintasa quinasa-3 β), ya que es una quinasa corriente abajo en la vía de señalización RI. (26)

Las neuronas en el cerebro con DM2 podrían ser más vulnerables a la toxicidad de β -amiloide debido a la resistencia y deficiencia de insulina. Por el contrario, la resistencia y la deficiencia de insulina podrían conducir a una mayor producción de β -amiloide y daño oxidativo inducido por β -amiloide en las mitocondrias. (29) Además, la inhibición de la señalización de insulina/IGF puede provocar la neurodegeneración tipo EA debido al aumento de: la actividad de quinasas que fosforilan Tau de manera aberrante; la acumulación de A β PP-A β (péptidos proteicos de beta amiloide); el estrés oxidativo y del retículo endoplasmático (RE); la generación de especies reactivas de oxígeno (ROS) y nitrógeno que dañan proteínas, ARN, ADN y lípidos; la disfunción mitocondrial; y la señalización a través de cascadas proinflamatorias y proapoptosis. Como la insulina estimula la captación y utilización de glucosa en el cerebro, el metabolismo, la memoria y la cognición; las deficiencias/resistencia a la insulina asociadas a las deficiencias en el metabolismo de la glucosa interrumpen el equilibrio energético del cerebro, lo que aumenta el estrés oxidativo, la producción de ROS, el daño en el ADN y la disfunción mitocondrial, todo lo cual impulsa la proapoptosis, proinflamación y acumulación de β -amiloide. En consecuencia, el agotamiento o la supresión de la expresión y función del receptor de insulina cerebral causa deterioro cognitivo y anomalías moleculares y bioquímicas observadas en la EA. Además, se ha visto que la insulina inhibe la acumulación y degradación intracelular de β -amiloide por la enzima degradadora de insulina. (21)

Un desequilibrio en la producción y eliminación de β -amiloide conduce a la acumulación, agregación y formación de oligómeros y placas seniles (PS) de β -amiloide. Otro mecanismo propuesto es que β -amiloide se une al IR, inhibiendo su autofosforilación y bloqueando su vía de señalización. Esto hace que la señalización de la insulina sea ineficaz e interrumpe muchas acciones reguladoras de la cascada de señalización de la insulina. El desequilibrio en la señalización de la insulina provoca un aumento de la actividad de GSK3 β , lo que contribuye a la neuroinflamación y la patología Tau. El β -amiloide y sus agregados/oligómeros son neurotóxicos para las neuronas, provocando estrés oxidativo y lesiones inflamatorias, que conducen a un mayor depósito de β -amiloide y resistencia a la insulina. La insulina aumenta directamente la secreción de β -amiloide y disminuye los niveles intracelulares del péptido al estimular su secreción. (30)

La señalización de insulina/IGF promueve el tráfico de β -amiloide y también mejora la eliminación de β -amiloide al modular sus transportadores y portadores en la BHE. Además, la insulina/IGF controla negativamente el depósito intracelular de β -amiloide, la fosforilación de Tau y la degradación por IDE (enzima degradadora de insulina). La desregulación de la señalización de insulina/IGF aumenta el depósito de β -amiloide, la fosforilación de Tau, las ROS y disminuye el flujo sanguíneo cerebral. La acumulación de oligómeros de β -amiloide empeora aún más la deficiencia de insulina al disminuir la afinidad de unión de la insulina a sus receptores, reducir y desensibilizar los IR de la superficie celular y fosforilar el IRS-1. (31)

La resistencia a la insulina y al IGF-1 y el deterioro de la señalización a través de las proteínas IRS (sustrato del receptor de la insulina) con el consiguiente aumento de la activación de GSK-3 β y la supresión de PI3K-Akt parecen tener una relación con la EA en el cerebro humano. (32)

La insulina afecta a la EA directamente interactuando con el péptido β -amiloide. La insulina protege contra la sinaptotoxicidad de β -amiloide y modula la eliminación a través de sus efectos sobre el metabolismo de los lípidos y las proteasas, como la enzima degradadora de la insulina. La diabetes tipo 2 y la EA podrían compartir mecanismos patogénicos que afectan de manera similar a la cognición que están aguas debajo de la agregación de β -amiloide en la EA, como

el aumento de la inflamación y el estrés oxidativo, la dislipidemia, el deterioro de la función mitocondrial y sináptica y el deterioro de la señalización de la insulina cerebral. La insulina tiene efectos sobre la formación y el mantenimiento de la sinapsis, participando en la potenciación y la depresión a largo plazo. La resistencia a la insulina cerebral afecta la integridad sináptica, y β -amiloide y Tau también pueden interferir con la acción de la insulina en la sinapsis. (33)

En un modelo de ratón transgénico THY- Tau 22, los animales exhibieron un menor aumento de peso corporal, hipoleptinemia e hipoinsulinemia, y también una resistencia metabólica a la dieta rica en grasas. Usando evaluaciones electrofisiológicas y bioquímicas, sorprendentemente se observó que, mientras que la patología Tau y los déficits cognitivos son manifiestos y obvios, mejoraba la respuesta a la insulina en el hipocampo de los ratones THY-Tau22. Además, se demostró un aumento de la capacidad de la insulina ICV (intracerebroventricular) para promover la pérdida de peso corporal en ratones THY-Tau22. (34)

En ratones transgénicos que sobreexpresan Tau humana y proteína precursora de amiloide (TAPP), se observó que la deficiencia de insulina es más perjudicial para el cerebro que la resistencia a la insulina. La comparación directa entre la deficiencia de insulina y la resistencia a la insulina durante la misma duración demostró que solo la deficiencia de insulina, aunque con hiperglucemia concomitante, afecta a todos los parámetros medidos. (35)

En un modelo de ratón Tau knock-in (KI), que expresa, a nivel fisiológico, una proteína Tau humana portadora de la mutación P301L, los animales machos con una dieta alta en grasas (HFD) mostraron una mayor insulinemia e intolerancia a la glucosa en comparación con los compañeros de camada de control. Usando inmunofluorescencia, la proteína Tau se encontró colocalizada con insulina en las células β de los islotes pancreáticos tanto en el ratón como en el páncreas humano (analizado en tejido humano). Los islotes aislados de ratones Tau KI y Tau knock-out exhibieron una alteración de la secreción de insulina estimulada por glucosa. (36)

3.b. Impacto de una dieta alta en calorías, grasas y azúcares en la EA

Se ha descrito que una dieta caracterizada por el consumo de alimentos con alto índice glucémico y grasas saturadas se asocia con un aumento en la carga de biomarcadores de la EA. (37) En un estudio en el que se alimentaron ratones transgénicos THY-Tau22 con una dieta alta en grasas se observó que el desarrollo temprano de la obesidad aumentaba la fosforilación de la proteína Tau y provocaba deterioro cognitivo. (38) Otro estudio mostró que GSK-3 β es una quinasa de Tau clave que promueve la patología Tau y se ha demostrado que fosforila Tau en múltiples sitios. Se ha visto que una dieta alta en grasas a largo plazo activa a la quinasa 1 regulada por suero / glucocorticoides (SGK1). En un modelo de ratón transgénico Tau (Tg601) que sobreexpresa Tau humana de tipo nativa (2N4R) que se sometieron a una dieta alta en grasa para desarrollar DM2, se observó que el aumento de los niveles de glucocorticoides y la hiperglucemia observados en la DM2 activan SGK1, que fosforila Tau directamente en Ser214 e indirectamente en Ser396/Ser404 al promover una mayor activación de GSK-3 β . SGK1 parece actuar como un regulador protector de la producción de β -amiloide. Además, se observó que una dieta alta en lípidos también activa a SGK1, lo que aumenta la fosforilación de de Tau y, por lo tanto, a un deterioro de los procesos de memoria y el aprendizaje. Este proceso (figura 2) podría relacionar la diabetes con la EA y la implicación de una dieta alta en grasas. (39)

DM2 (↑ Glucocorticoides, Hiperglucemia)

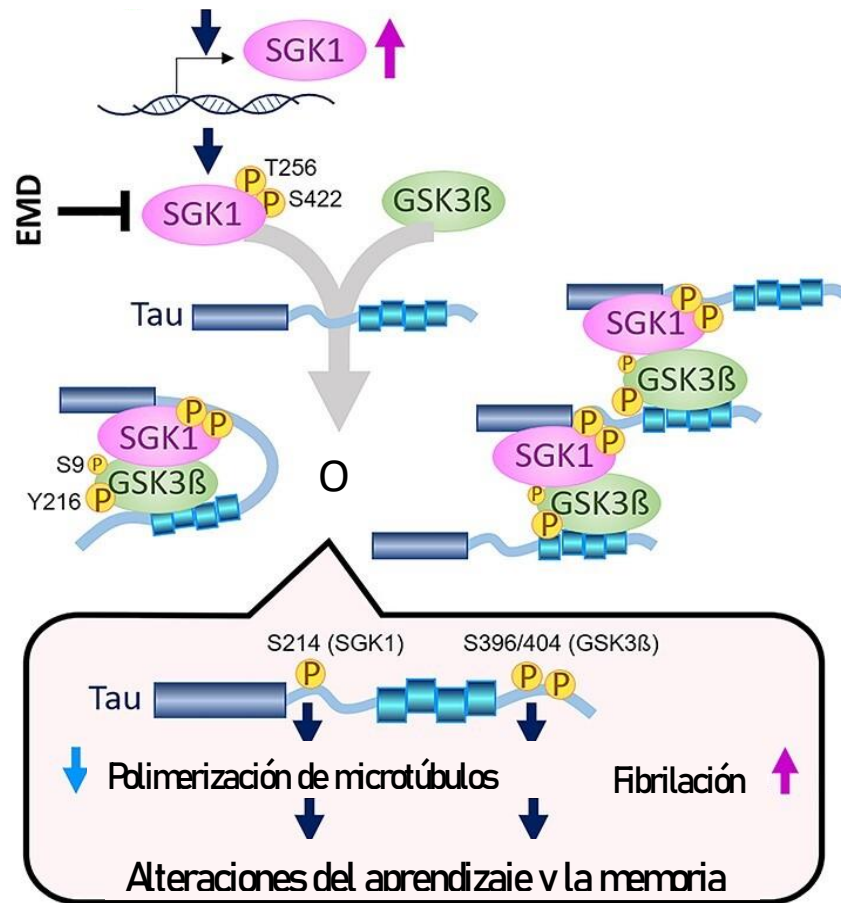


Figura 2. Mecanismo molecular propuesto para la aceleración de la patología tau por la diabetes. Los niveles elevados de glucocorticoides y la hiperglucemia dan como resultado una regulación positiva transcripcional y postranscripcional de SGK1, lo que da lugar a un complejo terciario que contiene tau, SGK1 y GSK-3β. Hay dos tipos de posibles complejos terciarios (izquierda, complejo tau intramolecular; derecha, complejo tau intermolecular). El complejo terciario tau promueve la activación de GSK-3β y la subsiguiente fosforilación de tau, lo que da como resultado una actividad de unión de tau deficiente en microtúbulos por fosforilación asociada a SGK1 en Ser214 y facilita la fibrilación de tau por pSer396/404 asociado a GSK-3β, lo que conduce a alteraciones en el aprendizaje y memoria. Adaptado de (39)

En ratones transgénicos THY-Tau22, la dieta alta en lípidos provocó un aumento significativo en el peso corporal y los parámetros metabólicos relacionados, lo que condujo a una resistencia a la insulina periférica. Este estudio vinculó la dieta alta en grasas no solo con la resistencia periférica a la insulina, sino también con el empeoramiento de la neuroinflamación. (40)

La exposición a largo plazo en un modelo de ratas macho Fischer 344 de una dieta alta en grasa y alta en colesterol causó un deterioro cognitivo que empeoró con el envejecimiento. Se redujo la memoria espacial y se observaron marcadores de menor viabilidad neuronal e integridad dendrítica, mientras que se incrementó la activación de las células microgliales en la misma región del cerebro. Las ratas envejecidas con dieta alta en grasa y alta en colesterol también tenían niveles elevados de fosforilación de la proteína Tau, lo que proporciona un vínculo potencial entre el envejecimiento y el deterioro de la memoria inducido por la dieta alta en grasas y el colesterol. (41)

En otro estudio, en el que se utilizaron ratones transgénicos que expresan genes de proteína precursora de amiloide humana mutada (APP^{swe}) y presenilina-1 (PS1^{dE9}) como modelo de la EA (AP^{dE9}) cruzados con ratones transgénicos que sobreexpresaban IGF2 exclusivamente en el páncreas como modelo de DM2, se observó que la dieta alta en grasas independientemente de la diabetes tipo 2 o antecedentes de EA induce la expresión y la inclusión del exón 10 de Tau en el cerebro de ratones hembra. Tau se expresa como seis isoformas empalmadas alternativamente en el cerebro humano adulto. Las isoformas de Tau se clasifican como formas 4R- y 3R-tau, dependiendo de si contienen cuatro o tres dominios repetidos de unión a microtúbulos. La inclusión del exón 10 da como resultado la inserción de una repetición adicional de unión a microtúbulos y, por lo tanto, la expresión de isoformas 4R-tau. Está bien establecido que los cambios en la expresión, empalme y estado de fosforilación de Tau están íntimamente relacionados con enfermedades neurodegenerativas en humanos. (42)

En ratones jóvenes transgénicos 3xTgAD se demostró que una dieta alta en grasas puede acelerar el deterioro cognitivo al incrementar el estrés oxidativo inhabilitando las propiedades neuroprotectoras de las enzimas antioxidantes y agravar la apoptosis neuronal a través de la inactivación de la vía de señalización Nrf2 que es un factor de transcripción esencial que regula una variedad de expresión génica de defensa antioxidante y desintoxicante en el hígado, y se activa en respuesta al estrés oxidativo. (43)

3.c. Impacto de una dieta saludable/déficit calórico y ejercicio físico en EA

En ratones transgénicos hTau obesos, el ejercicio físico redujo la fosforilación de Tau mientras que la restricción calórica aumentó su acumulación en el cerebro. (44) Se observó que una dieta baja en grasas y proteínas (LFPD) mejora significativamente la vida útil, el rendimiento cognitivo y locomotor en el modelo de ratón P301L. Estos efectos se correlacionaron con una disminución de la acumulación de proteína Tau en la corteza cerebral prefrontal y el hipocampo, así como con una reducción de la muerte neuronal observada con la tinción TUNEL. Curiosamente, estos efectos fueron en algunos casos dependientes del sexo, con una mejora de LFPD de las actuaciones cognitivas y locomotoras más pronunciadas en ratones Tg hembras que en machos. (45)

La dieta cetogénica consiste en eliminar o reducir al mínimo los carbohidratos (reduciendo los carbohidratos a $\leq 10\%$ de la energía consumida), basándose básicamente en la ingesta de grasas y una pequeña proporción de proteínas. La detención del metabolismo de glucosa debido a la falta de carbohidratos provoca que se creen cuerpos cetónicos como principal fuente de energía del organismo. Los cuerpos cetónicos son utilizados por el SNC como principal fuente de energía en ausencia de glucosa. (46) Se ha observado que la dieta cetogénica podría tener efectos beneficiosos en la función mitocondrial y el metabolismo celular. Se asocia con un mejor rendimiento cognitivo en adultos mayores EA (Figura 3). La mejora de los resultados cognitivos depende del nivel y la duración de la cetosis. Los mejores resultados del tratamiento de la dieta cetogénica se han obtenido en las primeras etapas presintomáticas de la EA. El mecanismo que provoca estos resultados positivos de la dieta cetogénica es el siguiente: los cuerpos cetónicos reducen la producción de ATP glucolítico y elevan la generación de ATP por oxidación mitocondrial, que mejora el metabolismo mitocondrial oxidativo, lo que resulta en cambios metabólicos posteriores beneficiosos. Los niveles más altos de grasa sérica y niveles más bajos de glucosa sérica contribuyen a la protección contra la pérdida neuronal por apoptosis y necrosis. También, se ha observado una disminución de la producción de ROS, efectos antioxidantes, menor respuesta inflamatoria y mayor actividad de los factores neurotróficos. Además, se produce una estabilización de la actividad sináptica entre las neuronas a través del aumento

de los niveles de los intermediarios del ciclo de Krebs, el aumento de la proporción de GABA a glutamato y la activación de los canales de potasio sensibles al ATP (46)

