

► Obesity as a risk factor for Alzheimer's disease

38

LA OBESIDAD

como factor de riesgo para la enfermedad de Alzheimer

UDLAP

ALZHEIMER

Por:  Araliz López-Pintor · Aura Matilde Jiménez Garduño · Erwin Josuan Pérez-Cortés

RESUMEN

La obesidad se ha triplicado desde 1975 y está asociada a múltiples alteraciones metabólicas. Las personas con obesidad presentan mayor riesgo de desarrollar la enfermedad de Alzheimer (EA), debido a mayor daño en el DNA, neurodegeneración, pérdida en la integridad de la barrera hematoencefálica y deterioros en el comportamiento. También fue mostrado que al revertir una dieta alta en grasas (DAG), se logró detener el deterioro cognitivo. Hasta el momento, aunque no queda dilucidado por completo el mecanismo de la EA durante la obesidad, esta revisión muestra algunos estudios con humanos y modelos animales que asocian los efectos metabólicos y cognitivos.

PALABRAS CLAVE:

Adiposo · Obesidad · Demencia · Enfermedad de Alzheimer · Barrera hemato-encefálica

ABSTRACT

Obesity has tripled since 1975 and is associated with multiple metabolic alterations. People with obesity are at increased risk of developing Alzheimer's disease (AD), due to increased DNA damage, neurodegeneration, loss of blood-brain barrier integrity and behavioral impairments. It was also shown that by reversing a high-fat diet (HFD), cognitive decline was arrested. So far, although the mechanism of AD during obesity is not fully elucidated, this review shows some studies with humans and animal models that associate metabolic and cognitive effects.

KEYWORDS:

Adipose · Obesity · Dementia · Alzheimer's disease · Blood-Brain Barrier (BBB)

EDAD

medad de



◆ INTRODUCCIÓN

La prevalencia del sobrepeso y la obesidad continúa en aumento en todo el mundo. La Organización Mundial de la Salud (OMS) publicó que, según datos desde 1975, la obesidad se ha triplicado en el mundo. En 2016, más de 1900 millones de adultos tenían sobrepeso y más de 650 millones eran obesos (OMS, 2020); mientras que las proyecciones para el 2030 en Estados Unidos serán de uno de cada dos adultos presentará obesidad y uno de cada cuatro será diagnosticado con obesidad mórbida y será más habitual en mujeres, adultos de raza negra no hispanos y adultos de bajos ingresos económicos (Ward *et al.*, 2019). La obesidad es una condición en la que el exceso de grasa se acumula a tal grado, que puede provocar efectos metabólicos o alteraciones hormonales. Esta enfermedad es causada por un desequilibrio de ingesta de alimentos y gasto de energía, sin embargo, la pérdida de equilibrio aún no está clara debido a la complejidad de sus procesos (Rhea *et al.*, 2017). La obesidad también se caracteriza por presentar una inflamación crónica de bajo grado, un aumento en el estrés oxidativo y disfunción mitocondrial; no obstante, aún se desconoce el mecanismo en cuanto al cambio de la función mitocondrial del tejido adiposo en la obesidad, así como la manera en que contribuye en el desarrollo temprano de la alteración metabólica (Rigotto y Basso, 2019). La enfermedad de Alzheimer (EA) es multifactorial, compleja y heterogénea. Es una alteración neurodegenerativa relacionada con la edad (Nday *et al.*, 2018) e impacta hasta el 45% de las personas que sobreviven posterior a los 85 años (Janota *et al.*, 2016). La demencia afecta a cincuenta millones de personas en el mundo y cada año se registran diez millones de nuevos casos. Se proyecta que para el 2030 se diagnostiquen 82 millones de casos y para el 2050, muy probablemente existan 152 millones de personas con esta enfermedad (OMS, 2019). La EA es la forma más común de demencia (Kang *et al.*, 2017). Está caracterizada por el depósito de placas beta amiloide ($A\beta$, por sus siglas en inglés) extracelulares y son una forma insoluble de agregados del péptido $A\beta$.3 y los depósitos intraneuronales de los ovillos neurofibrilares (NFTs, por su siglas en inglés), las cuales están conformadas por proteínas hiperfosforiladas (Kang *et al.*, 2017). A pesar de las observaciones en donde el envejecimiento re-

LA OBESIDAD

se ha triplicado desde 1975 y está asociada a múltiples alteraciones metabólicas

1

La Organización Mundial de la Salud (OMS) publicó que, según datos desde 1975, la obesidad se ha triplicado en el mundo.

2

La obesidad es una condición en la que el exceso de grasa se acumula a tal grado, que puede provocar efectos metabólicos o alteraciones hormonales.

3

Esta enfermedad es causada por un desequilibrio de ingesta de alimentos y gasto de energía.

presenta una condición aunada con la adquisición de esta enfermedad u otras investigaciones enfocadas al tratamiento, aún no se han encontrado terapias eficaces para la EA (Kang *et al.*, 2017).