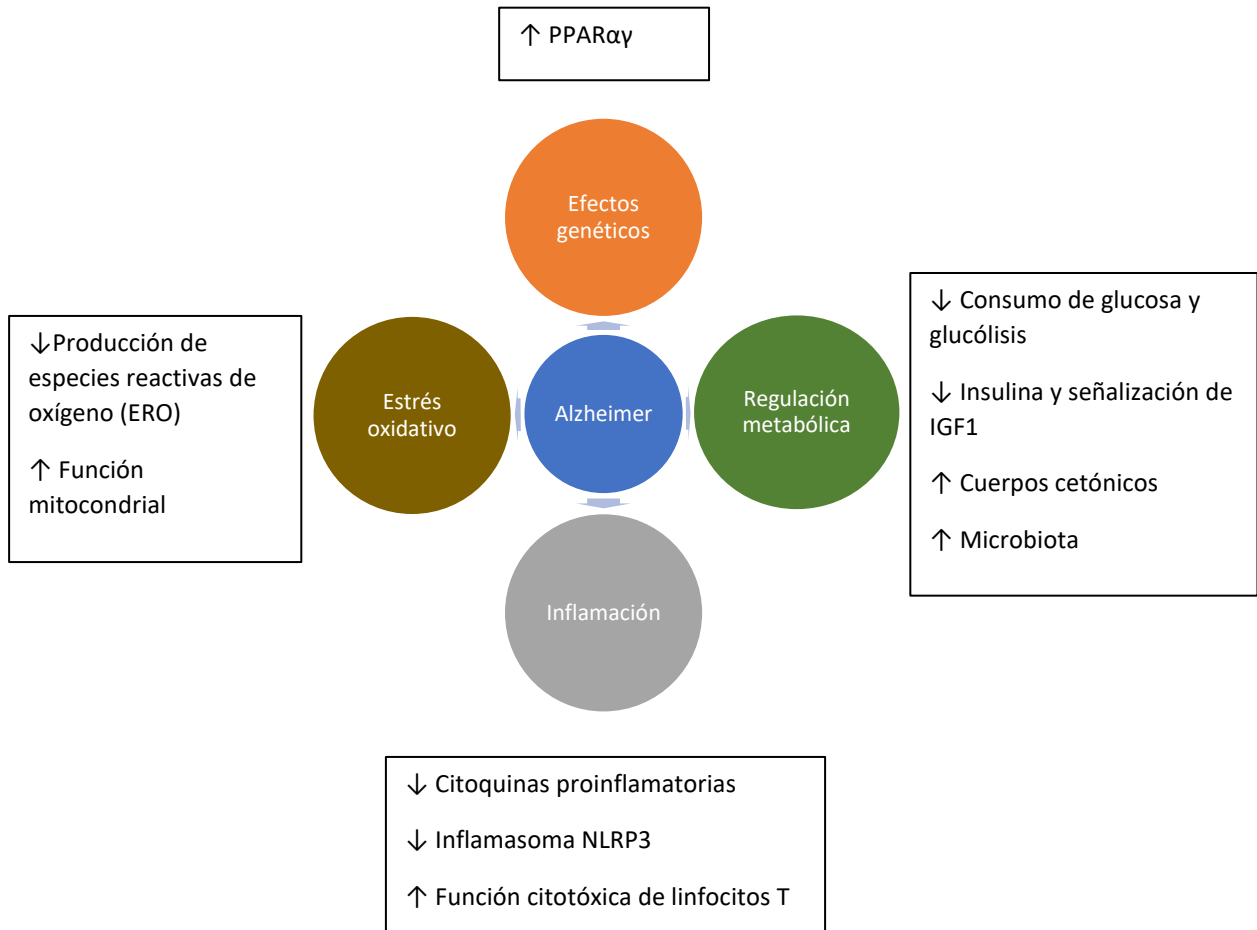


Figura 3. Mecanismos hipotéticos a través de los cuales la dieta cetogénica influye en el desarrollo de la EA. Adaptado de (46)

La dieta mediterránea es un patrón alimentario característico de los países colindantes con el mar Mediterráneo que se complementa con la práctica de ejercicio físico y el clima, y se ha demostrado que tiene múltiples beneficios para la salud. (47) La dieta mediterránea está basada en comidas a base de vegetales, con sólo pequeñas cantidades de carne; más porciones de granos enteros, frutas y verduras frescas, nueces y legumbres; alimentos que en forma natural contengan cantidades altas de fibra; pescado y mariscos; aceite de oliva como la fuente principal de grasa empleada para preparar los alimentos (alto contenido en

carotenos y vitamina; alimentos que se preparan y sazonan de manera simple, sin salsas ni jugos de la carne. Evitando carnes rojas, dulces y otros postres, huevos y mantequilla. (47)

Hay evidencia científica de que la dieta mediterránea es un factor protector frente al desarrollo de enfermedades cardiovasculares y la EA. Se ha visto la necesidad de una adecuada ingesta de ácido docosahexaenoico (DHA) durante el desarrollo del cerebro. Además, parece que el consumo de DHA podría ser importante en estos pacientes. Los polifenoles de frutas y vegetales pueden mejorar la hiperfosforilación de proteína Tau y la acumulación de beta-amiloide en modelos animales. También, hay evidencia de que la interacción de vitaminas del grupo B con genes como MTHFR inducen cambios epigenéticos que disminuyen el deterioro cognitivo. (48)

La alta adherencia a una dieta mediterránea se ha asociado con un menor riesgo de deterioro cognitivo. (49) Los numerosos componentes de la dieta mediterránea tienen efectos aditivos positivos en la prevención de enfermedades cardiovasculares, accidentes cerebrovasculares, deterioro cognitivo asociado con la edad y EA. (48) La suplementación de vitamina D/ácido fólico/ AG ω -3 y la adherencia a un patrón dietético priorizando una mayor ingesta de frutas, verduras, cereales integrales, pescado azul, y los productos lácteos bajos en grasa se han asociado con una reducción en la carga de biomarcadores de la EA. (37) Se ha observado que los ácidos grasos insaturados ω -3, especialmente DHA, alivia la precipitación de β -amiloide en el cerebro. (50) Además, la dieta modula fuertemente la microbiota intestinal, lo que podría ser uno de los mecanismos subyacentes a los beneficios de estos patrones dietéticos para mejorar las perturbaciones relacionadas con la EA en el eje intestino-cerebro. (51)

3.d. Obesidad y EA

La obesidad se asocia con un mayor riesgo de desarrollar síndrome metabólico y DM2, los cuales también son factores de riesgo independientes para el desarrollo de la enfermedad. Además, tanto la obesidad como la DM2 son factores de riesgo para el deterioro cognitivo leve (DCL), y la obesidad también está relacionada con deterioros cognitivos en ausencia de demencia. En particular, la adiposidad central es un factor de riesgo para el deterioro cognitivo, ya que el aumento del tejido adiposo visceral se asocia con un menor rendimiento en tareas de atención y memoria verbal, y con un menor volumen del hipocampo. Además, la presencia de factores de riesgo vascular modificables en la mediana edad aumenta el riesgo de todos los tipos de demencia, incluida la EA, en etapas posteriores de la vida. (52) Se ha descrito que el riesgo de desarrollar EA aumenta tres veces en pacientes obesos sin DM2. El mayor riesgo de desarrollar EA en la obesidad podría estar relacionado con la hiperglucemia, la resistencia a la insulina, el estrés oxidativo y una mayor acumulación de productos finales de glicación. (25)

El riesgo y la patología Tau aumentan debido a una serie de factores y vías, muchos de los cuales interactúan entre sí. Como se muestra en la Figura 3, la apoE4 y la obesidad aumentan de forma independiente el riesgo de EA, así como la inflamación, lo que también contribuye a aumentar el riesgo. Además, se ha demostrado que los portadores de apoE4 tienen un mayor riesgo de sufrir una serie de complicaciones relacionadas con la obesidad, que incluyen aumento de la adiposidad, trastornos metabólicos y riesgo cardiovascular. Por lo tanto, la apoE4 y la obesidad parecen aumentar tanto de forma independiente como cooperativa la inflamación y el riesgo de EA. (52)

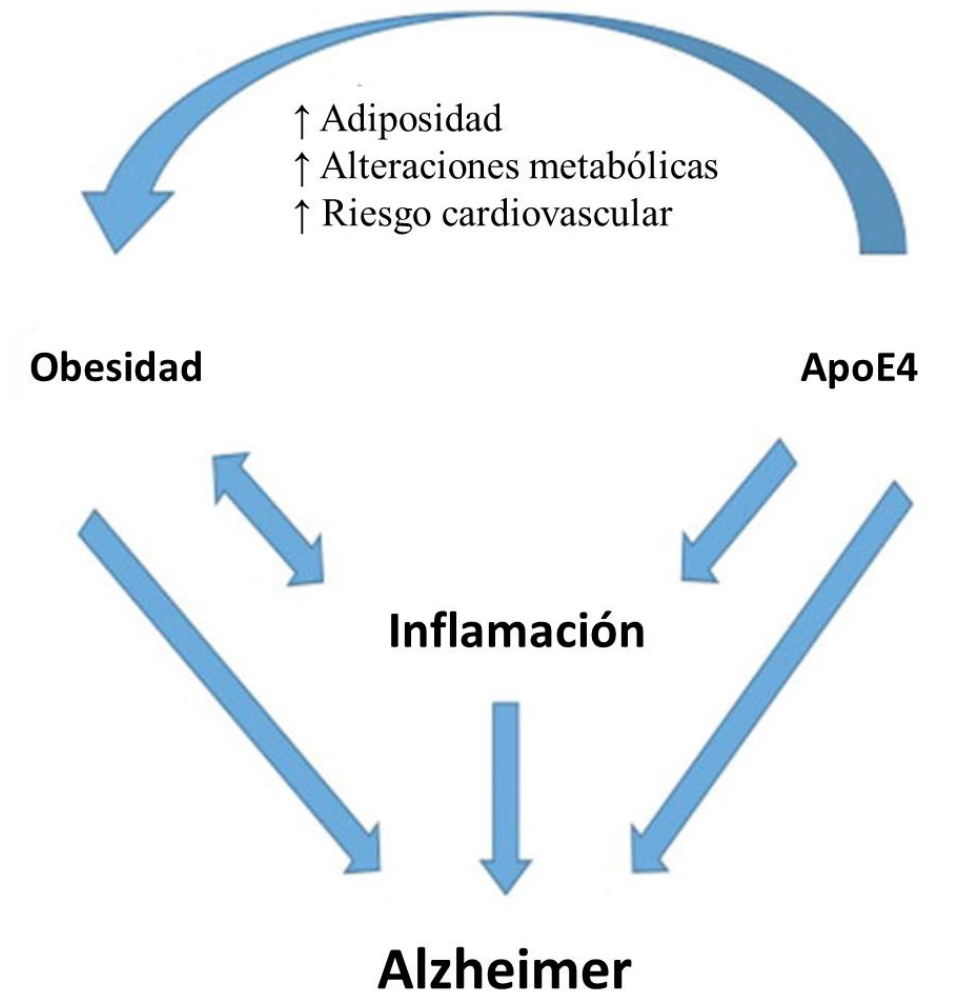


Figura 4. Interacciones entre obesidad, apoE4 e inflamación en la enfermedad de Alzheimer. Adaptado de (52)

La ApoE es la principal apolipoproteína encontrada en el SNC. El alelo E4 es uno de los factores genéticos más firmemente asociados con el riesgo de la enfermedad. La apoE4 es un factor de riesgo para la enfermedad y puede contribuir a las complicaciones relacionadas con la obesidad y al síndrome metabólico. (52) La relación entre la obesidad, APOE4 y EA se muestran en la Figura 3. La homocigosidad de ApoE4 presenta el mayor riesgo genético de EA de inicio tardío, y entre el 50 y el 60 % de los casos albergan 1 o 2 copias de los alelos ApoE4. Los individuos que son homocigotos para los alelos E4 tienen 12 veces más probabilidades de desarrollar EA, y los que son heterocigotos, 3,7 veces. El hipometabolismo de la glucosa en el cerebro de estos individuos se detecta muy pronto, mucho antes de que surja el deterioro cognitivo. (53)

Hay evidencia de que la inflamación periférica inducida por la obesidad y la dieta alta en grasa puede generar inflamación local en el hipotálamo, alterar la plasticidad sináptica y contribuir a los procesos neurodegenerativos alterando la función cognitiva. Se ha visto que la activación de los astrocitos está relacionada con la acumulación de beta amiloide en la corteza cerebral. El proceso de astrogliosis se caracteriza por el aumento de la expresión de la proteína ácida fibrilar glial (PAFG) y esto provoca el depósito de beta-amiloide en el parénquima de cerebro y la microvasculatura cerebral. (54) También, se ha sugerido que el tejido adiposo abdominal metabólicamente desfavorable está particularmente asociado con la resistencia central a la insulina en el hipotálamo y las regiones cognitivas superiores del cerebro. (23)

3.e. Alteraciones en el mecanismo de la leptina

La leptina es una hormona adiposa que se transporta hasta el hipotálamo donde actúa reduciendo el apetito y/o aumentando el gasto energético. Su secreción se asocia positivamente con la cantidad de adipocitos. (55)

Se ha observado que la obesidad provocada por una dieta alta en calorías en modelos de ratones transgénicos portadores del gen Tau humano que albergan la mutación P301S, causa una hiperleptinemia que mejora la astrogliosis, aumenta la expresión de los receptores de la leptina A en los astrocitos y exacerba la patología Tau. El ejercicio voluntario de las ratas mejoró la sensibilidad a la leptina. Los efectos de la obesidad sobre la patología Tau no son fáciles de definir, porque incluyen los efectos de la propia obesidad y los efectos de las enfermedades causadas por la obesidad. La hiperleptinemia podría ser un mecanismo patológico clave que vincula los efectos de la obesidad y el ejercicio con la EA. (56)

Una investigación realizada en ratones hembra nativas demostró que la obesidad provocada por una dieta alta en calorías induce la fosforilación de Tau y que el aumento de la expresión del receptor de leptina en los astrocitos podría estar involucrado en el proceso patológico en el hipocampo de ratón. También sugieren

que el ejercicio físico toma un papel fundamental para la prevención de la EA en pacientes con obesidad. (57)

Los efectos a nivel central de la leptina en ratones transgénicos con EA han demostrado su capacidad para mejorar la fuerza y la plasticidad sináptica, así como para prevenir el depósito de beta-amiloide y la fosforilación de Tau. (58) En un estudio que se realizó en modelos de ratas transgénicas con taupatía (WKY72; SHR72), se observó que la formación de agregados de proteína Tau insoluble se relaciona negativamente con los niveles periféricos de leptina. También se demostró una relación inversa entre varios epítomos de proteína Tau fosforilada y los niveles periféricos de leptina, lo que sugiere que incluso las modificaciones tempranas de la proteína Tau postraduccionales en el cerebro que preceden a la formación de agregados de Tau pueden estar relacionadas con la alteración de la vía metabólica periférica de la leptina. Por lo tanto, los niveles periféricos de leptina están fuertemente asociados con la neurodegeneración. (59)

En ratones resistentes a la leptina (*Lepr* db/db), que desarrollan obesidad y diabetes con la mutación Tau P301L, se demostró que la obesidad y la diabetes promueven la hiperfosforilación de Tau y la acumulación de patología de Tau. También se observó que la leptina es capaz de modular el estado de fosforilación de Tau y, por lo tanto, puede desempeñar un papel neuroprotector. (60)

3.f. Alteraciones en el mecanismo de la adiponectina

La adiponectina es un péptido que es producido principalmente por el tejido adiposo, es la adipocitoquina más abundante, se relaciona inversamente con la cantidad de masa grasa y promueve una acción antiinflamatoria, antiangiogénica, antiaterogénica y vasodilatadora, ejerciendo también efectos beneficiosos sobre los perfiles de lípidos y glucosa. La adiponectina ha demostrado tener un efecto neuroprotector para las células del hipocampo. Muchas otras citocinas (interleucina-6 (IL-6), factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α), etc.) derivadas del tejido adiposo tienen principalmente propiedades proinflamatorias, siendo capaces

de desencadenar y/o potenciar cascadas inflamatorias centrales y también de influir en la secreción de otras adipocitocinas implicadas en la cognición. (58)

La adiponectina regula el metabolismo de la glucosa y los ácidos grasos aumentando la sensibilidad a la insulina de los órganos periféricos. El nivel de adiponectina disminuye con el aumento de la adiposidad central. Además, la obesidad está relacionada con un aumento del deterioro cognitivo y la EA. Se ha visto que la adiponectina tiene un efecto beneficioso sobre la regulación sináptica y la memoria en la EA. Sensibiliza la vía de señalización del IR y suprime la inflamación. Se ha demostrado que tiene una correlación inversa con la disfunción del tejido adiposo y puede aumentar el riesgo de EA porque una serie de mecanismos de neuroprotección de la adiponectina están relacionados con el alivio de la patología. La adiponectina modula una serie de enfermedades metabólicas, incluyendo diabetes, dislipidemia, aterosclerosis y disfunción metabólica comórbida que ocurre en enfermedades cardiovasculares como la hipertensión. Muchos estudios han indicado que los niveles de alteración de adiponectina en plasma y LCR corresponden a una condición distintiva de DCL. La adiponectina protege la BHE al inhibir la apoptosis de las células endoteliales, protege la integridad de las uniones estrechas y mantiene el equilibrio de los transportadores β -amiloide en las células endoteliales. Además, se ha descubierto que la adiponectina es beneficiosa para la DM2 debido a su capacidad para mejorar la sensibilidad a la insulina y se ha utilizado en el tratamiento de la DM2. (61) La reducción de los niveles de adiponectina puede desempeñar un papel importante en el desarrollo de las características de la EA. (35) (Figura 5)

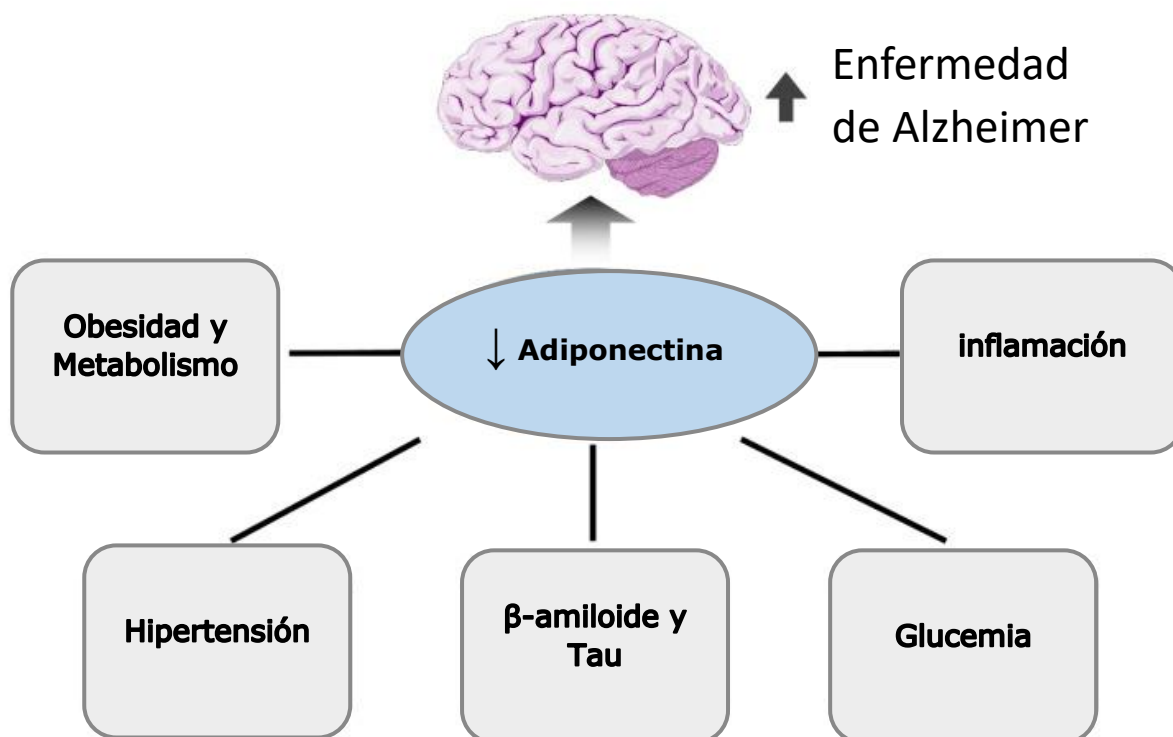


Figura 5. La regulación a la baja de la adiponectina implicada en el mecanismo de la enfermedad de Alzheimer exacerba la patología y el deterioro de la EA. Adaptado de (61)

3.g. Otras alteraciones metabólicas

En un estudio reciente se encontraron factores comunes que relacionan la EA con enfermedades cardiovasculares. Se analizaron muestras de tejido vascular calcificado y se encontraron proteínas que tienen un papel importante en ambas patologías y que podrían relacionarlas entre sí, estas son la ApoE, la haptoglobina, clusterina y alfa-2-macroglobulina. La clusterina, junto con APOE, es la apolipoproteína más expresada en el SNC y comparte importantes similitudes con APOE como su presencia en placas amiloides y su capacidad para unirse a β -amiloide. La haptoglobina es una proteína plasmática que se une a la hemoglobina libre y forma el complejo hemoglobina-haptoglobina, se ha identificado en procesos inflamatorios participando en el sistema inmune. Se ha encontrado niveles más altos de haptoglobulina en personas con deterioro cognitivo. (62)

Un estudio con ratones Tg4510 de edad avanzada presentaban un peso menor al de sus compañeros, y la tasa metabólica en reposo también aumentó a los 7 meses de edad. Además, aumentó la patología Tau y la pérdida de peso corporal se asoció con una reducción drástica en el contenido de tejido adiposo blanco, y la consiguiente disminución de la concentración de leptina en plasma. Sin embargo, la disminución de peso observado parece deberse a un fenotipo hiperactivo progresivo más que a una tasa metabólica aumentada que no se compensa adecuadamente con una mayor ingesta de alimentos. (63)

El colesterol cerebral se sintetiza *in situ* y no puede atravesar la BHE. Para ser exportado desde el sistema nervioso central al circuito sanguíneo, el exceso de colesterol debe convertirse en 24S-hidroxicolesterol por la colesterol 24-hidroxilasa codificada por el CYP46A1. En pacientes con EA, la concentración de 24S-hidroxicolesterol en plasma y LCR es menor que en individuos sanos. Además, se observó que las cantidades de CYP46A1 y 24S-hidroxicolesterol en el hipocampo son menores en ratones THY-Tau22 que en los ratones control. Este estudio sugiere que el deterioro de la memoria y la disfunción sináptica en ratones THY-Tau22 son consecuencia de un déficit de CYP46A1 causado por la patología Tau. (64)

La Glicosilación es la modificación covalente más frecuente en las proteínas y ocurre por la unión de una o más cadenas oligosacarídicas a la secuencia aminoacídica. (65) La O-Glicosilación (O-GlcNAc) es abundante en las neuronas y se produce tanto en la proteína precursora de Tau como en la de amiloide, y protege contra la toxicidad inducida por Tau y β -amiloide. En la EA se produce una disminución de la O-GlcNAc, lo que sugiere que este hipometabolismo de la glucosa puede afectar a las neuronas, contribuyendo a la propagación de especies tóxicas (pequeños oligómeros de Tau) y favoreciendo la neurodegeneración. Estos deterioros en la utilización de la glucosa pueden resultar en deterioros en la O-GlcNAc de la proteína de Tau, la proteína precursora de amiloide (APP) u otros factores que tienen influencia en su toxicidad aguas abajo. (66)

Se ha demostrado un vínculo claro entre la alteración del sueño y la acumulación de péptidos β -amiloide y Tau. El posible vínculo entre la privación del sueño y el aumento de la liberación de β -amiloide y Tau en el líquido intersticial y LCR puede

ser debido a que la privación del sueño inhiba la eliminación eficiente de los péptidos β -amiloide, ya que el sistema linfático se vuelve más eficiente durante el sueño al crear flujos convectivos en el espacio periarterial. La disminución de la eliminación de péptidos β -amiloide en los trastornos del sueño, también proporciona una explicación de la correlación observada entre un nivel más bajo de β -amiloide en el LCR y la rápida progresión de la demencia. Se sabe que los ratones transgénicos exhiben un ritmo circadiano alterado. (53)

Los oligómeros β -amiloide pueden unirse a los RI, desencadenando su internalización, disminuyendo la capacidad de respuesta de las neuronas a la insulina y promoviendo la resistencia a la insulina (RI). Además, RI altera el metabolismo de APP, promoviendo su procesamiento por la β -secretasa y aumentando así la formación del β -amiloide. Además, los factores de riesgo del síndrome metabólico confieren una inflamación sistémica crónica de bajo grado que aparentemente podría estar relacionada con la patología de la EA. De la misma manera, los oligómeros β -amiloide podrían activar las células microgliales y liberar mediadores proinflamatorios como citocinas (por ejemplo, TNF α , IL-6, IL-1 β , IL-18). Los oligómeros β -amiloide pueden activar la señalización de TNF- α y desencadenar la activación posterior de las quinasas de estrés que finalmente bloquean la señalización de la insulina. Como se puede observar, existen varias evidencias que demuestran el papel fundamental del β -amiloide y la RI en el desarrollo tanto de DM2 como de la EA. Por lo tanto, se puede suponer que tanto β -amiloide como RI influyen significativamente en la respuesta inflamatoria central y periférica que eventualmente puede converger en una vía final común que conduzca al proceso neurodegenerativo asociado con la EA. (67)

Se ha comprobado que la testosterona puede reducir la resistencia a la insulina, restablecer el metabolismo de la glucosa, mejorar varios índices de dislipidemia, aumentar la eliminación de β -amiloide al aumentar la expresión y actividad de enzima degradadora de insulina (IDE) y neprilisina (NEP), y reducir la inflamación. Por lo tanto, la testosterona puede servir como modificador de varias vías metabólicas, cuyas interrupciones se han relacionado tanto con la DM2 como con la EA. (68)

3.h. Nutrientes y EA

3.h.1 Omega 3

La ingesta de algunos nutrientes podría estar relacionada directa o indirectamente con la EA. El ácido docosahexanoico (DHA) es un ácido graso poliinsaturado de cadena larga que forma parte de la membrana celular y, además de su papel estructural en estas membranas, también actúa como precursor de moléculas de señalización autacoide y como un potente activador de varios factores de transcripción de genes. (69) Solo una parte muy pequeña de DHA plasmático pasa a través de la BHE hasta el SNC, ya que la mayoría se une a transportadores como la albúmina. Es probable que los intercambios de ácidos grasos poliinsaturados (AGPI) entre la sangre y el cerebro puedan estar regulados por lipoproteínas ya sea ubicadas en la BHE o circulando en la sangre. Uno de estos reguladores potenciales es la ApoE. Se ha demostrado que el transporte de ApoE4 reduce la captación de DHA en el SNC según estudios en modelos animales o datos de LCR humano. Un alto consumo de alimentos ricos en AGPI w-3 se asocia con un mejor rendimiento, y posiblemente con la prevención del deterioro cognitivo relacionado con la edad o EA. También, se han publicado disminuciones inducidas por DHA en amiloide, Tau o neuropatologías sinápticas en modelos animales. Del mismo modo, se ha observado una reducción de los marcadores de neuroinflamación tras la ingesta de AGPI w-3. Además, los AGPI w-3 también brindan protección a las neuronas dopaminérgicas en modelos animales. (49)

La microglía tiene dos fenotipos: uno proinflamatorio y otro antiinflamatorio; esta polarización de la microglía depende del tipo de citocinas y marcadores secretados que expresan en la superficie celular. En la EA la microglía inflamatoria es más predominante debido a la acumulación de proteínas anormales que no han sido eliminadas. Los AGPI w-3 pueden mejorar la polarización de la microglía hacia el fenotipo fagocítico antiinflamatorio, al regular al alza o a la baja la expresión de ciertos receptores en la superficie de la microglía cambiando su fenotipo. También afectan la flexibilidad de la membrana celular que contribuye al estado de polarización de la microglía. (70)

3.h.2 Cafeína

En un estudio realizado en ratones transgénicos THY-Tau22, resultó que la ingesta crónica de cafeína previene el desarrollo de déficits de memoria espacial, donde además la mejora de la memoria se asoció con una reducción de la fosforilación de Tau en el hipocampo, a la vez que mitigó varios marcadores de estrés oxidativo y proinflamatorios (71)

3.h.3 Compuestos polifenólicos

Se ha observado que los polifenoles de frutas y verduras modulan la hiperfosforilación de Tau y la agregación de beta amiloide en modelos animales de la EA. También, parece que las vitaminas del grupo B interactúan con genes como MTHFR para inducir cambios epigenéticos. (48)

El resveratrol (3, 5, 4'-trihidroxi- trans - estilbeno) es un tipo de polifenol producido en varias plantas, especialmente en la piel y las semillas de la uva. Se ha descubierto que el resveratrol exhibe una función neuroprotectora en modelos animales y atenúa significativamente el daño por estrés oxidativo y mejora el deterioro motor y cognitivo. (72)

Los flavonoides son una gran familia de compuestos de polifenoles dietéticos que incluye a más de 5000 tipos. Se encuentran de manera constitutiva en todas partes en las plantas y, por lo tanto, están ampliamente disponibles en la dieta humana. Las seis subclases principales de flavonoides son: antocianidinas, flavonas, isoflavonas, flavonoles, flavanonas y flavan-3-ols (flavanoles). El consumo de flavonoides disminuye el deterioro cognitivo con el envejecimiento. Numerosos estudios *in vitro* e *in vivo* han demostrado que los flavonoides pueden actuar dentro de procesos y vías relevantes para la EA, como la patología y Tau, inflamación, estrés oxidativo y neurogénesis. (73)

Las antocianinas son un grupo de compuestos naturales que pertenecen al subgrupo de los flavonoides. Las antocianinas son compuestos hidrosolubles que dan color a muchas frutas y verduras, y se encuentran de forma natural en las cerezas, los arándanos, las fresas, las uvas moradas, las frambuesas, las grosellas negras y el vino tinto. La antocianina poliflavonoide dietética natural mejora la sensibilidad a la insulina, atenúa la resistencia a la insulina a nivel de los tejidos objetivo, inhibe la oxidación de ácidos grasos libres y anula la liberación de citocinas inflamatorias periféricas en individuos obesos (prediabéticos), que son responsables de la resistencia a la insulina, la hiperglucemia sistémica, la inflamación sistémica, desequilibrio de la homeostasis del metabolismo cerebral, acumulación de β -amiloide y respuestas neuroinflamatorias. Se ha demostrado los efectos protectores de las antocianinas a través de diferentes mecanismos, especialmente al reducir el estrés oxidativo y estimular el sistema antioxidante endógeno. (74)

3.h.4 Carotenoides

Los carotenoides son pigmentos orgánicos hidrosolubles que se encuentran principalmente en las plantas, en algas, bacterias fotosintéticas y algunos tipos particulares de hongos. Algunos de estos carotenoides presentan la capacidad de convertirse en vitamina A cuando son liberados en el cuerpo. Es el caso del β -caroteno, alfacaroteno y la beta-criptoxantina. El retinol (Vitamina A) es una vitamina liposoluble que se almacena en el hígado. Hay dos tipos diferentes de vitamina A que se encuentran en la alimentación: la vitamina A preformada se encuentra en productos de origen animal como carne de res, pescado, aves de corral y productos lácteos; y los precursores de la vitamina A, también conocidos como provitamina A, se encuentran en alimentos de origen vegetal, como frutas y verduras. El tipo más común de provitamina A es el β -caroteno. Se ha observado que la deficiencia de vitamina A y β -caroteno podría estar implicado en la neuroinflamación en la EA. Estos nutrientes regulan la expresión de algunos genes que codifican transportadores y receptores de los neurotransmisores, factores de transcripción y hormonas neuropeptídicas. Los retinoides y carotenoides afectan a la fisiopatología de la patología a través de varios mecanismos ofreciendo efectos

neuroprotectores como la inhibición de la síntesis y acumulación de β -amiloide, un efecto antiinflamatorio y reducción de la neurotransmisión. Se ha encontrado una menor concentración en plasma de β -caroteno y vitamina A en pacientes con EA. (75)