Distintos estudios han demostrado que la obesidad aumenta el riesgo de adquirir demencia, e incluso presentan un mayor riesgo de tener EA (Anjum *et al.*, 2018). En el estudio realizado por Pugazhenti *et al.* (2017) se observó que aquellos pacientes que tuvieron mayor diámetro abdominal, presentaron tres veces más posibilidades de desarrollar demencia en comparación con los controles; también se probó que aquellos pacientes que tuvieron un índice de masa corporal (IMC) >30 desarrollaron demencia. Igualmente se confirmó que personas con obesidad entre los 30-39 años experimentaron mayor riesgo de tener demencia, y conforme disminuía el peso, el riesgo se aminoraba (Pugazhenti *et al.*, 2017). Por su parte, Malpetti *et al.* (2018) mostraron la influencia del IMC en la neurodegeneración, estudiando el metabolismo cerebral por tomografía por emisión de positrones con F-fluorodeoxiglucosa (18F-FDG-PET, por sus siglas en inglés). Comprobaron que las mujeres con mayor IMC tienen mayor vulnerabilidad a la alteración en los sistemas neuronales y una conectividad reducida en las redes cerebrales frontales y límbicas (Malpetti *et al.*, 2018). Por tanto, el entender el estado de arte de la ciencia sobre la conexión entre estas dos patologías es muy importante para dirigir los esfuerzos futuros en las direcciones correctas. Por tal motivo, en esta revisión se discutirán los estudios realizados en humanos, ratas y en ratones proveyendo información sobre la relación de la obesidad con la progresión de la EA.

En la tabla 1 se muestran estudios realizados con humanos y algunos otros con modelos animales, en relación a los que desencadenan la demencia y los distintos comportamientos.

Tabla 1. Recopilación de artículos originales.

Subtemas	Título, autor y año de la publicación	Objetivos	Hallazgos principales
DAG	<i>Astragalus membranaceus</i> -Polysaccharides Ameliorates Obesity, Hepatic Steatosis, Neuroinflammation and Cognition Impairment without Affecting Amyloid Deposition in Metabolically Stressed APPswe/PS1dE9 Mice Huang <i>et al.</i> (2017).	Se determinaron los efectos de APS en ratones con estrés metabólico como tratamiento de la EA esporádica.	El APS disminuyó el peso corporal, los niveles de insulina y de leptina, la resistencia a la insulina y a los triglicéridos hepáticos; además mejoró la intolerancia a la glucosa oral, la neuroinflamación y se expuso un restablecimiento del comportamiento en los ratones.
	Association of adiponectin, leptin and resisting with inflammatory markers and obesity in dementia. Bednarska-Makaruk <i>et al.</i> (2017).	Dictaminaron a la adiponectina, leptina y resistina en distintos tipos de demencia y su asociación entre marcadores inflamatorios, resistencia a la insulina y obesidad abdominal en 205 pacientes.	Se dispuso la relación entre el aumento de niveles de adiponectina con la demencia de origen neurodegenerativo a la vez que la resistina se encontró asociada con la demencia de tipo vascular; así que la resistina puede usarse como biomarcador en la demencia.
	Age-dependent regulation of obesity and Alzheimer-related outcomes by hormone therapy in female 3xTg-AD mice. Christensen <i>et al.</i> (2017).	Se valoró la eficacia de la HT contra la obesidad y su asociación con la EA en ratones en distintas edades.	La DAG en ratones fomentó la patogénesis temprana, aceleró el desarrollo inicial de la EA, pero no aumentó la progresión posterior de la enfermedad. La HT perimenopáusica retrasó el inicio de la EA. La obesidad disminuyó el efecto neuroprotector de la HT.
	Effects of aging, high-fat diet, and testosterone treatment on neural and metabolic outcomes in male brown Norway rats. Moser <i>et al.</i> (2019).	Evaluaron las variaciones de la dieta obesogénica con la edad, y si la testosterona en ratas atenuaba los efectos negativos de la DAG.	Los animales en la edad adulta fueron más vulnerables a la DAG pero el envejecimiento expuso peores resultados. Los efectos de la testosterona como atenuador de las consecuencias de la DAG fueron limitados. La sensibilidad a la insulina en pacientes con EA tuvo mejores resultados cognitivos.
	Evaluation of neuropathological effects of a high-fat high-sucrose diet in middle-aged male C57BL6/J mice. Baranowski <i>et al.</i> (2018).	Examinaron las alteraciones tempranas de señalización de la insulina cerebral junto con marcadores inflamatorios relacionados con el estrés en ratones tras la ingesta de la DAG y sacarosa.	La DAG en combinación con sacarosa en ratones con envejecimiento provocaron elevaciones en la inflamación y en el estrés energético en el hipocampo y en la corteza prefrontal. Esta patología no se presentó de forma uniforme en el cerebro.
	High fat induces brain insulin resistance and cognitive impairment in mice. Kothari <i>et al.</i> (2017).	Probaron los cambios por la DAG en la sensibilidad periférica a la insulina y los desórdenes cognitivos en ratones.	Los ratones alimentados con DAG tuvieron un aumento de obesidad y menor tolerancia tanto a la glucosa como a la insulina en comparación con el resto, además presentaron un aumento en la deposición de A β y disminución de plasticidad sináptica, modificaciones que podrían enaltecer el deterioro cognitivo.
	Hypertension and obesity moderate the relationship between beta-amyloid and cognitive decline in midlife. Clark <i>et al.</i> (2019).	Estudiaron si la obesidad central, la HTA o síntomas depresivos regulaban la relación entre A β y el rendimiento cognitivo en la edad adulta tardía en 207 pacientes.	Fue demostrado que la presencia de HTA y obesidad en la mediana edad puede aumentar el deterioro cognitivo relacionado con el depósito de A β , por tanto, al tratar los factores de riesgo modificables se podría lograr el retrasar del deterioro cognitivo. Los factores de riesgo vascular estuvieron asociados con A β elevado.
	Mitochondrial Abnormalities and Synaptic Loss Underlie Memory Deficits Seen in Mouse Models of Obesity and Alzheimer's Disease. Martins <i>et al.</i> (2017).	Se probó el efecto de la DAG sobre la memoria en ratones y sus anomalías ultraestructurales.	La DAG incrementó el peso corporal y los niveles de insulina, hubieron problemas en la memoria, además de modificaciones en la morfología mitocondrial por estrés oxidativo y la producción de ROS y en los capilares del hipocampo así como una reducción en la sinapsis provocando daño en la memoria.
	Rapid and reversible impairment of episodic memory by a high-fat diet in mice. McLean <i>et al.</i> (2018).	Se verificó la relación entre la DM2 y la obesidad en ratones con DAG.	Los ratones demostraron que la memoria episódica, la asociativa espacial y la contextual se afectaron con un solo día de DAG, por tanto, los recuerdos más complejos tienen mayor riesgo de afectarse por la DAG; una dieta saludable provocó que estos efectos fueran reversibles.

Tabla 1. Recopilación de artículos originales.

Subtemas	Título, autor y año de la publicación	Objetivos	Hallazgos principales
DAG	Reversal of high fat diet-induced obesity improves glucose tolerance, inflammatory response, β -amyloid accumulation cognitive decline in the APP/PSEN1 mouse model of Alzheimer disease. Walker <i>et al.</i> (2017).	Comprobaron el límite en que la concentración de A β inducida por DAG y el deterioro cognitivo, y si estos efectos eran recuperables en ratones.	Al cambiar la DAG por una dieta saludable se mostraron beneficios como: la pérdida de peso, la corrección de intolerancia a la glucosa, la disminución de la respuesta inflamatoria, así como una mejoría en tareas de comportamiento.
	Unfavourable gender effect of high body mass index on brain metabolism and connectivity. Malpetti <i>et al.</i> (2018).	Estudiaron los efectos de los niveles de IMC sobre el metabolismo cerebral en estado de reposo y la conectividad cerebral en 206 pacientes con EA.	El IMC alto tuvo un efecto negativo sobre el metabolismo cerebral de mujeres con EA. Las mujeres obesas en comparación de los hombres tuvieron atrofia del lóbulo temporal, degeneración de la mielina y mayor alteración en la BHE, lo que predispone mayor riesgo de EA. La APOE4 y la inflamación podrían estar involucradas con el riesgo de EA y la obesidad.
En la genética	Altered DNA repair; and early pathogenic pathway in Alzheimer's disease and obesity. Yu <i>et al.</i> (2018).	Se compararon las rupturas de ADNdc, la apoptosis neuronal y el estado de dos vías principales de reparación en ratones con DAG.	Los ratones jóvenes alimentados con DAG presentaron pérdida neuronal, mayores tasas de apoptosis, alteraciones en el daño de ADN y reparación fallida de los ADNdc formaron una parte importante en cuanto a la degeneración en la EA. En cuanto a la memoria en los ratones fueron similares en ambos tipos, pero bajo condiciones estresantes (el cambio de dieta aceleró el deterioro cognitivo y daño neuropatológico).
	Genetic basis of motor cognitive risk syndrome in the Health and Retirement Study Sathyan <i>et al.</i> (2019).	Evaluaron la herencia poligénica del MCR en 4,915 pacientes mayores de 65 años.	Aunque fueron evaluadas 9 puntuaciones poligénicas, dos de ellas como el IMC y la circunferencia de la cintura mostraron una mayor relación con el MCR.
	Nrf2 Deficiency Exacerbates Obesity-Induced Oxidative Stress, Neurovascular Dysfunction, Blood-Brain Barrier Disruption, Neuroinflammation, Amyloidogenic Gene Expression, and Cognitive Decline in Mice, Mimicking the Aging Phenotype. Tarantini <i>et al.</i> (2018).	Se probó si la deficiencia de Nrf2 exacerbaba la disfunción cerebrovascular inducida por la obesidad en ratones.	Se observó en ratones con deficiencia de Nrf2 la presencia de estrés oxidativo inducido por la DAG así como la senescencia celular, el deterioro en las respuestas de acoplamiento neurovascular y la interrupción de la BHE.
	Obesity Accelerates Alzheimer-Related Pathology in APOE4 but not APOE3 Mice Moser <i>et al.</i> (2017)	Se estudió la relación de la obesidad con la APOE4, mediante la inducción con DAG saturadas y azúcares en ratones.	Fue demostrada la interacción tanto genética como ambiental en los ratones que consumieron la DAG y azúcares saturados en donde se encontraron mayores depósitos de A β , lo que favoreció un mayor riesgo de EA influenciado por el genotipo APOE4. También se observó una importante interacción con el gen X y hubo más susceptibilidad a los efectos de la obesidad que promueve la EA.
	SORLA facilitates insulin receptor signaling in adipocytes and exacerbates obesity. Schmidt <i>et al.</i> (2016).	Se analizó SORL1 en 362 personas y en ratones para comprobar su papel en la regulación del metabolismo.	Se observó un mecanismo molecular entre la asociación de SORL1 con la obesidad lo que confirmó la correlación entre la neurodegeneración y el metabolismo que converge sobre el receptor SORLA.