3. i. Inflamación y EA

Existe evidencia de que la patología Tau está asociada con la neuroinflamación. Se ha demostrado que la insulina modula muchos aspectos del proceso inflamatorio. Así, a dosis bajas, la insulina ejerce efectos antiinflamatorios; mientras que, durante la hiperinsulinemia crónica, la insulina puede exacerbar las respuestas inflamatorias y aumentar los marcadores de estrés oxidativo. También, se ha observado que una dieta alta en grasa conduce a un aumento significativo de los niveles de citoquinas proinflamatorias, quimioquinas; así como astrocitosis reactiva y microgliosis. (76)

La inhibición de TNF- α puede prevenir la resistencia a la insulina en pacientes con DM2. La evidencia indica que la neuroinflamación, la resistencia a la insulina y la acumulación de β -amiloide provocan de manera conjunta la neurodegeneración. La generación y el depósito excesivos de β -amiloide causan resistencia a la insulina y activa cascadas neuroinflamatorias. Por el contrario, la neuroinflamación aumenta la generación de β -amiloide y también contribuye a la resistencia a la insulina. A su vez, la resistencia a la insulina provoca una disminución de la eliminación de β -amiloide y exacerba aún más tanto la neuroinflamación como el depósito de β -amiloide. (30)

Se sabe que la inflamación crónica exacerba la RI asociada con estados patológicos sistémicos, por lo tanto, la neuroinflamación también podría tener un papel etiopatológico importante en las resistencias cerebrales a la insulina y al IGF-1 que ocurren en la EA. Además, la inflamación tiene efectos inhibitorios sobre la expresión y la función de la incretina (orexina), mientras que la reducción de la resistencia a la insulina que ofrece la activación de la señalización de la incretina inhibe las citocinas proinflamatorias, como el TNF- α . (32)

En un estudio se utilizaron dos modelos animales diabéticos distintos; ratas con dieta de libre elección rica en grasas y azúcar (fCHFHS) que son resistentes a la insulina y ratas tratadas con estreptozotocina que tienen deficiencia de insulina. Los animales tratados con estreptozotocina demostraron un aumento de la fosforilación de Tau en el cerebro como se esperaba, mientras que los animales alimentados con la dieta fCHFHS no lo hicieron. Se vio que la DM no induce neuroinflamación en las regiones cerebrales afectadas por la EA, y la neuroinflamación no es un requisito previo para la fosforilación de Tau. Por lo tanto, se concluyó que el aumento de la fosforilación de Tau se produce independientemente de la neuroinflamación para este modelo. (77)

El aumento de la respuesta inflamatoria, la liberación de citoquinas y los niveles de colesterol y LDL son características de la EA. Es posible que haya una conexión entre el metabolismo de los lípidos y la inflamación. La activación del inflamasoma NLRP3 puede ser inducida por la fagocitosis de los cristales de colesterol, con disrupción lisosomal, o por la activación de las vías del complemento por el colesterol, lo que resulta en la posterior activación de la caspasa-1 y la liberación de IL-1 β . También, se ha informado de que los niveles de receptores activados por proliferadores de peroxisomas (PPAR) alfa y gamma (factores de transcripción activados por ligandos para el metabolismo de los lípidos con un papel primordial en los procesos antiinflamatorios) están alterados en la EA. ApoE es crucial en la regulación de los niveles de colesterol y en la degradación de β -amiloide por parte de las células microgliales. Las variaciones genéticas de ApoE pueden inducir inflamación tanto sistémica como del SNC, a través de una mayor liberación de citocinas proinflamatorias. (78) La alteración de la homeostasis entre las citocinas inflamatorias (IL-1, IL-10, IL-13 y TNF- α) y antiinflamatorias (IL-4, IL-10 e IL-13) promueve los daños fisiopatológicos y desencadena además diferentes vías de señalización que pueden regular otros mecanismos celulares relacionados con la expresión génica, la viabilidad celular, la integridad sináptica y la homeostasis iónica. FLAP es la pequeña proteína que activa la enzima 5 lipooxigenasas (5-LO) que produce ácido 5-, 12-, 15-hidroperoxi-eicosatetraenoico (HPETE) y leucotrienos (LT) a partir de ácido araquidónico (AA). Indudablemente, la evidencia reciente sugiere que la participación de 5-LO promueve tanto el inicio como la progresión de la enfermedad en la edad avanzada. (79)

La inflamación crónica, la resistencia a la insulina y el estrés oxidativo son factores sólidos que participan en el desarrollo de la EA. Parece que los altos niveles de lípidos circulantes y los desequilibrios de glucosa amplifican la peroxidación lipídica que disminuye gradualmente los sistemas antioxidantes, provocando altos niveles de metabolismo oxidativo que afecta la estructura celular, lo que lleva al daño neuronal. (79)

3.j. Microbiota y EA

Los cambios en la composición microbiana a lo largo de la historia sugieren un aumento del riesgo de EA. Los avances recientes en la investigación sobre la etiología de la enfermedad sugieren que la disbiosis de la microbiota (oral, nasal, intestinal) durante la vida puede provocar una respuesta inflamatoria sistémica y afectar la respuesta inmunitaria de la microglía en el cerebro. Cada vez más datos experimentales y clínicos confirman el papel clave de la disbiosis intestinal y la interacción de la microflora intestinal con el huésped en el desarrollo de la neurodegeneración. La microflora intestinal puede afectar el eje cerebro-intestino-microbiota a través de mecanismos inmunológicos, neuroendocrinos y nerviosos directos. El intercambio bidireccional de información entre el microbioma intestinal y el cerebro sugiere que el contenido intestinal puede afectar el desarrollo, la maduración, la actividad cognitiva, las funciones y la salud del cerebro. Se ha observado una disminución significativa en la función cognitiva en ratones trasplantados microbianos de pacientes con EA en relación con la edad. Se ha sugerido que la microflora intestinal afecta el comportamiento del huésped a través de sus propios metabolitos. (80)

El deterioro de la BHE puede desencadenar la respuesta inflamatoria y aumentar la translocación bacteriana, lo que hace que las bacterias y los metabolitos atraviesen la barrera intestinal y afecten al cerebro. Algunos estudios han demostrado que la alimentación con prebióticos específicos puede afectar a los microbios intestinales y al perfil de AGCC (ácidos grasos de cadena corta) fecal en ratones de mediana edad, lo que puede reducir la infiltración cerebral de monocitos Ly-6Chi causada por el envejecimiento y la neuroinflamación. En un estudio se

encontraron un total de 11 géneros en las heces de pacientes con EA significativamente diferentes de los de personas sanas, y *Akkermansia muciniphila* se correlacionó positivamente con la atrofia del hipocampo. (50) Algunos estudios han reportado una diversidad más baja y una proporción más baja de *Firmicutes* a *Bacteroidetes* en sujetos con EA, mientras que se encontró una diversidad más baja, *Firmicutes* más bajos y *Proteobacteria* más altos en pacientes con EA en comparación con pacientes con deterioro cognitivo leve y sujetos normales (51)

La disbiosis intestinal puede tener un papel crucial en la progresión de la EA al promover la RI en la periferia y en el cerebro. Existe una asociación negativa entre una carga bacteriana antiinflamatoria reducida y la patología de la EA. Por otro lado, un microbioma intestinal abundantemente antiinflamatorio presumiblemente disminuye el riesgo y la progresión de la EA mediante la producción de factores protectores, como SCFA. En el estado prediabético se observan abundantes bacterias proinflamatorias, y el aumento de la proporción de *Bacteroidetes* a *Firmicutes* se acompaña de una reducción de la tolerancia a la glucosa en la diabetes. Esto indica que la inflamación sistémica, influenciada por la composición del microbioma intestinal, puede tener un papel importante en la progresión de la prediabetes y la EA. (81)

En un estudio piloto se vio que la microbiota intestinal es distinta en los participantes con deterioro cognitivo leve (mayor abundancia de phylum *Proteobacteria*, clase *Gammaproteobacteria* y familia *Enterobacteriaceae*) en comparación con sus contrapartes cognitivamente normales. Además, se observó que la dieta cetogénica mediterránea altera la microbiota intestinal y los SCFA, y estos cambios se asociaron con biomarcadores mejorados de AD en el LCR en adultos mayores. La microbiota intestinal produce numerosos metabolitos que afectan directa o indirectamente las funciones cerebrales. Entre estos, se sabe que los AGCC, incluidos el acetato, el propionato y el butirato, modulan beneficiosamente los sistemas nerviosos periférico y central. El acetato cruza la BHE y modula las señales cerebrales para regular la ingesta de alimentos afectando a las células microgliales. Existe evidencia de que el butirato mejora significativamente el aprendizaje y la memoria al aumentar la expresión de genes asociados al aprendizaje en modelos de ratones y restaura la acetilación de histonas. Esta evidencia indica que restaurar la producción de AGCCF en el

intestino puede ayudar a prevenir o mejorar la patología. Además, el microbioma intestinal se asocia con cambios en la señalización de neurotransmisores, la expresión de proteínas sinápticas, la potenciación a largo plazo y la mielinización. (82)

3.k. Envejecimiento y EA

Se sabe que el envejecimiento es el principal factor de riesgo de la EA. Varias condiciones comórbidas en el envejecimiento están asociadas con el riesgo de hipoperfusión cerebral e hipometabolismo de la glucosa. (27)

En ratones transgénicos Tau Tg4510 se muestran disminuciones relacionadas con la edad en el peso corporal debido a la reducción de tejido blanco adiposo. Esto estuvo acompañado por la acumulación de la patología Tau y por un aumento espectacular de la actividad. El metabolismo en reposo se vio afectado de manera diferente con el envejecimiento de una manera que se correlaciona con la gravedad de la patología. Curiosamente, la pérdida de peso corporal se asoció con una reducción drástica del contenido de tejido adiposo blanco y la consiguiente disminución de la concentración de leptina en plasma. (63) Otro estudio en ratones THY-Tau22 el aumento de la edad disminuyó de forma más potente la movilidad y aumentó la ansiedad en todos los ratones. Se observó una fuerte neuroinflamación representada por microgliosis y astrocitosis en machos de 11 meses, pero no en hembras. Una neuroinflamación tan fuerte estuvo acompañada de una fosforilación exacerbada de la proteína Tau, que era mayormente visible en el hipocampo y la amígdala y moderadamente visible en la corteza. Además, probablemente como resultado del aumento de la neuroinflamación en los cerebros de los machos THY-Tau22, pero no de las hembras, estos machos mostraron una memoria espacial a corto plazo deteriorada. Además, las hembras de 11 meses, pero no los machos, mostraron un fuerte empeoramiento de la plasticidad sináptica y postsináptica, aunque no mostraron un empeoramiento de la neuroinflamación causada por el transgén Tau o la dieta alta en grasa. (40)

La exposición a largo plazo a una dieta HFHC (alta en grasas y colesterol) causó un deterioro cognitivo que se exacerbó con el envejecimiento. También aparecieron marcadores de menor viabilidad neuronal e integridad dendrítica, mientras que se incrementó la activación de las células microgliales en la misma región del cerebro. Las ratas envejecidas con dieta HFHC también tenían niveles elevados de la fosforilación de Tau, lo que proporciona un vínculo biológico potencial entre el envejecimiento y el deterioro de la memoria inducido por la dieta HFHC. (41)

3.I. Termorregulación y EA

Según un estudio, la hiperfosforilación de Tau se debe predominantemente a la hipotermia como consecuencia de la alteración de la termorregulación en ratones ob/ob, una cepa transgénica caracterizada por obesidad manifiesta, intolerancia a la glucosa y resistencia a la insulina. Observaron que la DM2 conduce a una hiperfosforilación progresiva de Tau debido a la hipotermia, que se revierte con la normotermia. Temperaturas más bajas regulan la fosforilación de Tau, aumentándola en un 80% por cada °C por debajo de 37 °C, a través de un efecto directo y diferencial sobre las actividades enzimáticas de las quinasas y fosfatasas de Tau. La hipotermia derivada de la diabetes podría acelerar la patología Tau. (83)

En ratones db/db que son hiperfágicos y desarrollan obesidad asociada con hiperinsulinemia y resistencia severa a la insulina se observó que la DM2 conduce a cambios tempranos en la fosforilación de Tau probablemente relacionados con la desregulación de JNK y PP2A, mientras que la hiperfosforilación posterior es principalmente una consecuencia de la hipotermia inducida por la diabetes. (84)

3.m. Estudios en humanos

En una población metabólicamente sana con cognición normal se encontró, sorprendentemente, que las personas obesas tenían niveles más bajos de biomarcadores relacionados con la proteína Tau en el LCR que las personas no obesas en la vejez, y hubo correlaciones protectoras de colesterol total o LDL-C con Tau en el LCR. Estos hallazgos proporcionaron nueva evidencia de que la obesidad metabólicamente saludable y los lípidos en la vejez podrían ser factores protectores para la neurodegeneración, lo que puede ayudarnos a aclarar las asociaciones de la obesidad o los lípidos con algunas enfermedades neurodegenerativas. (85)

En un estudio de cohortes en hombres no se encontraron asociaciones entre los factores de riesgo vascular y la EA, aunque se vio que si había una relación entre estos factores y el riesgo futuro de demencia por causas vasculares. La glucosa alta en ayunas se asoció con un mayor riesgo de demencia de todo tipo solo cuando se midió a los 70 años. Las personas con un alelo APOE4 y factores de riesgo vascular tenían el mayor riesgo de demencia. (86)

En una revisión sistemática y metaanálisis sobre estudios de cohortes se obtuvo que el consumo diario de frutas, verduras, pescado y aceites ricos en omega-3 pueden disminuir el riesgo de demencia y de EA, especialmente entre las personas no portadores de APOE4. (87)

En un ensayo clínico aleatorizado en personas con demencia leve a moderada debido a la EA, se observó que el resveratrol puede mantener la integridad de la BBB a través de la reducción de MMP9 (metaloproteinasa 9; marcador de neurodegeneración y neuroinflamación) del LCR. Además, puede retardar el deterioro cognitivo en la EA a través de una respuesta inmunitaria central y periférica coordinada que también puede detener la muerte neuronal. (88)

En pacientes con un grado leve a los que se le administró un suplemento de omega-3 se encontró cambios en el perfil de ácidos grasos omega-3 en LCR, lo que sugiere la transferencia de estos ácidos grasos a través de la BHE en adultos. (89) En un estudio piloto aleatorizado demostró diferencias específicas en la firma

del microbioma intestinal entre adultos mayores con deterioro cognitivo leve frente a otros individuos cognitivamente normales. Además, se observó que la dieta cetogénica mediterránea modificada puede modular el microbioma intestinal y los metabolitos en asociación con biomarcadores de EA mejorados en el LCR. (90)

3.n. Estudio bibliométrico

Una vez realizada la revisión bibliográfica, y establecidos los distintos apartados de la misma, se procedió al estudio bibliométrico de los artículos empleados en el apartado de resultados (Anexo I). En primer lugar, se procedió a separar los artículos originales de las revisiones (Figura 6 A), constituyendo los artículos originales el 43.5% del total, así como la distribución de los mismos por países, basados en la afiliación del autor preferente (Figura 6 B). A continuación, se evaluó el factor de impacto (IF) de las publicaciones, en función de los apartados presentados en los resultados (Figura 7 C), así como en función de la categoría donde se encuentra la revista, pero siempre considerando aquella donde tiene un ranking más elevado (Figura 7 D). El análisis estadístico no mostró diferencias significativas ni en los IF por apartados, ni tampoco por las categorías de las revistas.