Abreviaturas:

A β : proteína β -amiloide; ADNdc: ADN de doble cadena; APOE4: apolipoproteína en el alelo 4; APS: polisacáridos del *Astragalus membranaceus*, por sus siglas en inglés; BHE: barrera hemato-encefálica; DAG: dieta alta en grasas; DM2: diabetes mellitus tipo 2; EA: enfermedad de Alzheimer; HDL: lipoproteínas de alta densidad, por sus siglas en inglés; HOMA-IR: índice de resistencia a la insulina, por sus siglas en inglés; HT: terapia hormonal, por sus siglas en inglés; HTA: hipertensión arterial; IMC: índice de masa corporal; MCR: síndrome de riesgo cognitivo-motor, por sus siglas en inglés; noTG: no transgénicos; RI: receptor de insulina; ROS: especies reactivas del oxígeno, por sus siglas en inglés, y 25-OH: 25-hidroxi vitamina D.

OBESIDAD Y ALZHEIMER

Diversos estudios se han realizado para encontrar la asociación entre obesidad y la EA han demostrado que conforme la edad avanza, suelen presentarse condiciones como el aumento de anomalías metabólicas.

ENTRE LAS QUE SE INCLUYEN:

1

LA OBESIDAD ABDOMINAL

2

LAS DISLIPIDÉMICAS

3

LA HIPERTENSIÓN

4

LA RESISTENCIA A LA INSULINA

Cuyo conjunto está denominado como síndrome metabólico (SM).

• Obesidad y Alzheimer

Diversos estudios se han realizado para encontrar la asociación entre obesidad y la EA han demostrado que conforme la edad avanza, suelen presentarse condiciones como el aumento de anomalías metabólicas, entre las que se incluyen: la obesidad abdominal, las dislipidémicas, la hipertensión y la resistencia a la insulina, cuyo conjunto está denominado como síndrome metabólico (SM). Está considerada como una condición inflamatoria sistémica de bajo grado, asociada con mayor riesgo de aterosclerosis, enfermedad cardiovascular y diabetes, además, éstos podrían estar relacionados con la edad, el deterioro cognitivo leve, demencia leve, demencia vascular y la EA. Se ha informado que la obesidad ha contribuido con la inflamación crónica lo que da lugar a la resistencia a la insulina y al SM (Bednarska-Makaruk *et al.*, 2017).

Malpetti *et al.* (2018) evaluaron la influencia del IMC en la neurodegeneración al correlacionarla con el metabolismo cerebral, demostrada por tomografía por emisión de positrones con F-fluorodeoxiglucosa (18F-FDG-PET). Esta evaluación comprobó que las mujeres con mayor IMC tienen mayor vulnerabilidad a la alteración en los sistemas neuronales y una conectividad reducida en las redes cerebrales frontales y límbicas.

Por otro lado, hay algunos factores de riesgo modificables en la obesidad y la EA al mostrar asociación con el SM así como la depleción estrogénica que ocurre en la mujer durante la perimenopausia (Christensen y Pike, 2017). Se ha reconocido que el estrés metabólico puede provocar la pérdida de neuronas y, por consecuencia, la conexión sináptica, conllevando a la

hiperfosforilación de tau y a la modificación del estado inflamatorio en los órganos periféricos que provocan que el cerebro sea capaz de desencadenar la acumulación de A β en la EA. De hecho, la inflamación crónica mediada por la activación excesiva de microglía y astrocitos en el cerebro forman parte de la patogénesis de la EA (Huang *et al.*, 2017).

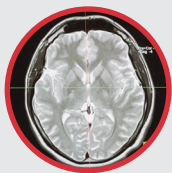
• Alteración de la barrera hematoencefálica (BHE) y la obesidad

La BHE es una interfaz que conecta para que la sangre circulante con el parénquima y el endotelio de la microvasculatura cerebral que forma parte anatómica de la BHE. Las células endoteliales están estrechamente unidas para disminuir la permeabilidad paracelular y proteger al cerebro de neurotoxinas y alta resistencia eléctrica transendotelial, así que sustancias como la glucosa requieren de transportadores para su entrada. Las causas que dan como resultado un aumento en la permeabilidad de la BHE y alteran la degradación de la BHE son la disminución de pericitos, la activación de las células endoteliales, la reducción de las proteínas de unión estrecha, la reducción de la densidad mitocondrial endotelial, y la necrosis focal del endotelio cerebral (por mencionar algunas) conllevando al aumento en la permeabilidad de la BHE. Se sabe que los pericitos son pieza clave para la formación y mantenimiento de la BHE y que la pérdida de éstos acelera la acumulación de A β , promueve la disminución neuronal y lleva al deterioro cognitivo. Actualmente, faltan desarrollar más estudios en cuanto a si esta pérdida es resultado de la EA o por la patogénesis de los pericitos (van de Haar *et al.*, 2016).

OBESIDAD Y OTRO TIPO DE DEMENCIAS



Otra enfermedad asociada con la obesidad es el síndrome de riesgo cognitivo-motor (MCR, por sus siglas en inglés).



Esta enfermedad es un tipo de síndrome de predemencia, caracterizado por la presencia de quejas cognitivas subjetivas y marcha lenta.

En este estudio se identificó la predisposición genética compartida con EA y rasgos asociados con la marcha lenta, que funcionan como predictores tempranos de deterioro cognitivo y demencia.

Por otra parte, estudios con resonancia magnética han evidenciado que la alteración en la BHE en el hipocampo puede indicar un evento temprano, y una cascada patológica en la EA, involucrando la disminución de flujo sanguíneo cerebral (FSC), la pérdida de BHE y la inflamación. Aún quedan por estudiar estas vías, pero se tiene claro que la hipoperfusión y el incremento de la fuga de la BHE encajan en el circuito de retroalimentación positiva hipotética del aumento en la fuga de BHE cuando el líquido cefalorraquídeo disminuye y viceversa (Walker *et al.*, 2017). De hecho, la hipoperfusión puede estar implicada con el deterioro cognitivo y la disminución del volumen del hipocampo. Esta fuga también se ve aumentada con una DAG porque se exacerban los efectos del envejecimiento sobre la permeabilidad de la BHE (Walker *et al.*, 2017).

Otra hipótesis menciona que tanto la hipertensión como la obesidad reducen el flujo sanguíneo cerebral, causan alteración en la BHE e incluso, llegan a disminuir el aclaramiento de A β , aumentar la producción de A β y dar como resultado una disfunción neuronal; dando por consecuencia el deterioro cognitivo. Sin embargo, este tema aún no se define, puesto que, en otra muestra no hubo diferencias de A β relacionados con obesidad, hipertensión o algún tipo de depresión. Otra investigación encontró múltiples factores de riesgo de tipo vascular en la mediana de la edad asociada con la mayor acumulación de A β (Clark *et al.*, 2019).

● Obesidad y otro tipo de demencias

Otra enfermedad asociada con la obesidad es el síndrome de riesgo cognitivo-motor (MCR, por sus siglas en inglés). Esta enfermedad es un tipo de síndrome de predemencia, caracterizado por la presencia de quejas cognitivas subjetivas

y marcha lenta. En este estudio se identificó la predisposición genética compartida con EA y rasgos asociados con la marcha lenta, que funcionan como predictores tempranos de deterioro cognitivo y demencia. De hecho, las relaciones de rasgos genéticos estuvieron asociadas con la obesidad en el MCR (Santhyan *et al.*, 2019).

● Reflexiones sobre el contenido de la literatura actual

La obesidad, al ser una enfermedad multifactorial, presenta múltiples asociaciones con diversas patologías debido a las alteraciones que genera en el metabolismo. Datos que indican que el 57% de los niños, de 2 a 19 años tendrán obesidad a los 25 años en Estados Unidos (Ward *et al.*, 2019). Y esto demuestra lo alarmante que resulta esta enfermedad.

En algunos estudios quedó demostrado el fuerte efecto que tiene el género para desarrollar demencia, al poner de manifiesto que las mujeres con alto IMC presentan mayor riesgo de tener la EA en comparación con el hombre, mostrando la reducción de los mecanismos de reserva neuronales disponibles en pacientes femeninas (Moser *et al.*, 2017; Malpetti *et al.*, 2018). Por tanto, este factor se deberá tomar en cuenta para futuros tratamientos.

También se admitió la división de factores de riesgo modificables y no modificables. De esta forma, las medidas que ayuden a prevenir la DM2 y la HTA serán de ayuda para evitar los casos de demencia asociados a estas condiciones (McLean *et al.*, 2018; Clark *et al.*, 2019).