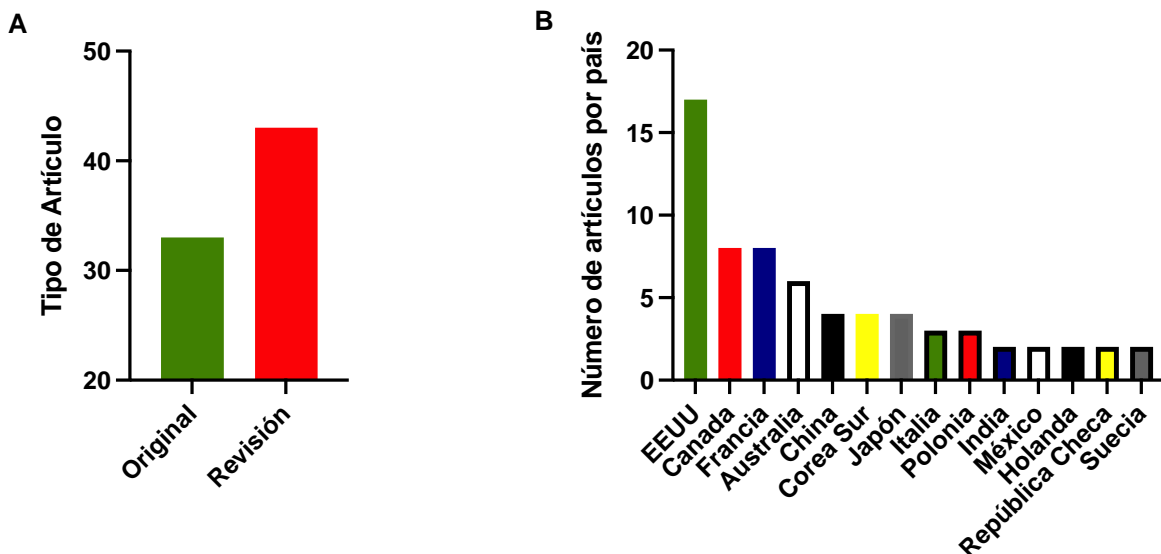


Figura 6: (A) Muestra el número de artículos originales y de revisión que se emplearon en el estudio. (B) El histograma ilustra la distribución de los artículos por países, siempre y cuando hayan elaborado un mínimo de dos.

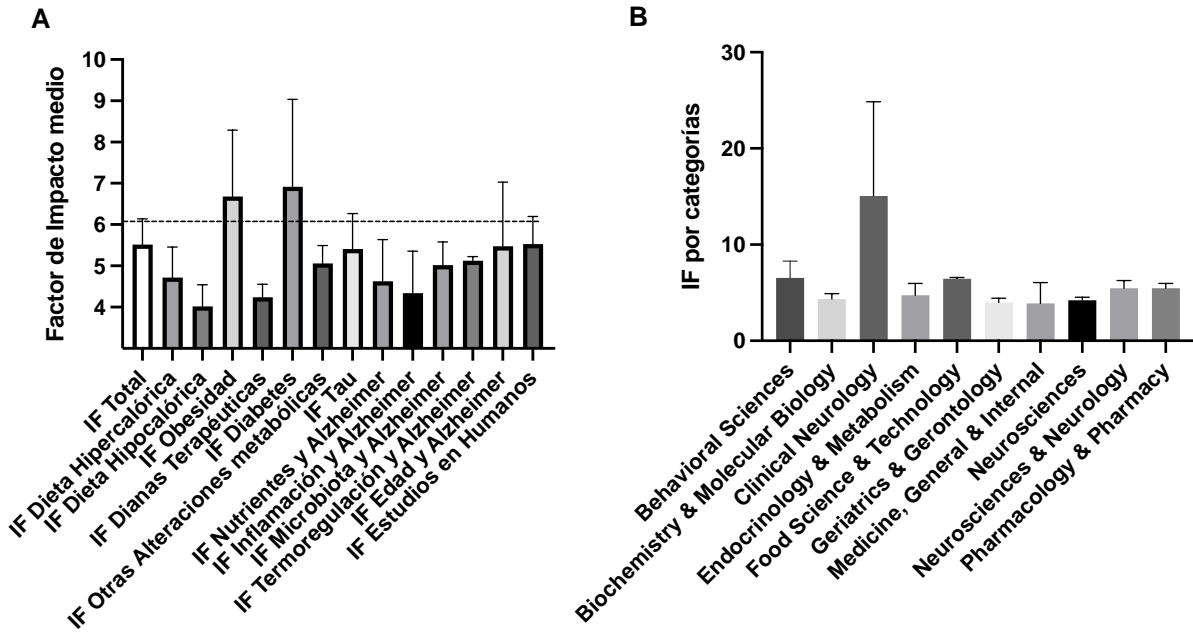


Figura 7: (A) El análisis estadístico mediante la ANOVA de una cola seguidos por el test de Fisher no mostró diferencias significativas ni entre los distintos apartados (B) ni entre las categorías establecidas con respecto al ranking de la revista en su año de publicación.

4. DISCUSIÓN

La EA es una enfermedad compleja y requiere de mucha investigación futura para encontrar los mecanismos causantes precisos. El estudio de alteraciones metabólicas en el cerebro es bastante complicado, ya que las herramientas para su estudio son limitadas.

Parece bastante evidente que existe una relación entre algunos mecanismos metabólicos y la EA. Aunque no se tiene claro el mecanismo por el cuál la alteración del metabolismo de la glucosa a nivel central y periférico afecta a la enfermedad, hay evidencias suficientes de que existe una implicación. Así, se ha demostrado que la resistencia a la insulina empeora la función cognitiva, produce una mayor neurodegeneración y aumenta el riesgo de demencia. Algunos mecanismos que podrían estar detrás de estos cambios son la hipoperfusión cerebral de glucosa, la disfunción mitocondrial, una mayor producción y acumulación de β -amiloide debido a la resistencia y deficiencia de insulina, y la producción de especies reactivas de oxígeno. (26)(27)(21)(18)(22)(11)(23)(31)(25)(26)

Las dietas ricas en azúcares simples, grasas saturadas/trans, productos finales de glucosilación avanzada y carnes procesadas pueden incitar una influencia proinflamatoria en el cerebro de los pacientes con alzheimer y, al mismo tiempo, acelerar la obesidad, la hipertensión, la dislipidemia, la aterosclerosis y la diabetes tipo 2. Estudios en ratones han comprobado que una dieta alta en grasas puede aumentar la carga de biomarcadores de alzheimer, provoca alteraciones en la memoria, promueve la fosforilación de la proteína Tau, incrementa la neuroinflamación y acelera el deterioro cognitivo en la EA. Los mecanismos de activación de SGK1, la inclusión del exón 10 de la proteína Tau y la inactivación de Nrf2 parecen vincular los efectos de una dieta alta en grasas y la EA. (37)(38)(39)(40)(41)(42)(43)

Al contrario, se ha visto que una dieta baja en grasas y proteínas puede mejorar el rendimiento cognitivo, disminuir la acumulación de proteína Tau en el cerebro y reducir la muerte neuronal. La dieta cetogénica parece tener beneficios en la EA, mejorando la función mitocondrial y el metabolismo celular. Existe evidencia de que un patrón de dieta mediterránea (que se caracteriza por basarse en el consumo de alimentos vegetales: granos enteros, frutas, verduras, legumbres,

frutos secos (nueces); pescado, marisco; aceite de oliva como principal fuente de grasa; y pequeñas cantidades de carnes rojas) es un factor protector frente a la EA, entre otras enfermedades. Además, la dieta mediterránea se ha asociado a una reducción de biomarcadores de EA. (37)(45)(39)(48)(42)(30)(50)

La obesidad es un factor de riesgo de ECV que, a su vez, es un factor de riesgo para la EA. Por lo tanto, la obesidad es un factor de riesgo de EA. Numerosos estudios coinciden en que APOE4 es un factor genético que aumenta el riesgo de EA, y se relaciona con la obesidad. (52)(25)(46)(54)(23)

La hiperleptinemia parece que se relaciona con el proceso patológico de la EA aunque aparecen resultados contradictorios en distintos estudios. (48)(56)(57)(51)(59)(60) La adiponectina, al contrario, parece vincularse con un efecto neuroprotector, es capaz de aumentar la sensibilidad a la insulina periférica, mejora la memoria y protege la integridad de la BHE en el Alzheimer. Además, la adiponectina puede ser un factor protector frente a otras enfermedades metabólicas y ECV que se relacionan con la EA. (58)(54)(35)

La clusterina, APOE4, haptoglobina y alfa-2-macroglobulina pueden tener un papel importante en el vínculo entre las ECV con la EA. (55)

Otros mecanismos metabólicos que podrían afectar a la EA son: déficit de CYP46A1 que provoca un aumento de colesterol en el SNC, disminución de la O-Glicosilación, inflamación crónica, estrés oxidativo, alteración del sueño y déficit de testosterona. (63)(57)(59)(46)(68)

Se ha observado en modelos animales que el DHA puede mejorar la función cognitiva, reducir la neuroinflamación, proteger a las neuronas de la degradación. Además, los AG w-3 parecen tener un efecto antiinflamatorio en la microglía. La cafeína se asocia con la prevención de déficit de memoria espacial en ratones, y una disminución de la fosforilación de la proteína Tau. Algunos polifenoles, como el resveratrol y los flavonoides modulan la fosforilación de proteína Tau y agregación de β -amiloide. Los datos sugieren que la deficiencia de vitamina A y β -caroteno podrían provocar neuroinflamación en la EA. (42)(64)(65)(41)(66)(67)(68)(75)

La neuroinflamación se ha postulado como uno de los mecanismos fundamentales implicado en el desarrollo de la EA. Se han propuesto varios procesos que podrían

activar la neuroinflamación. La insulina participa en la inflamación, por lo que la alteración de la acción de la insulina podría afectar a este proceso. Algunos estudios han demostrado que una dieta alta en grasas puede aumentar la neuroinflamación. (70)(23)(25)(17)(71)(72)(79)

También, se ha estudiado la alteración de la microbiota como una posible causa que se podría relacionar con la EA a través del eje intestino-cerebro. Algunos estudios han reportado tipos de bacterias diferentes en personas con EA. Se ha indicado que la inflamación podría ser un mecanismo que relaciona la microbiota con la EA. Puede que los AGCC producidos por microbiota, modulen las características de la enfermedad. Se han visto efectos de mejora en el aprendizaje y en la memoria provocados por AGCC como el butirato. (75)(82)(56)(33)(41)

Tanto la resistencia a la insulina, la obesidad y la microbiota pueden ser modificadas por la actividad física y el tipo de alimentación. Por lo tanto, una dieta saludable sería un importante factor protector frente a la EA.

Por lo tanto, es evidente que el mantenimiento de unos hábitos de vida saludable y una dieta adecuada son esenciales para intentar evitar o retrasar enfermedades como la EA.

Los escasos estudios en humanos declaran resultados controvertidos en comparación con los estudios en animales, por lo tanto, se debe seguir investigando que mecanismos desencadenan la EA y como afectan las alteraciones metabólicas a esta enfermedad.

5. CONCLUSIONES

La mayoría de estudios hasta la fecha, y por lo tanto de los resultados obtenidos, se han llevado a cabo en animales de experimentación y hay relativamente pocos estudios en humanos. Teniendo en cuenta que no hay un modelo que comparta todas las características de EA, esto es una limitación. No obstante, las conclusiones de nuestro trabajo han sido:

- La resistencia a la insulina, la diabetes mellitus tipo 2, la hiperleptinemia, el déficit de adiponectina, la neuroinflamación son alteraciones metabólicas que parecen contribuir a la etiopatogenia del Alzheimer.
- La obesidad es un factor de riesgo importante para el Alzheimer.
- Una dieta baja en grasas, así como un patrón de dieta mediterránea pueden ser factores protectores frente a la enfermedad de Alzheimer.
- Algunos nutrientes como el Omega-3, la cafeína, los polifenoles y los carotenoides se relacionan con una mejora en los síntomas de la enfermedad.
- La microbiota podría tener un papel importante en el desarrollo del Alzheimer a través del eje intestino-cerebro.
- Otros factores como la termorregulación parecen estar involucrados en la enfermedad.

6. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Wisniewski T, editor. Alzheimer's Disease [Internet]. Codon Publications; 2019. Available from: <https://exonpublications.com/index.php/exon/article/view/229>
2. Gratuze M, Joly-Amado A, Vieau D, Buée L, Blum D. Mutual relationship between tau and central insulin signalling: Consequences for ad and tauopathies? *Neuroendocrinology*. S. Karger AG; 2018. p. 181–95.
3. Ahn KC, Learman CR, Baker GB, Weaver CL, Chung PS, Kim HG, Song MS. Regulation of diabetes: A therapeutic strategy for Alzheimer's disease? *Journal of Korean Medical Science*. Korean Academy of Medical Science; 2019.
4. Sergeant N, Bretteville A, Hamdane M, Caillet-Boudin ML, Grognet P, Bombois S, Blum D, Delacourte A, Pasquier F, Vanmechelen E, et al. Biochemistry of Tau in Alzheimer's disease and related neurological disorders. *Expert Review of Proteomics*. Future Drugs Ltd; 2008. p. 207–24.
5. Villarejo Galende A, Eimil Ortiz M, Llamas Velasco S, Llanero Luque M, López de Silanes de Miguel C, Prieto Jurczynska C. Report by the Spanish Foundation of the Brain on the social impact of Alzheimer disease and other types of dementia. *Neurologia*. Spanish Society of Neurology; 2021. p. 39–49.
6. Rönnekaa E, Zethelius B, Lannfelt L, Kilander L. Vascular risk factors and dementia: 40-year follow-up of a population-based cohort. *Dementia and Geriatric Cognitive Disorders* 2011;31:460–6.
7. Barberger-Gateau P, Raffaitin C, Letenneur L, Berr C, Tzourio C, Dartigues JF, Alpérovitch A. Dietary patterns and risk of dementia The Three-City cohort study* [Internet]. 2007. Available from: www.neurology.org
8. Ahn KC, Learman CR, Baker GB, Weaver CL, Chung PS, Kim HG, Song MS. Regulation of diabetes: A therapeutic strategy for Alzheimer's disease? *Journal of Korean Medical Science*. Korean Academy of Medical Science; 2019.
9. Dourlen P, Fernandez-Gomez FJ, Dupont C, Grenier-Boley B, Bellenguez C, Obriot H, Caillierez R, Sottejeau Y, Chapuis J, Bretteville A, et al. Functional screening of Alzheimer risk loci identifies PTK2B as an in vivo modulator and early marker of Tau pathology. *Molecular Psychiatry* Nature Publishing Group; 2017;22:874–83.
10. Mantzavinos V, Alexiou A. Biomarkers for Alzheimer's Disease Diagnosis. *Current Alzheimer Research* [Internet] Bentham Science Publishers; 2017 [cited 2022 Apr 20];14:1149. Available from: [/pmc/articles/PMC5684784/](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35684784/)
11. Braak H, Braak E. Neuropathological staging of Alzheimer-related changes. *Acta Neuropathol* [Internet] *Acta Neuropathol*; 1991 [cited 2022 May 25];82:239–59. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1759558/>
12. Bartus RT, Dean RL, Beer B, Lippa AS. The Cholinergic Hypothesis of Geriatric Memory Dysfunction. *Science* (1979) [Internet] American Association for the Advancement of Science ; 1982 [cited 2022 May 25];217:408–17. Available from: <https://www.science.org/doi/abs/10.1126/science.7046051>

13. Howard R, McShane R, Lindesay J, Ritchie C, Baldwin A, Barber R, Burns A, Dening T, Findlay D, Holmes C, et al. Nursing home placement in the Donepezil and Memantine in Moderate to Severe Alzheimer's Disease (DOMINO-AD) trial: secondary and post-hoc analyses. *The Lancet Neurology* [Internet] Elsevier; 2015 [cited 2022 May 25];14:1171–81. Available from: <http://www.thelancet.com/article/S1474442215002586/fulltext>
14. Tratamiento farmacológico de la enfermedad de Alzheimer y otras demencias [Internet]. [cited 2022 May 25]. Available from: http://www.scielo.edu.uy/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1688-423X2015000200003
15. Tokarz VL, MacDonald PE, Klip A. The cell biology of systemic insulin function. *Journal of Cell Biology*. Rockefeller University Press; 2018. p. 2273–89.
16. Karamitsos DT. The story of insulin discovery. *Diabetes Research and Clinical Practice* Elsevier Ireland Ltd; 2011;93:S2.
17. Havrankova J, Schmechelt D, Roth J, Brownsteint M. Identification of insulin in rat brain. *Neurobiology*. 1978.
18. Duffy KR, Pardridge WM. Blood-brain barrier transcytosis of insulin in developing rabbits. 1987.
19. Gray SM, Aylor KW, Barrett EJ. Unravelling the regulation of insulin transport across the brain endothelial cell. *Diabetologia* Springer Verlag; 2017;60:1512–21.
20. Baglietto-Vargas D, Shi J, Yaeger DM, Ager R, LaFerla FM. Diabetes and Alzheimer's disease crosstalk. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*. Elsevier Ltd; 2016. p. 272–87.
21. de la Monte SM. Type 3 diabetes is sporadic Alzheimer-s disease: Mini-review. *European Neuropsychopharmacology* Elsevier; 2014;24:1954–60.
22. Kandimalla R, Thirumala V, Reddy PH. Is Alzheimer's disease a Type 3 Diabetes? A critical appraisal. *Biochimica et Biophysica Acta - Molecular Basis of Disease*. Elsevier B.V.; 2017. p. 1078–89.
23. Kullmann S, Heni M, Hallschmid M, Fritsche A, Preissl H, Häring HU. Brain insulin resistance at the crossroads of metabolic and cognitive disorders in humans. *Physiological Reviews* American Physiological Society; 2016;96:1169–209.
24. Neth BJ, Craft S. Insulin resistance and Alzheimer's disease: Bioenergetic linkages. *Frontiers in Aging Neuroscience*. Frontiers Media S.A.; 2017.
25. Mittal K, Katare DP. Shared links between type 2 diabetes mellitus and Alzheimer's disease: A review. *Diabetes and Metabolic Syndrome: Clinical Research and Reviews*. Elsevier Ltd; 2016. p. S144–9.
26. Verdile G, Fuller SJ, Martins RN. The role of type 2 diabetes in neurodegeneration. *Neurobiology of Disease*. Academic Press Inc.; 2015. p. 22–38.
27. Daulatzai MA. Cerebral hypoperfusion and glucose hypometabolism: Key pathophysiological modulators promote neurodegeneration, cognitive impairment, and Alzheimer's disease. *Journal of Neuroscience Research*. John Wiley and Sons Inc.; 2017. p. 943–72.
28. Potenza MA, Sgarra L, Desantis V, Nacci C, Montagnani M. Diabetes and Alzheimer's Disease: Might Mitochondrial Dysfunction Help Deciphering the Common Path? *Antioxidants* [Internet]