Algunos estudios reportan que al disminuir las cantidades de grasas en la dieta algunos cambios fueron apreciados casi de inmediato en lo que respecta al restablecimiento de la cognición y el comportamiento social (Huang *et al.*, 2017; Walker *et al.*, 2017; McLean *et al.*, 2018),

sin embargo, el estudio de Christensen *et al.* (2017) no refiere mejora en el comportamiento. Esto puede deberse a que la introducción de la DAG fue en una edad tardía, situación que muestra que a una edad temprana se tiene mayor probabilidad de no restablecerse la memoria. Otros resultados a largo plazo fueron la pérdida de peso, así como la reparación en cuanto a los mecanismos de inflamación (Walker *et al.*, 2017; McLean *et al.*, 2018).

Es importante tomar en cuenta que la obesidad inducida por la DAG llevó a las fases iniciales de la neuropatología de la EA y se promovió con mayor facilidad la generación de estradiol y otras hormonas esteroideas. Es necesario tomar todas las medidas de precaución ya que, aunque el envejecimiento no es un factor modificable, sí lo es la obesidad y la terapia hormonal en la edad adulta en donde los efectos neuroprotectores estuvieron presentes (Christensen *et al.*, 2017). La DAG a edades tempranas tiene mayor probabilidad de EA, al observarse que tuvieron la misma acumulación de A β que la que tenían los ratones envejecidos (Yu *et al.*, 2018), por tanto, se debe continuar enfatizando la dieta saludable sobre todo a edades tempranas.

El estudio también demostró que el aumento de A β y la disminución de plasticidad sináptica fue mayor en ratones con DAG que conllevó a un mayor deterioro cognitivo (Kothari *et al.*, 2017).

Por su parte, el análisis del IMC elevado tuvo un efecto negativo en el metabolismo cerebral de las mujeres, expuesto por una alta neurodegeneración y manifestaciones clínicas en la EA, ya que la baja conectividad entre el cíngulo de la corteza anterior derecha, así como la ínsula izquierda, estuvieron implicadas en los efectos gratificantes de los alimentos. Por lo tanto, la

interrupción del circuito de recompensa puede ser pieza clave en el circuito de control, con esto se demuestra que las estructuras cerebrales anteriores están relacionadas como mecanismo de defensa en el envejecimiento y la demencia (Malpetti *et al.*, 2018).

Es necesario tener en cuenta la importancia de la integridad de la BHE, que tiene un papel fundamental en el estrés oxidativo y en la inflamación de los microcapilares del sistema nervioso central (SNC), capaz de ocasionar una sobreproducción de A β y un espacio insuficiente, lo que llevó a la neuroinflamación y neurotoxicidad, formando un círculo vicioso relacionado con la progresión de la A β , por lo que el uso de polisacáridos del *Astragalus membranaceus* (APS, por sus siglas en inglés) fue capaz de reducir el estrés metabólico y la neuroinflamación así como la mejoría en el comportamiento de los ratones (Huang *et al.*, 2017). Por tanto, para evitar tener un flujo cerebral menor y mostrar signos patológicos tempranos de la EA, se tuvieron que hacer modificaciones en la DAG permitiendo disminuir el deterioro cognitivo (Walker *et al.*, 2017).

Otro factor que se encontró en los hallazgos es que, al mejorar la intolerancia a la glucosa, puede conllevar a una mejora en la neuroinflamación, tal es el caso de Huang *et al.* (2017); Walker *et al.* (2017); Moser *et al.* (2019), así que es necesario tratar de mantener estados euglicémicos; ya sea con ejercicio, dieta o medicamentos con el objetivo de evitar la EA en las personas susceptibles.

Cada vez hay más herramientas usadas para detectar el progreso de la EA como la resistina, (usado como marcador que señala inflamación durante la demencia en el mecanismo vascular), la adiponectina y la leptina. También se examinó la quitotriosidasa sérica, expresada



LA OBESIDAD, AL SER UNA ENFERMEDAD MULTIFACTORIAL, PRESENTA MÚLTIPLES ASOCIACIONES CON DIVERSAS PATOLOGÍAS DEBIDO A LAS ALTERACIONES QUE GENERA EN EL METABOLISMO.



ES IMPORTANTE TOMAR EN CUENTA QUE LA OBESIDAD INDUCIDA POR LA DAG LLEVÓ A LAS FASES INICIALES DE LA NEUROPATOLOGÍA DE LA EA Y SE PROMOVió CON MAYOR FACILIDAD LA GENERACIÓN DE ESTRADIOL Y OTRAS HORMONAS ESTEROIDEAS.