- Multidisciplinary Digital Publishing Institute (MDPI); 2021 [cited 2022 Apr 18];10. Available from: /pmc/articles/PMC8389322/
29. Li X, Song D, Leng SX. Link between type 2 diabetes and Alzheimer's disease: From epidemiology to mechanism and treatment. *Clinical Interventions in Aging*. Dove Medical Press Ltd.; 2015. p. 549–60.
 30. Najem D, Bamji-Mirza M, Chang N, Liu QY, Zhang W. Insulin resistance, neuroinflammation, and Alzheimer's disease. *Reviews in the Neurosciences*. Walter de Gruyter GmbH; 2014. p. 509–25.
 31. Bedse G, di Domenico F, Serviddio G, Cassano T. Aberrant insulin signaling in Alzheimer's disease: Current knowledge. *Frontiers in Neuroscience* Frontiers Research Foundation; 2015;9.
 32. de la Monte SM. Insulin Resistance and Neurodegeneration: Progress Towards the Development of New Therapeutics for Alzheimer's Disease. *Drugs*. Springer International Publishing; 2017. p. 47–65.
 33. Kellar D, Craft S. Brain insulin resistance in Alzheimer's disease and related disorders: mechanisms and therapeutic approaches. *The Lancet Neurology*. Lancet Publishing Group; 2020. p. 758–66.
 34. Leboucher A, Ahmed T, Caron E, Tailleux A, Raison S, Joly-Amado A, Marciniak E, Carvalho K, Hamdane M, Bantubungi K, et al. Brain insulin response and peripheral metabolic changes in a Tau transgenic mouse model. *Neurobiology of Disease* Academic Press Inc.; 2019;125:14–22.
 35. King MR, Anderson NJ, Deciu M, Guernsey LS, Cundiff M, Hajizadeh S, Jolivalt CG. Insulin deficiency, but not resistance, exaggerates cognitive deficits in transgenic mice expressing human amyloid and tau proteins. Reversal by Exendin-4 treatment. *Journal of Neuroscience Research* John Wiley and Sons Inc; 2020;98:2357–69.
 36. Benderradji H, Kraiem S, Courty E, Eddarkaoui S, Bourouh C, Faivre E, Rolland L, Caron E, Besegher M, Oger F, et al. Impaired Glucose Homeostasis in a Tau Knock-In Mouse Model. *Frontiers in Molecular Neuroscience* Frontiers Media SA; 2022;15.
 37. Hill E, Goodwill AM, Gorelik A, Szoeki C. Diet and biomarkers of Alzheimer's disease: a systematic review and meta-analysis. *Neurobiology of Aging*. Elsevier Inc.; 2019. p. 45–52.
 38. Leboucher A, Laurent C, Fernandez-Gomez FJ, Burnouf S, Troquier L, Eddarkaoui S, Demeyer D, Caillierez R, Zommer N, Vallez E, et al. Detrimental effects of diet-induced obesity on τ pathology are independent of insulin resistance in τ transgenic mice. *Diabetes* 2013;62:1681–8.
 39. Elahi M, Motoi Y, Shimonaka S, Ishida Y, Hioki H, Takanashi M, Ishiguro K, Imai Y, Hattori N. High-fat diet-induced activation of SGK1 promotes Alzheimer's disease-associated tau pathology. *Human Molecular Genetics* Oxford University Press; 2021;30:1693–710.
 40. Kacířová M, Železná B, Blažková M, Holubová M, Popelová A, Kuneš J, Šedivá B, Maletínská L. Aging and high-fat diet feeding lead to peripheral insulin resistance and sex-dependent changes in brain of mouse model of tau pathology THY-Tau22. *Journal of Neuroinflammation* BioMed Central Ltd; 2021;18.

41. Ledreux A, Wang X, Schultzberg M, Granholm AC, Freeman LR. Detrimental effects of a high fat/high cholesterol diet on memory and hippocampal markers in aged rats. *Behavioural Brain Research Elsevier B.V.*; 2016;312:294–304.
42. Takalo M, Haapasalo A, Martiskainen H, Kurkinen KMA, Koivisto H, Miettinen P, Khandelwal VKM, Kemppainen S, Kaminska D, Mäkinen P, et al. High-fat diet increases tau expression in the brain of T2DM and AD mice independently of peripheral metabolic status. *Journal of Nutritional Biochemistry Elsevier Inc.*; 2014;25:634–41.
43. Sah SK, Lee C, Jang JH, Park GH. Effect of high-fat diet on cognitive impairment in triple-transgenic mice model of Alzheimer's disease. *Biochemical and Biophysical Research Communications Elsevier B.V.*; 2017;493:731–6.
44. Gratuze M, Julien J, Morin F, Marette A, Planel E. Differential effects of voluntary treadmill exercise and caloric restriction on tau pathogenesis in a mouse model of Alzheimer's disease-like tau pathology fed with Western diet. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry Elsevier Inc.*; 2017;79:452–61.
45. Buccarello L, Grignaschi G, di Giancamillo A, Domeneghini C, Melcangi RC, Borsello T. Neuroprotective effects of low fat-protein diet in the P301L mouse model of tauopathy. *Neuroscience Elsevier Ltd*; 2017;354:208–20.
46. Rusek M, Pluta R, Ułamek-Kozioł M, Czuczwar SJ. Ketogenic diet in alzheimer's disease. *International Journal of Molecular Sciences. MDPI AG*; 2019.
47. Davis C, Bryan J, Hodgson J, Murphy K. Definition of the mediterranean diet: A literature review. *Nutrients. MDPI AG*; 2015. p. 9139–53.
48. Román GC, Jackson RE, Gadhia R, Román AN, Reis J. Mediterranean diet: The role of long-chain ω -3 fatty acids in fish; polyphenols in fruits, vegetables, cereals, coffee, tea, cacao and wine; probiotics and vitamins in prevention of stroke, age-related cognitive decline, and Alzheimer disease. *Revue Neurologique. Elsevier Masson SAS*; 2019. p. 724–41.
49. Kerdiles O, Layé S, Calon F. Omega-3 polyunsaturated fatty acids and brain health: Preclinical evidence for the prevention of neurodegenerative diseases. *Trends in Food Science and Technology. Elsevier Ltd*; 2017. p. 203–13.
50. Zhang M, Zhao D, Zhou G, Li C. Dietary Pattern, Gut Microbiota, and Alzheimer's Disease. *Journal of Agricultural and Food Chemistry [Internet] American Chemical Society*; 2020 [cited 2022 Apr 19];68:12800–9. Available from: <https://pubs.acs.org/doi/full/10.1021/acs.jafc.9b08309>
51. Kincaid HJ, Nagpal R, Yadav H. Diet-microbiota-brain axis in alzheimer's disease. *Annals of Nutrition and Metabolism. S. Karger AG*; 2021. p. 21–7.
52. Moser VA, Pike CJ. Obesity and sex interact in the regulation of Alzheimer's disease. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews. Elsevier Ltd*; 2016. p. 102–18.
53. Ryu JC, Zimmer ER, Rosa-Neto P, Yoon SO. Consequences of Metabolic Disruption in Alzheimer's Disease Pathology. *Neurotherapeutics. Springer New York LLC*; 2019. p. 600–10.
54. Martin-Jiménez CA, Gaitán-Vaca DM, Echeverría V, González J, Barreto GE. Relationship Between Obesity, Alzheimer's Disease, and Parkinson's Disease: an Astrocentric View. *Molecular Neurobiology. Humana Press Inc.*; 2017. p. 7096–115.

55. Kurrimbux D, Gaffen Z, Farrell CL, Martin D, Thomas SA. The involvement of the blood-brain and the blood-cerebrospinal fluid barriers in the distribution of leptin into and out of the rat brain. *Neuroscience Elsevier Ltd*; 2004;123:527–36.
56. Koga S, Kojima A, Ishikawa C, Kuwabara S, Arai K, Yoshiyama Y. Effects of diet-induced obesity and voluntary exercise in a tauopathy mouse model: Implications of persistent hyperleptinemia and enhanced astrocytic leptin receptor expression. *Neurobiology of Disease Academic Press Inc.*; 2014;71:180–92.
57. Koga S, Kojima A, Kuwabara S, Yoshiyama Y. Immunohistochemical analysis of tau phosphorylation and astroglial activation with enhanced leptin receptor expression in diet-induced obesity mouse hippocampus. *Neuroscience Letters Elsevier Ireland Ltd*; 2014;571:11–6.
58. Letra L, Santana I, Seíça R. Obesity as a risk factor for Alzheimer’s disease: the role of adipocytokines. *Metabolic brain disease*. 2014. p. 563–8.
59. Cente M, Zorad S, Smolek T, Fialova L, Paulenka Ivanovova N, Krskova K, Balazova L, Skrabana R, Filipcik P. Plasma Leptin Reflects Progression of Neurofibrillary Pathology in Animal Model of Tauopathy. *Cellular and Molecular Neurobiology Springer*; 2022;42:125–36.
60. Platt TL, Beckett TL, Kohler K, Niedowicz DM, Murphy MP. Obesity, diabetes, and leptin resistance promote tau pathology in a mouse model of disease. *Neuroscience Elsevier Ltd*; 2016;315:162–74.
61. Kim JY, Barua S, Jeong YJ, Lee JE. Adiponectin: The potential regulator and therapeutic target of obesity and alzheimer’s disease. *International Journal of Molecular Sciences*. MDPI AG; 2020. p. 1–20.
62. Andújar-Vera F, García-Fontana C, de la Torre RS, González-Salvatierra S, Martínez-Heredia L, Iglesias-Baena I, Muñoz-Torres M, García-Fontana B. Identification of Potential Targets Linked to the Cardiovascular/Alzheimer’s Axis through Bioinformatics Approaches. *Biomedicines [Internet] MDPI*; 2022 [cited 2022 May 19];10:389. Available from: <https://www.mdpi.com/2227-9059/10/2/389/htm>
63. Joly-Amado A, Serraneau KS, Brownlow M, Marín de Evsikova C, Speakman JR, Gordon MN, Morgan D. Metabolic changes over the course of aging in a mouse model of tau deposition. *Neurobiology of Aging Elsevier Inc.*; 2016;44:62–73.
64. Burlot MA, Braudeau J, Michaelsen-Preusse K, Potier B, Ayciriex S, Varin J, Gautier B, Djelti F, Audrain M, Dauphinot L, et al. Cholesterol 24-hydroxylase defect is implicated in memory impairments associated with alzheimer-like Tau pathology. *Human Molecular Genetics Oxford University Press*; 2015;24:5965–76.
65. Pérez-Aguilar MC, Goncalves L, Mogollón N, Bonfante-Cabarcas R. O-glicosilación incompleta en células cancerígenas y parásitos: Importancia biomédica. *Salus [Internet] Universidad de Carabobo*; 2013 [cited 2022 Apr 14];17:58–67. Available from: http://ve.scielo.org/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1316-71382013000200009&lng=es&nrm=iso&tlng=es
66. Zhu Y, Shan X, Yuzwa SA, Vocadlo DJ. The emerging link between O-GlcNAc and Alzheimer disease. *Journal of Biological Chemistry*. American Society for Biochemistry and Molecular Biology Inc.; 2014. p. 34472–81.

67. Campos-Peña V, Toral-Rios D, Becerril-Pérez F, Sánchez-Torres C, Delgado-Namorado Y, Torres-Ossorio E, Franco-Bocanegra D, Carvajal K. Metabolic Syndrome as a Risk Factor for Alzheimer's Disease: Is A β a Crucial Factor in Both Pathologies? *Antioxid Redox Signal* [Internet] *Antioxid Redox Signal*; 2017 [cited 2022 Apr 14];26:542–60. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27368351/>
68. Asih PR, Tegg ML, Sohrabi H, Carruthers M, Gandy SE, Saad F, Verdile G, Ittner LM, Martins RN. Multiple Mechanisms Linking Type 2 Diabetes and Alzheimer's Disease: Testosterone as a Modifier. *Journal of Alzheimer's Disease*. IOS Press; 2017. p. 445–66.
69. Lauritzen L, Brambilla P, Mazzocchi A, Harsløf LBS, Ciappolino V, Agostoni C. DHA Effects in Brain Development and Function. *Nutrients* [Internet] Multidisciplinary Digital Publishing Institute (MDPI); 2016 [cited 2022 May 19];8. Available from: </pmc/articles/PMC4728620/>
70. Desale SE, Chinnathambi S. Role of dietary fatty acids in microglial polarization in Alzheimer's disease. *Journal of Neuroinflammation*. BioMed Central Ltd.; 2020.
71. Laurent C, Eddarkaoui S, Derisbourg M, Leboucher A, Demeyer D, Carrier S, Schneider M, Hamdane M, Müller CE, Buée L, et al. Beneficial effects of caffeine in a transgenic model of Alzheimer's disease-like tau pathology. *Neurobiology of Aging* Elsevier Inc.; 2014;35:2079–90.
72. Ma T, Tan MS, Yu JT, Tan L. Resveratrol as a therapeutic agent for alzheimer's disease. *BioMed Research International* Hindawi Publishing Corporation; 2014;2014.
73. Hole KL, Williams RJ. Flavonoids as an Intervention for Alzheimer's Disease: Progress and Hurdles Towards Defining a Mechanism of Action. *Brain Plasticity* IOS Press; 2020;6:167–92.
74. Khan MS, Ikram M, Park TJ, Kim MO. Pathology, Risk Factors, and Oxidative Damage Related to Type 2 Diabetes-Mediated Alzheimer's Disease and the Rescuing Effects of the Potent Antioxidant Anthocyanin. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*. Hindawi Limited; 2021.
75. Mohammadzadeh Honarvar N, Saedisomeolia A, Abdolahi M, Shayeganrad A, Taheri Sangsari G, Hassanzadeh Rad B, Muench G. Molecular Anti-inflammatory Mechanisms of Retinoids and Carotenoids in Alzheimer's Disease: a Review of Current Evidence. *Journal of Molecular Neuroscience*. Springer New York LLC; 2017. p. 289–304.
76. el Khoury NB, Gratuze M, Papon MA, Bretteville A, Planel E. Insulin dysfunction and Tau pathology. *Frontiers in Cellular Neuroscience* Frontiers Research Foundation; 2014;8.
77. van der Harg JM, Eggels L, Ruigrok SR, Jeroen JJ, la Fleur SE, Scheper W. Neuroinflammation is not a prerequisite for diabetes-induced Tau phosphorylation. *Frontiers in Neuroscience* Frontiers Research Foundation; 2015;9.
78. Oliveira BC de L, Bellozi PMQ, Reis HJ, de Oliveira ACP. Inflammation as a Possible Link Between Dyslipidemia and Alzheimer's Disease. *Neuroscience*. Elsevier Ltd; 2018. p. 127–41.
79. Siddiqui A, Akhtar S, Shah Z, Othman I, Kumari Y. Inflammation Drives Alzheimer's Disease: Emphasis on 5-lipoxygenase Pathways. *Current Neuropharmacology* Bentham Science Publishers Ltd.; 2020;19:885–95.
80. Pluta R, Ulamek-Kozioł M, Januszewski S, Czuczwar SJ. Gut microbiota and pro/prebiotics in Alzheimer's disease. *Aging (Albany NY)* [Internet] Impact Journals, LLC; 2020 [cited 2022 Apr 19];12:5539. Available from: </pmc/articles/PMC7138569/>