Araliz López-Pintor

Médico cirujano y partero por la Universidad Michoacana de San Nicolás de Hidalgo (UMSNH). Obtuvo su maestría en Docencia para la Educación Media Superior (MADEMS) en el área de Biología

por la UNAM. Actualmente estudia el doctorado en Biomedicina Molecular en la UDLAP.

araliz.lopezpr@udlap.mx



Aura Matilde Jiménez Garduño

Doctora en Ciencias Biomédicas y coordinadora del doctorado en Biomedicina Molecular de la Universidad de las Américas Puebla. aura.jimenez@udlap.mx



Erwin Josuan Pérez Cortés

AUTOR DE CORRESPONDENCIA

Doctor en Ciencias Fisiológicas. Profesor de tiempo completo del Departamento de Ciencias de la Salud de la Universidad de las Américas Puebla. Revisor del medio de comunicación de fisiología «Fisiología DJ». erwin.perez@udlap.mx

en los pacientes con demencia vascular. Todos estos controles dan lugar a la identificación del perfil de demencia y podrían ser utilizados como medidas preventivas en cuanto a la EA (Bednarska *et al.*, 2017).

Como se revisó anteriormente, múltiples factores de riesgo que desencadenan la demencia son modificables, pero la obesidad juega un papel fundamental en el desarrollo de esta enfermedad, y por este motivo es indispensable trabajar en planes alimenticios con dietas bajas en grasas y ricos en antioxidantes (Kang *et al.*, 2017). El uso del resveratrol, al rescatar la función endotelial de ratones envejecidos y ser vasoprotector, puede ser una medida alternativa para aquellos que tuvieron una DAG (Tarantini *et al.*, 2018). Sin embargo, el realizar ejercicio, mantener concentraciones normales de glucosa y tener un peso saludable toda la vida, son factores que pueden ayudar a mejorar el déficit de aprendizaje en algunas personas, disminuyen los casos de obesidad y pueden mejorar la memoria en personas con obesidad (McLean *et al.*, 2018).

CONCLUSIONES

Es importante conocer que la EA es un trastorno en el que no existe un mecanismo para explicar su fisiopatología relacionada con la pérdida de memoria, por tal razón, es importante el desarrollo de terapias efectivas que ayuden a prevenir la identificación de factores de riesgo modificables —como la obesidad— y el conocimiento del uso de biomarcadores, que podrían ayudar a retrasar la aparición de la EA y funcionar como medidas preventivas.

REFERENCIAS

- Anjum, I., Fayyaz, M., Wajid, A., Sohail, W. y Ali, A. (2018). Does obesity increase the risk of dementia: a literature review. *Cureus*, 10: e2660.
- Baranowski, B. J., Bott, K. N. y MacPherson, R. E. (2018). Evaluation of neuropathological effects of a high-fat high-sucrose diet in middle-aged male C57BL6/J mice. *Physiological Reports*, 6(11), e13729.
- Bednarska-Makaruk, M., Graban, A., Wiśniewska, A., Łojkowska, W., Bochyńska, A., Gugala-Iwaniuk, M., Sławinska, K., Lągowska, A., Ryglewicz, D. y Wehr, H. (2017). Association of adiponectin, leptin and resistin with inflammatory markers and obesity in dementia. *Biogerontology*, 18(4), 561-580.
- Christensen, A. y Pike, C. J. (2017). Age-dependent regulation of obesity and Alzheimer-related outcomes by hormone therapy in female 3xTg-AD mice. *PLoS one*, 12(6), e0178490
- Clark, L. R., Kosciak, R. L., Allison, S. L., Berman, S. E., Norton, D., Carlsson, C. M., Betthausen, T. J., Bendlin, B. B., Christian, B. T., Chin, N. A., Asthana, S. y Johnson, S. C. (2019). Hypertension and obesity moderate the relationship between β -amyloid and cognitive decline in midlife. *Alzheimer's & Dementia*, 15(3), 418-428.