81. Lazar E, Sherzai A, Adeghate J, Sherzai D. Gut dysbiosis, insulin resistance and Alzheimer's disease: Review of a novel approach to neurodegeneration. *Frontiers in Bioscience - Scholar*. *Frontiers in Bioscience*; 2021. p. 17–29.
82. Nagpal R, Neth BJ, Wang S, Craft S, Yadav H. Modified Mediterranean-ketogenic diet modulates gut microbiome and short-chain fatty acids in association with Alzheimer's disease markers in subjects with mild cognitive impairment. *EBioMedicine Elsevier B.V.*; 2019;47:529–42.
83. Gratuze M, el Khoury NB, Turgeon A, Julien C, Marcouiller F, Morin F, Whittington RA, Marette A, Calon F, Planel E. Tau hyperphosphorylation in the brain of ob/ob mice is due to hypothermia: Importance of thermoregulation in linking diabetes and Alzheimer's disease. *Neurobiology of Disease Academic Press Inc.*; 2017;98:1–8.
84. el Khoury NB, Gratuze M, Petry F, Papon MA, Julien C, Marcouiller F, Morin F, Nicholls SB, Calon F, Hébert SS, et al. Hypothermia mediates age-dependent increase of tau phosphorylation in db/db mice. *Neurobiology of Disease Academic Press Inc.*; 2016;88:55–65.
85. Huang SJ, Ma YH, Bi YL, Shen XN, Hou XH, Cao XP, Ou YN, Zhao B, Dong Q, Tan L, et al. Metabolically healthy obesity and lipids may be protective factors for pathological changes of alzheimer's disease in cognitively normal adults. *Journal of Neurochemistry Blackwell Publishing Ltd*; 2021;157:834–45.
86. Rönnekaa E, Zethelius B, Lannfelt L, Kilander L. Vascular risk factors and dementia: 40-year follow-up of a population-based cohort. *Dementia and Geriatric Cognitive Disorders* 2011;31:460–6.
87. Barberger-Gateau P, Raffaitin C, Letenneur L, Berr C, Tzourio C, Dartigues JF, Alperovitch A. Dietary patterns and risk of dementia The Three-City cohort study* [Internet]. 2007. Available from: www.neurology.org
88. Moussa C, Hebron M, Huang X, Ahn J, Rissman RA, Aisen PS, Turner RS. Resveratrol regulates neuro-inflammation and induces adaptive immunity in Alzheimer's disease. *Journal of Neuroinflammation BioMed Central Ltd.*; 2017;14.
89. Freund Levi Y, Vedin I, Cederholm T, Basun H, Faxén Irving G, Eriksson M, Hjorth E, Schultzberg M, Vessby B, Wahlund LO, et al. Transfer of omega-3 fatty acids across the blood-brain barrier after dietary supplementation with a docosahexaenoic acid-rich omega-3 fatty acid preparation in patients with Alzheimer's disease: The OmegAD study. *Journal of Internal Medicine Blackwell Publishing Ltd*; 2014;275:428–36.
90. Nagpal R, Neth BJ, Wang S, Craft S, Yadav H. Modified Mediterranean-ketogenic diet modulates gut microbiome and short-chain fatty acids in association with Alzheimer's disease markers in subjects with mild cognitive impairment. *EBioMedicine [Internet] Elsevier*; 2019 [cited 2022 May 17];47:529. Available from: [/pmc/articles/PMC6796564/](https://pmc/articles/PMC6796564/)

7. ANEXOS

ANEXO I. Clasificación de artículos

AO: Artículo Original; R: Revisión

Título	Revista	Tipo	Año	Identificador doi/PMDI	País (Corresponding Author)	Modelo	Índice Impacto	Categoría	Ranking	Q (Cuartil)
Detrimental effects of diet-induced obesity on τ pathology are independent of insulin resistance in τ transgenic mice	Diabetes	AO	2013	10.2337/db12-0866	Francia	Ratón	8,474	Endocrinology & Metabolism	6/124	Q1
Biochemistry of Tau in Alzheimer's disease and relate neurological disorders	EXPERT REVIEW OF PROTEOMICS	R	2008	10.1586/14789450.5.2.207	Francia		3,84	BIOCHEMICAL RESEARCH METHODS	12/65	Q1
High-fat diet-induced activation of SGK1 promotes Alzheimer's disease-associated tau pathology	Human Molecular Genetics	AO	2021	10.1093/hmg/ddab115	Japón	Ratón	6,15	Biochemistry & Molecular Biology; Genetics & Heredity	BIOCHEMISTRY & MOLECULAR BIOLOGY (63/295); GENETICS & HEREDITY (23/176)	BIOCHEMISTRY & MOLECULAR BIOLOGY (Q1); GENETICS & HEREDITY (Q1)
Aging and high-fat diet feeding lead to peripheral insulin resistance and sexdependent changes in brain of mouse model of tau pathology THY-Tau22	Journal of Neuroinflammation	AO	2021	10.1186/s12974-021-02190-3	República Checa	Ratón	8,32	Immunology; Neurosciences & Neurology	Immunology (21/162); Neurosciences & Neurology (23/273)	Immunology (Q1); Neurosciences & Neurology (Q1)
Knock-in of Mutated hTAU Causes Insulin Resistance, Inflammation and Proteostasis Disturbance in a Mouse Model of Frontotemporal Dementia	Molecular neurobiology	AO	2020	10.1007/s12035-019-01722-6	Escocia	Ratón	5,59	Neurosciences	56/293	Q1
Crucial players in Alzheimer's disease and diabetes mellitus: Friends or foes?	MECHANISMS OF AGEING AND DEVELOPMENT	R	2019	10.1016/j.mad.2019.03.008	Polonia		4,3	Cell BiologyGeriatrics & Gerontology	Cell Biology (72/195); Geriatrics & Gerontology (11/51)	Cell Biology (Q2); Geriatrics & Gerontology (Q1)
The Dipeptidyl Peptidase-4 Inhibitor Linagliptin Ameliorates High-fat Induced Cognitive Decline in Tauopathy Model Mice	INTERNATIONAL JOURNAL OF MOLECULAR SCIENCES	AO	2019	10.3390/ijms20102539	Japón	Ratón	4,556	Biochemistry & Molecular BiologyChemistry	Biochemistry & Molecular Biology (74/297); Chemistry (48/177)	Biochemistry & Molecular Biology (Q1); Chemistry (Q2)

Impacto de las Disfunciones Metabólicas en la EA

Brain insulin response and peripheral metabolic changes in a Tau transgenic mouse model	NEUROBIOLOGY OF DISEASE	AO	2019	10.1016/j.nbd.2019.01.008	Francia	Ratón	5,332	Neurosciences & Neurology	48/272	Q1
Mutual Relationship between Tau and Central Insulin Signalling: Consequences for AD and Tauopathies?	NEUROENDOCRINOLOGY	R	2018	10.1159/000487641	Francia		6,8	Endocrinology & Metabolism; Neurosciences & Neurology	Endocrinology & Metabolism (13/145); Neurosciences & Neurology (24/267)	Endocrinology & Metabolism (Q1); Neurosciences & Neurology (Q1)
Relationship Between Obesity, Alzheimer's Disease, and Parkinson's Disease: an Astrocentric View	MOLECULAR NEUROBIOLOGY	R	2017	10.1007/s12035-016-0193-8	Colombia y Chile		5,076	Neurosciences & Neurology	44/261	Q1
Omega-3 polyunsaturated fatty acids and brain health: Preclinical evidence for the prevention of neurodegenerative diseases	TRENDS IN FOOD SCIENCE & TECHNOLOGY	R	2017	10.1016/j.tifs.2017.09.003	Canadá		6,6	Food Science & Technology	3/133	Q1
Differential effects of voluntary treadmill exercise and caloric restriction on tau pathogenesis in a mouse model of Alzheimer's disease-like tau pathology fed with Western diet	PROGRESS IN NEURO-PSYCHOPHARMACOLOGY & BIOLOGICAL PSYCHIATRY	AO	2017	10.1016/j.pnpbp.2017.08.001	Canadá	Ratón	4,185	Clinical Neurology; Neurosciences; Pharmacology & Pharmacy; Psychiatry	Clinical Neurology (39/197); Neurosciences (66/261); Pharmacology & Pharmacy (38/261); Psychiatry (28/142)	Clinical Neurology (Q1); Neurosciences (Q2); Pharmacology & Pharmacy (Q1); Psychiatry (Q1)
NEUROPROTECTIVE EFFECTS OF LOW FAT-PROTEIN DIET IN THE P301L MOUSE MODEL OF TAUOPATHY	NEUROSCIENCE	AO	2017	10.1016/j.neuroscience.2017.04.027	Italia	Ratón	3,382	Neurosciences & Neurology	105/261	Q2
Tau hyperphosphorylation in the brain of ob/ob mice is due to hypothermia: Importance of thermoregulation in linking diabetes and Alzheimer's disease	NEUROBIOLOGY OF DISEASE	AO	2017	10.1016/j.nbd.2016.10.004	Canadá	Ratón	5,227	Neurosciences & Neurology	40/261	Q1
High-fat, high-sugar, and high-cholesterol consumption does not impact tau pathogenesis in a mouse model of	NEUROBIOLOGY OF AGING	AO	2016	10.1016/j.neurobiolaging.2016.07.016	Canadá	Ratón	5,117	Geriatrics & Gerontology; Neurosciences & Neurology	Geriatrics & Gerontology (5/49); Neurosciences & Neurology (39/259)	Geriatrics & Gerontology (Q1); Neurosciences & Neurology (Q1)

Impacto de las Disfunciones Metabólicas en la EA

Alzheimer's disease-like tau pathology										
Detrimental effects of a high fat/high cholesterol diet on memory and hippocampal markers in aged rats	BEHAVIOURAL BRAIN RESEARCH	AO	2016	10.1016/j.bbr.2016.06.012	USA	Rata	3	Behavioral Sciences; Neurosciences	Behavioral Sciences (16/51); Neurosciences (122/259)	Behavioral Sciences (Q2); Neurosciences (Q2)
Obesity and sex interact in the regulation of Alzheimer's disease	NEUROSCIENCE AND BIOBEHAVIORAL REVIEWS	R	2016	10.1016/j.neubiorev.2015.08.021	USA		8,29	Behavioral Sciences; Neurosciences	Behavioral Sciences (3/51); Neurosciences (17/259)	Behavioral Sciences (Q1); Neurosciences (Q1)
Metabolic changes over the course of aging in a mouse model of tau deposition	NEUROBIOLOGY OF AGING	AO	2016	10.1016/j.neurobiolaging.2016.04.013	USA	Ratón	5,117	Geriatrics & Gerontology; Neurosciences	Geriatrics & Gerontology (5/49); Neurosciences (39/259)	Geriatrics & Gerontology (Q1); Neurosciences (Q1)
Diabetes and Alzheimer's disease crosstalk	NEUROSCIENCE AND BIOBEHAVIORAL REVIEWS	R	2016	10.1016/j.neubiorev.2016.03.005	USA		8,29	Behavioral Sciences; Neurosciences	Behavioral Sciences (3/51); Neurosciences (17/259)	Behavioral Sciences (Q1); Neurosciences (Q1)
Hypothermia mediates age-dependent increase of tau phosphorylation in db/db mice	NEUROBIOLOGY OF DISEASE	AO	2016	10.1016/j.nbd.2016.01.005	Canadá	Ratón	5,02	Neurosciences	43/259	Q1
Neuroinflammation is not a Prerequisite for Diabetes-induced Tau Phosphorylation	FRONTIERS IN NEUROSCIENCE	AO	2015	10.3389/fnins.2015.00432	Países Bajos	Ratas	3,398	Neurosciences	88/256	Q2
Cholesterol 24-hydroxylase defect is implicated in memory impairments associated with Alzheimer-like Tau pathology	HUMAN MOLECULAR GENETICS	AO	2015	10.1093/hmg/ddv268	Francia	Ratón	5,985	Biochemistry & Molecular Biology; Genetics & Heredity	Biochemistry & Molecular (34/289); Biology; Genetics & Heredity (16/166)	Biochemistry & Molecular (Q1); Biology; Genetics & Heredity (Q1)
Anorexigenic Lipopeptides Ameliorate Central Insulin Signaling and Attenuate Tau Phosphorylation in Hippocampi of Mice with Monosodium Glutamate-Induced Obesity	JOURNAL OF ALZHEIMERS DISEASE	AO	2015	10.3233/JAD-143150	República Checa	Ratón	3,92	Neurosciences	68/256	Q2
The Emerging Link between O-GlcNAc and Alzheimer Disease	JOURNAL OF BIOLOGICAL CHEMISTRY	R	2014	10.1074/jbc.R114.601351	Canadá		4,258	Biochemistry & Molecular Biology	71/289	Q1
Effects of diet-induced obesity and voluntary exercise in a tauopathy mouse model: Implications	NEUROBIOLOGY OF DISEASE	AO	2014	10.1016/j.nbd.2014.08.015	Japón	Ratón	5,078	Neurosciences	39/252	Q1

Impacto de las Disfunciones Metabólicas en la EA

of persistent hyperleptinemia and enhanced astrocytic leptin receptor expression										
Obesity as a risk factor for Alzheimer's disease: the role of adipocytokines	METABOLIC BRAIN DISEASE	R	2014	10.1007/s11011-014-9501-z	Portugal		2,638	Endocrinology & Metabolism; Neurosciences	Endocrinology & Metabolism (70/128); Neurosciences (143/252)	Endocrinology & Metabolism (Q3); Neurosciences (Q3)
Beneficial effects of caffeine in a transgenic model of Alzheimer's disease-like tau pathology	NEUROBIOLOGY OF AGING	AO	2014	10.1016/j.neurobiolaging.2014.03.027	Francia	Ratón	5,013	Geriatrics & Gerontology; Neurosciences	Geriatrics & Gerontology (4/50); Neurosciences (42/252)	Geriatrics & Gerontology (Q1); Neurosciences (Q1)
Immunohistochemical analysis of tau phosphorylation and astroglial activation with enhanced leptin receptor expression in diet-induced obesity mouse hippocampus	NEUROSCIENCE LETTERS	AO	2014	10.1016/j.neulet.2014.04.028	Japón	Ratón	2,03	Neurosciences	173/252	Q3
High-fat diet increases tau expression in the brain of T2DM and AD mice independently of peripheral metabolic status	JOURNAL OF NUTRITIONAL BIOCHEMISTRY	AO	2014	10.1016/j.jnutbio.2014.02.003	Finlandia	Ratón	3,794	Biochemistry & Molecular; BiologyNutrition & Dietetics	Biochemistry & Molecular (85/290); BiologyNutrition & Dietetics (14/77)	Biochemistry & Molecular Biology (Q2); Nutrition & Dietetics (Q1)
Insulin dysfunction and Tau pathology	FRONTIERS IN CELLULAR NEUROSCIENCE	R	2014	10.3389/fncel.2014.00022	Canadá		4,289	Neurosciences	55/252	Q1
Effect of high-fat diet on cognitive impairment in triple-transgenic mice model of Alzheimer's disease	BIOCHEMICAL AND BIOPHYSICAL RESEARCH COMMUNICATIONS	AO	2017	10.1016/j.bbrc.2017.08.122	Corea del Sur	Ratón	2,559	Biochemistry & Molecular; BiologyBiophysics	Biochemistry & Molecular (170/293); BiologyBiophysics (35/72)	Biochemistry & Molecular Biology (Q3); Biophysics (Q2)
Insulin deficiency, but not resistance, exaggerates cognitive deficits in transgenic mice expressing human amyloid and tau proteins. Reversal by Exendin-4 treatment.	Journal of neuroscience research	AO	2020	10.1002/jnr.24706	USA	Ratón	4,164	Neurosciences	105/273	Q2
Link between type 2 diabetes and Alzheimer's disease: from epidemiology to mechanism and treatment	CLINICAL INTERVENTIONS IN AGING	R	2015	10.2147/CIA.S74042	China		2,13	Geriatrics & Gerontology	28/49	Q3