- Huang, Y. C., Tsay, H. J., Lu, M. K., Lin, C. H., Yeh, C. W., Liu, H. K. y Shiao, Y. J. (2017). Astragalus membranaceus-polysaccharides ameliorates obesity, hepatic steatosis, neuroinflammation and cognition impairment without affecting amyloid deposition in metabolically stressed APP^{swE}/PS1^{dE9} mice. *International Journal of Molecular Sciences*, 18(12), 2746.
- Janota, C., Lemere, C. A. y Brito, M. A. (2016). Dissecting the contribution of vascular alterations and aging to Alzheimer's disease. *Molecular Neurobiology*, 53(6), 3793-3811.
- Kang, S., Lee, Y. H. y Lee, J. E. (2017). Metabolism-centric overview of the pathogenesis of Alzheimer's disease. *Yonsei Medical Journal*, 58(3), 479-488.
- Kothari, V., Luo, Y., Tornabene, T., O'Neill, A. M., Greene, M. W., Geetha, T. y Babu, J. R. (2017). High fat diet induces brain insulin resistance and cognitive impairment in mice. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Molecular Basis of Disease*, 1863(2), 499-508.
- Malpetti, M., Sala, A., Vanoli, E. G., Gianolli, L., Luzi, L. y Perani, D. (2018). Unfavourable gender effect of high body mass index on brain metabolism and connectivity. *Scientific Reports*, 8(1), 1-9.
- Martins, I. V., Rivers-Auty, J., Allan, S. M. y Lawrence, C. B. (2017). Mitochondrial abnormalities and synaptic loss underlie memory deficits seen in mouse models of obesity and Alzheimer's disease. *Journal of Alzheimer's Disease*, 55(3), 915-932.
- McLean, F. H., Grant, C., Morris, A. C., Horgan, G. W., Polanski, A. J., Allan, K., Campbell, F. M., Langston, R. F. y Williams, L. M. (2018). Rapid and reversible impairment of episodic memory by a high-fat diet in mice. *Scientific reports*, 8(1), 1-9.
- Moser, V. A. y Pike, C. J. (2017). Obesity Accelerates Alzheimer-Related Pathology in APOE4 but no APOE3 Mice. *Eneuro*, 4(3), ENEURO.0077-17.2017 <https://doi.org/10.1523/ENEURO.0077-17.2017>
- Moser, V. A., Christensen, A., Liu, J., Zhou, A., Yagi, S., Beam, C. R., Galea, L. y Pike, C. J. (2019). Effects of aging, high-fat diet, and testosterone treatment on neural and metabolic outcomes in male brown Norway rats. *Neurobiology of Aging*, 73, 145-160.
- Nday, C. M., Eleftheriadou, D. y Jackson, G. (2018). Shared pathological pathways of Alzheimer's disease with specific comorbidities: current perspectives and interventions. *Journal of Neurochemistry*, 144(4), 360-389.
- Organización Mundial de la Salud (10 de abril de 2020). Dementia. Recuperado de <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/dementia>
- Organización Mundial de la Salud (10 de abril de 2020). Dementia. Recuperado de <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/dementia>
- Pugazhenthí, S., Qin, L. y Reddy, P. H. (2017). Common neurodegenerative pathways in obesity, diabetes, and Alzheimer's disease. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-molecular basis of disease*, 1863(5), 1037-1045.
- Rhea, E. M., Salameh, T. S., Logsdon, A. F., Hanson, A. J., Erickson, M. A. y Banks, W. A. (2017). Blood-brain barriers in obesity. *The AAPS Journal*, 19(4), 921-930.
- Rigotto, G. y Basso, E. (2019). Mitochondrial dysfunctions: a thread sewing together Alzheimer's disease, diabetes, and obesity. *Oxidative medicine and cellular longevity*, 2019.
- Sathyan, S., Wang, T., Ayers, E. y Verghese, J. (2019). Genetic basis of motoric cognitive risk syndrome in the Health and Retirement Study. *Neurology*, 92(13), e1427-e1434.
- Schmidt, V., Schulz, N., Yan, X., Schürmann, A., Kempa, S., Kern, M., Blüher, M., Poy, M. N., Olivecrona, G. y Willnow, T. E. (2016). SORLA facilitates insulin receptor signaling in adipocytes and exacerbates obesity. *The Journal of Clinical Investigation*, 126(7), 2706-2720.
- Tarantini, S., Valcarcel-Ares, M. N., Yabluchanskiy, A., Tucsek, Z., Hertelendy, P., Kiss, T., Gautman R., Zhang X. A., Sonntang, W. E., de Cabo, R., Elliot M. H., Kinter M. T., Deak F., Ungvari Z., Csiszar, A y Farkas, E. (2018). Nrf2 Deficiency Exacerbates Obesity-Induced Oxidative Stress, Neurovascular Dysfunction, Blood-Brain Barrier Disruption, Neuroinflammation, Amyloidogenic Gene Expression, and Cognitive Decline in Mice, Mimicking the Aging Phenotype. *The Journals of Gerontology: Series A*, 73(7), 853-863.
- Van de Haar, H. J., Jansen, J. F., van Osch, M. J., van Buchem, M. A., Muller, M., Wong, S. M., Hofman P. A. M., Burgmans S., Verhey F. R. J. y Backes, W. H. (2016). Neurovascular unit impairment in early Alzheimer's disease measured with magnetic resonance imaging. *Neurobiology of aging*, 45, 190-196.
- Walker, J. M., Dixit, S., Saulsberry, A. C., May, J. M. y Harrison, F. E. (2017). Reversal of high fat diet-induced obesity improves glucose tolerance, inflammatory response, β -amyloid accumulation and cognitive decline in the APP/PSEN1 mouse model of Alzheimer's disease. *Neurobiology of disease*, 100, 87-98.
- Ward, Z. J., Bleich, S. N., Craddock, A. L., Barrett, J. L., Giles, C. M., Flax, C., Long, M. W. y Gortmaker, S. L. (2019). Projected US state-level prevalence of adult obesity and severe obesity. *New England Journal of Medicine*, 381(25), 2440-2450.
- Yu, H., Harrison, F. E. y Xia, F. (2018). Altered DNA repair, an early pathogenic pathway in Alzheimer's disease and obesity. *Scientific reports*, 8(1), 1-6.