Impacto de las Disfunciones Metabólicas en la EA

Metabolically healthy obesity and lipids may be protective factors for pathological changes of alzheimer's disease in cognitively normal adults	JOURNAL OF NEUROCHEMISTRY	AO	2021	10.1111/jnc.15306	China	Humano	5,372	Biochemistry & Molecular; BiologyNeurosciences	Biochemistry & Molecular Biology (78/295); Biology Neurosciences (67/273)	Biochemistry & Molecular Biology (Q2); Biology Neurosciences (Q1)
OBESITY, DIABETES, AND LEPTIN RESISTANCE PROMOTE TAU PATHOLOGY IN A MOUSE MODEL OF DISEASE	NEUROSCIENCE	AO	2016	10.1016/j.neuroscience.2015.12.011	USA	Células	3,277	Neurosciences	100/259	Q2
Plasma Leptin Reflects Progression of Neurofibrillary Pathology in Animal Model of Tauopathy	CELLULAR AND MOLECULAR NEUROBIOLOGY	AO	2022	10.1007/s10571-020-00972-6	Eslovaquia	Rata	5,046	Cell Biology; Neurosciences	Cell Biology (83/195); Neurosciences (82/273)	Cell Biology (Q2); Neurosciences (Q2)
Shared links between type 2 diabetes mellitus and Alzheimer's disease: A review	DIABETES & METABOLIC SYNDROME-CLINICAL RESEARCH & REVIEWS	R	2016	10.1016/j.dsx.2016.01.021	India		0,55	Endocrinology & Metabolism	112/174	Q3
The role of type 2 diabetes in neurodegeneration	NEUROBIOLOGY OF DISEASE	R	2015	10.1016/j.nbd.2015.04.008	Australia		4,856	Neurosciences	43/256	Q1
Type 2 diabetes mellitus and biomarkers of neurodegeneration	NEUROLOGY	AO	2015	10.1212/WNL.0000000000001982	Australia		8,166	Clinical Neurology	8/193	Q1
Vascular Risk Factors and Dementia: 40-Year Follow-Up of a Population-Based Cohort	DEMENCIA AND GERIATRIC COGNITIVE DISORDERS	AO	2011	10.1159/000330020	Suecia	Humano	2,14	Geriatrics & Gerontology; Clinical Neurology; Psychiatry	Geriatrics & Gerontology (95/192); Clinical Neurology (25/45); Psychiatry (70/130)	Geriatrics & Gerontology (Q2); Clinical Neurology (Q3); Psychiatry (Q3)
Dietary patterns and risk of dementia	NEUROLOGY	AO	2007	10.1212/01.wnl.0000278116.37320.52	Francia	Humano	6,014	Clinical Neurology	5/146	Q1
Gut microbiota and pro/prebiotics in Alzheimer's disease	AGING-US	R	2020	10.18632/aging.102930	Polonia		5,68 (2020)	Cell Biology;Geriatrics & Gerontology	Cell Biology (67/195); Geriatrics & Gerontology (10/53)	Cell Biology (Q2); Geriatrics & Gerontology (Q1)
Dietary Pattern, Gut Microbiota, and Alzheimer's Disease	JOURNAL OF AGRICULTURAL AND FOOD CHEMISTRY	R	2020	10.1021/acs.jafc.9b08309	China		5,279 (2020)	Agriculture & Multidisciplinary; Chemistry & AppliedFood; Science & Technology	Agriculture & Multidisciplinary (5/57); Chemistry & AppliedFood (13/74); Science & Technology (24/143)	Agriculture & Multidisciplinary (Q1); Chemistry & AppliedFood (Q1); Science & Technology (Q1)

Impacto de las Disfunciones Metabólicas en la EA

Inflammation as a Possible Link Between Dyslipidemia and Alzheimer's Disease	NEUROSCIENCE	R	2018	10.1016/j.neuroscience.2018.02.012	Brasil		3,24	Neurosciences	114/267	Q2
Cerebral Hypoperfusion and Glucose Hypometabolism: Key Pathophysiological Modulators Promote Neurodegeneration, Cognitive Impairment, and Alzheimer's Disease	JOURNAL OF NEUROSCIENCE RESEARCH	R	2017	10.1002/jnr.23777	Australia		2,66	Neurosciences	155/261	Q3
Diet-Microbiota-Brain Axis in Alzheimer's Disease	ANNALS OF NUTRITION AND METABOLISM	R	2021	10.1159/000515700	USA		3,374 (2020)	Endocrinology & Metabolism; Nutrition & Dietetics	Endocrinology & Metabolism (93/146); Nutrition & Dietetics (51/88)	Endocrinology & Metabolism (Q3); Nutrition & Dietetics (Q3)
Alzheimer's disease and metabolic syndrome: A link from oxidative stress and inflammation to neurodegeneration	SYNAPSE	R	2017	10.1002/syn.21990	México		2,36	Neurosciences	177/261	Q3
Inflammation Drives Alzheimer's Disease: Emphasis on 5-lipoxygenase Pathways	CURRENT NEUROPHARMACOLOGY	R	2021	10.2174/1570159X18666200924122732	Malasia		7,39	Neurosciences; Pharmacology & Pharmacy	Neurosciences (35/273); Pharmacology & Pharmacy (18/276)	Neurosciences (Q1); Pharmacology & Pharmacy (Q1)
Diabetes and Alzheimer's Disease: Might Mitochondrial Dysfunction Help Deciphering the Common Path?	ANTIOXIDANTS	R	2021	10.3390/antiox10081257	Italia		6,31 (2020)	Biochemistry & Molecular; BiologyChemistry, Medicinal; Food Science & Technology	Biochemistry & Molecular (60/295); BiologyChemistry, Medicinal (6/62); Food Science & Technology (11/143)	Biochemistry & Molecular Biology (Q1); Chemistry, Medicinal (Q1); Food Science & Technology (Q1)
Consequences of Metabolic Disruption in Alzheimer's Disease Pathology	NEUROTHERAPEUTICS	R	2019	10.1007/s13311-019-00755-y	USA		6,035	Clinical Neurology; Neurosciences; Pharmacology & Pharmacy	Clinical Neurology (21/204); Neurosciences (31/272); Pharmacology & Pharmacy (18/271)	Clinical Neurology (Q1); Neurosciences (Q1); Pharmacology & Pharmacy (Q1)
Adiponectin: The Potential Regulator and Therapeutic Target of Obesity and Alzheimer's Disease	INTERNATIONAL JOURNAL OF MOLECULAR SCIENCES	R	2020	10.3390/ijms21176419	Corea del Sur		5,924	Biochemistry & Molecular; Biology; Chemistry, Multidisciplinary	Biochemistry & Molecular Biology (67/295); Chemistry, Multidisciplinary (49/178)	Biochemistry & Molecular Biology (Q1); Chemistry, Multidisciplinary (Q2)

Impacto de las Disfunciones Metabólicas en la EA

Type 3 diabetes is sporadic Alzheimer's disease: mini-review	EUROPEAN NEUROPSYCHOPHARMACOLOGY	R	2014	10.1016/j.euroneuro.2014.06.008	USA		4,369	Clinical Neurology; Neurosciences; Pharmacology & Pharmacy; Psychiatry	Clinical Neurology (27/192); Neurosciences (53/252); Pharmacology & Pharmacy (31/255); Psychiatry (24/140)	Clinical Neurology (Q1); Neurosciences (Q1); Pharmacology & Pharmacy (Q1); Psychiatry (Q1)
Role of dietary fatty acids in microglial polarization in Alzheimer's disease	JOURNAL OF NEUROINFLAMMATION	R	2020	10.1186/s12974-020-01742-3	India		8,32	Immunology; Neurosciences	Immunology (21/162); Neurosciences (23/273)	Immunology (Q1); Neurosciences (Q1)
Insulin resistance, neuroinflammation, and Alzheimer's disease	REVIEWS IN THE NEUROSCIENCES	R	2014	10.1515/revneuro-2013-0050	Canadá		3,33	Neurosciences	98/252	Q2
Aberrant insulin signaling in Alzheimer's disease: current knowledge	FRONTIERS IN NEUROSCIENCE	R	2015	10.3389/fnins.2015.00204	Italia		3,398	Neurosciences	88/256	Q2
Regulation of Diabetes: a Therapeutic Strategy for Alzheimer's Disease? INTRODUCCION	JOURNAL OF KOREAN MEDICAL SCIENCE	R	2019	10.3346/jkms.2019.34.e297	Corea del Sur		1,7	Medicine, General & Internal	82/165	Q2
Gut dysbiosis, insulin resistance and Alzheimer's disease: review of a novel approach to neurodegeneration	Frontiers in bioscience (Scholar edition)	R	2021	10.52586/S550	USA					
Resveratrol as a Therapeutic Agent for Alzheimer's Disease	BIOMED RESEARCH INTERNATIONAL	R	2014	10.1155/2014/350516	China		1,579	Biotechnology & Applied Microbiology; Medicine, Research & Experimental	Biotechnology & Applied Microbiology (107/163); Medicine, Research & Experimental (85/123)	Biotechnology & Applied Microbiology (Q3); Medicine, Research & Experimental (Q3)
Insulin Resistance and Neurodegeneration: Progress Towards the Development of New Therapeutics for Alzheimer's Disease	DRUGS	R	2017	10.1007/s40265-016-0674-0	USA		4,69	Pharmacology & Pharmacy; Toxicology	Pharmacology & Pharmacy (24/261); Toxicology (10/94)	Pharmacology & Pharmacy (Q1); Toxicology (Q1)
Flavonoids as an Intervention for Alzheimer's Disease: Progress and Hurdles Towards Defining a Mechanism of Action	Brain plasticity	R	2021	10.3233/BPL-200098	Países Bajos					

Impacto de las Disfunciones Metabólicas en la EA

Pathology, Risk Factors, and Oxidative Damage Related to Type 2 Diabetes-Mediated Alzheimer's Disease and the Rescuing Effects of the Potent Antioxidant Anthocyanin	OXIDATIVE MEDICINE AND CELLULAR LONGEVITY	R	2021	10.1155/2021/4051207	Corea del Sur		6,543	Cell Biology	54/195	Q2
Multiple Mechanisms Linking Type 2 Diabetes and Alzheimer's Disease: Testosterone as a Modifier	JOURNAL OF ALZHEIMERS DISEASE	R	2017	10.3233/JAD-161259	Australia		3,476	Neurosciences	96/261	Q3
Molecular Anti-inflammatory Mechanisms of Retinoids and Carotenoids in Alzheimer's Disease: a Review of Current Evidence	JOURNAL OF MOLECULAR NEUROSCIENCE	R	2017	10.1007/s12031-016-0857-x	Irán y Australia		2,454	Biochemistry & Molecular Biology; Neurosciences	Biochemistry & Molecular Biology (178/293); Neurosciences (171/261)	Biochemistry & Molecular Biology (Q3); Neurosciences (Q3)
Metabolic Syndrome as a Risk Factor for Alzheimer's Disease: Is A beta a Crucial Factor in Both Pathologies?	ANTIOXIDANTS & REDOX SIGNALING	R	2017	10.1089/ars.2016.6768	México		6,53	Biochemistry & Molecular Biology; Endocrinology & Metabolism	Biochemistry & Molecular Biology (35/293); Endocrinology & Metabolism (12/142)	Biochemistry & Molecular Biology (Q1); Endocrinology & Metabolism (Q1)
Resveratrol regulates neuro-inflammation and induces adaptive immunity in Alzheimer's disease	JOURNAL OF NEUROINFLAMMATION	AO	2017	10.1186/s12974-016-0779-0	USA	Humano	5,193	Immunology; Neurosciences	Immunology (33/155); Neurosciences (41/261)	Immunology (Q1); Neurosciences (Q1)
Transfer of omega-3 fatty acids across the blood-brain barrier after dietary supplementation with a docosahexaenoic acid-rich omega-3 fatty acid preparation in patients with Alzheimer's disease: the OmegAD study	JOURNAL OF INTERNAL MEDICINE	AO	2014	10.1111/joim.12166	Suecia	Humano	6,063	Medicine, General & Internal	12/154	Q1
Ketogenic Diet in Alzheimer's Disease	INTERNATIONAL JOURNAL OF MOLECULAR SCIENCES	R	2019	10.3390/ijms20163892	Polonia		4,556	Biochemistry & Molecular; BiologyChemistry, Multidisciplinary	Biochemistry & Molecular (74/297); BiologyChemistry, Multidisciplinary (48/177)	Biochemistry & Molecular Biology (Q1); Chemistry, Multidisciplinary (Q2)
Mediterranean diet: The role of long-chain ?-3 fatty acids in fish; polyphenols in fruits, vegetables, cereals, coffee, tea, cacao	REVUE NEUROLOGIQUE	R	2019	10.1016/j.neurol.2019.08.005	USA		1,91	Clinical Neurology	144/204	Q3

Impacto de las Disfunciones Metabólicas en la EA

and wine; probiotics and vitamins in prevention of stroke, age-related cognitive decline, and Alzheimer disease										
Diet and biomarkers of Alzheimer's disease: a systematic review and meta-analysis	NEUROBIOLOGY OF AGING	R	2019	10.1016/j.neurobiolaging.2018.12.008	Australia		4,347	Geriatrics & Gerontology; Neurosciences	Geriatrics & Gerontology (10/51); Neurosciences (75/272)	Geriatrics & Gerontology (Q1); Neurosciences (Q2)
Modified Mediterranean-ketogenic diet modulates gut microbiome and short-chain fatty acids in association with Alzheimer's disease markers in subjects with mild cognitive impairment	EBIOMEDICINE	AO	2019	10.1016/j.ebiom.2019.08.032	USA		5,736	Medicine, Research & Experimental	18/139	Q1
Is Alzheimer's disease a Type 3 Diabetes? A critical appraisal	BIOCHIMICA ET BIOPHYSICA ACTA-MOLECULAR BASIS OF DISEASE	R	2017	10.1016/j.bbadis.2016.08.018	USA		5,1	Biochemistry & Molecular Biology; Biophysics; Cell Biology	Biochemistry & Molecular Biology (49/293); Biophysics (9/72)	Biochemistry & Molecular Biology (Q1); Biophysics (Q1)
Impaired Glucose Homeostasis in a Tau Knock-In Mouse Model	FRONTIERS IN MOLECULAR NEUROSCIENCE	AO	2022	10.3389/fnmol.2022.841892	Francia	Ratón	5,639	Neurosciences	60/273	Q1
Brain insulin resistance in Alzheimer's disease and related disorders: mechanisms and therapeutic approaches	LANCET NEUROLOGY	R	2020	10.1016/S1474-4422(20)30231-3	USA		44,18	Clinical Neurology	1/208	Q1
Insulin Resistance and Alzheimer's Disease: Bioenergetic Linkages	FRONTIERS IN AGING NEUROSCIENCE	R	2017	10.3389/fnagi.2017.00345	USA		3,582	Geriatrics & Gerontology; Neurosciences	Geriatrics & Gerontology (14/53); Neurosciences (87/261)	Geriatrics & Gerontology (Q2); Neurosciences (Q2)
BRAIN INSULIN RESISTANCE AT THE CROSSROADS OF METABOLIC AND COGNITIVE DISORDERS IN HUMANS	PHYSIOLOGICAL REVIEWS	R	2016	10.1152/physrev.00032.2015	Alemania		24	Physiology	1/83	Q1
Identification of Potential Targets Linked to the Cardiovascular/Alzheimer's Axis through Bioinformatics Approaches	BIOMEDICINES	AO	2022	10.3390/biomedicines10020389	España	Tejido	6,081 (2020)	Biochemistry & Molecular; BiologyMedicine, Research & Experimental; Pharmacology & Pharmacy	Biochemistry & Molecular (65/295); BiologyMedicine, Research & Experimental (32/140);	Biochemistry & Molecular (Q1); BiologyMedicine, Research & Experimental (Q1);

Impacto de las Disfunciones Metabólicas en la EA

																			Pharmacology & Pharmacy (33/276)	Pharmacology & Pharmacy (Q1)
--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	----------------------------------	------------------------------